依托咪酯衍生物研究进展

王　伟[1], 李曲祥[1], 胡书明[1], 徐祥清[1,2*]

(1. 江苏恩华药业股份有限公司, 恩华药物研究院, 江苏 徐州 221116;　2. 江苏省中枢神经药物研究重点实验室, 江苏 徐州 221116)

摘要: 依托咪酯自上市以来, 因其良好的麻醉特性和血流动力学稳定性在静脉麻醉药中占据重要地位, 但肾上腺皮质功能抑制及肌阵挛等不良反应限制了其临床应用, 近年来研究既可保留依托咪酯优良麻醉特性, 又能明显改善其不良反应的新型依托咪酯衍生物是麻醉新药开发的热点方向。通过对其羧酸酯链、咪唑环等药效团的结构修饰, 发现了ABP-700、EL-0052、ET-26和NH600001等新型衍生物, 部分药物已进入III期临床试验和NDA申报阶段, 有望成功开发上市。本文综述了依托咪酯衍生物的设计策略、临床前研究和临床研究进展, 为新型静脉麻醉药的开发提供参考。

关键词: 静脉麻醉药; 依托咪酯衍生物; 肾上腺皮质; 肌阵挛; CYP11B1

中图分类号: R943　　**文献标识码**: A　　**文章编号**: 0513-4870(2026)03-0738-11

Research progress on etomidate derivatives

WANG Wei[1], LI Qu-xiang[1], HU Shu-ming[1], XU Xiang-qing[1,2*]

(*1. Institute of Nhwa Pharmaceutical Research, Jiangsu Nhwa Pharmaceutical Co., Ltd., Xuzhou 221116, China; 2. Jiangsu Key Laboratory of Central Nervous System Drug Research and Development, Xuzhou 221116, China*)

Abstract: Since its introduction to the market, etomidate has held a significant position among intravenous anesthetics due to its favorable anesthetic properties and hemodynamic stability. However, adverse reactions like adrenocortical suppression and myoclonus have limited its clinical application. In recent years, the research on novel etomidate derivatives that can retain the excellent anesthetic characteristics of etomidate while significantly ameliorating its adverse effects has become a hot topic in the development of new anesthetic drugs. Through the structural modification of pharmacophores such as the carboxylic acid ester chain and imidazole ring, new derivatives, including ABP-700, EL-0052, ET-26, and NH600001, have been discovered. Some of these drugs have entered the phase III clinical trial or NDA application stage, showing promising prospects for successful development and marketing approval. This article reviews the design strategies, preclinical research, and clinical research progress of etomidate derivatives, aiming to provide references for the development of new intravenous anesthetics.

Key words: intravenous anesthetics; etomidate derivative; adrenal cortex; myoclonus; CYP11B1

依托咪酯 (etomidate, R16659) 为强生公司于1964年首次合成[1], 为γ-氨基丁酸A型受体 (gamma-aminobutyric acid type A receptor, $GABA_AR$) 的正变构调节剂 (positive allosteric modulator, PAM), 1974年首次在比利时上市[2], 是第一个进入市场的非巴比妥类静脉麻醉药。

依托咪酯具有麻醉药效起效快、作用时间短、恢复迅速、血流动力学稳定及呼吸抑制轻微等特点, 特别适合儿童、老年或心血管疾病患者人群的镇静和麻醉。依托咪酯与其他麻醉药物的心脏手术安全性荟萃分析

收稿日期: 2025-07-05;　修回日期: 2025-08-15.

基金项目: 江苏省科技计划项目 (BM2019004); 徐州市工业和信息产业转型升级专项资金项目“光化学合成在药物工业化生产中的关键技术研发及产业化”.

*通讯作者 Tel: 86-516-66662637, E-mail: xuxiangqing@nhwa-gruop.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2025-0770

表明, 接受依托咪酯治疗的患者相较于对照药组, 在诱导和插管后表现出更稳定的血流动力学特征[3]。此外, 依托咪酯不会抑制交感神经或心肌功能, 是心脏功能受损以及低血容量患者理想的麻醉诱导药物[4,5]。

依托咪酯具有两大明显不良反应 (adverse reactions, AEs), 其一为肾上腺皮质功能抑制, 加重患者自身存在的肾上腺皮质醇分泌不足的情况, 可能使肾上腺功能不全或危重患者 (脓毒血症) 出现严重并发症, 导致住院时间延长甚至全因死亡率提高, 影响中远期转归[6-8]。研究表明, 单次给予正常患者依托咪酯 0.26 mg·kg^{-1}, 皮质醇水平会显著降低 ($P < 0.05$)[9,10], 对于脓毒血症这类特殊患者, 即使单次给予依托咪酯也可能会发生致命后果[11]。一项非心脏手术的回顾性分析表明, 采用依托咪酯麻醉诱导的死亡率是丙泊酚的 2.5 倍, 可能与依托咪酯抑制手术刺激相关的皮质醇释放有关[6]。

依托咪酯的另一常见不良反应为肌阵挛 (myoclonus) 或不自主肌肉运动 (involuntary muscle movement, IMM), 严重肌阵挛累及所有肢体, 可能导致提前终止手术。在未经任何预处理的依托咪酯使用患者中, 重度肌阵挛发生率为 35%[12]。虽然临床上常采用右美托咪定、氯胺酮、阿片类麻醉性镇痛药等药物预防肌阵挛的发生, 但干预作用有时差强人意[13]。

依托咪酯因具有快速起效, 迅速恢复的优良麻醉特性以及良好的血流动力学稳定性, 在麻醉学领域具有重要的应用价值。然而, 伴随着深入应用, 药物本身存在的局限性逐渐凸显, 尤其是肾上腺皮质功能抑制和肌阵挛频发成为亟待解决的问题。鉴于此, 国内外诸多科研机构和药物研发公司致力于探索新的依托咪酯衍生物或类似物, 研究人员期望通过对药物分子结构的优化与改造, 开发出保留依托咪酯优良麻醉药效, 同时能明显减少或消除肾上腺皮质功能抑制及肌阵挛不良反应的新型静脉麻醉药。

1　依托咪酯与 $GABA_AR$ 的构效关系及其不良反应的潜在机制

依托咪酯作用于 $GABA_AR$ $\alpha1\beta2\gamma2L$ 亚型, 通过增强氯离子通道的开放频率, 导致神经元膜电位超极化, 减少神经元放电, 从而产生镇静、催眠和麻醉作用。依托咪酯与 $GABA_AR$ 的分子对接显示, 依托咪酯的苯环在结合口袋中与 β3-Met286 和 α1-Pro233 产生疏水相互作用, 并指向口袋开口处的 α1-Leu232, α1-Met236 与苯环之间可观察到 π-π 相互作用; 咪唑环与 α1-Leu269 和 α1-Pro233 发生疏水相互作用, 咪唑环上 2 位 C-H 键的氢原子指向 β3-Asn265, 形成非经典氢键作用; 连接咪唑环和苯环的碳链上的甲基与 β3-Phe289 产生疏水相互作用, 羧酸酯链的乙基与 β3-Val258 和 α1-Leu240 产生疏水相互作用 (图 1)[14]。

文献[15]报道, 依托咪酯抑制肾上腺皮质功能的原因可能为咪唑环上的碱性氮与细胞色素 P450 11B1 (cytochrome P450 11B1, CYP11B1) 活性位点的血红素铁之间存在特异性相互作用, 导致剂量依赖性地抑制肾上腺线粒体 CYP11B1, 显著影响 11-脱氧皮质醇转化为皮质醇和醛固酮。依托咪酯导致肌阵挛的机制尚不十分明确, 有研究表明依托咪酯诱发的肌阵挛起源于新皮质, 涉及机制可能为谷氨酸转运体功能障碍导致的谷氨酸蓄积, 以及 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体诱发的氯化钾共转运蛋白 2 的表达下调[16,17]。依托咪酯衍生物的研发旨在通过探索对不同药效基团和毒性基团的修饰, 保留其快速起效、迅速苏醒、血流动力学稳定性好的特性, 减少或消除肾上腺皮质功能抑制和肌阵挛两大不良反应。目前主要的结构修饰有 4 个方向, 分别为: ① 羧酸酯链的结构修饰; ② 咪唑环的结构修饰; ③ 羧酸酯链与咪唑环的同时结构修饰; ④ 甲基或苯环的氟代修饰或氘代修饰; 具体阐述。

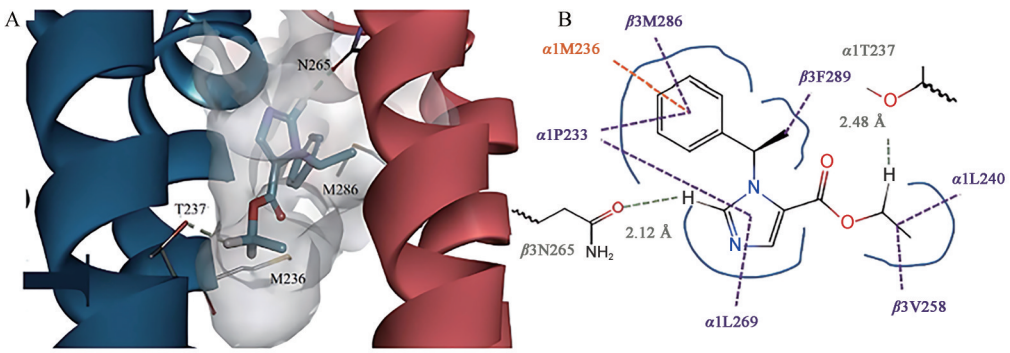


Figure 1　Etomidate interacts with $GABA_AR$. A: 3D Diagram of the interaction between etomidate and $GABA_AR$; B: Etomidate-receptor interactions are shown as a 2D diagram. Hydrophobic interactions are represented by purple bonds, non classical hydrogen bonds by light green bonds, and pi-sulfur interactions by the an orange bond, dark blue curved lines represent the frontiers of amino acid residues binding to etomidate. $GABA_AR$: Gamma-aminobutyric acid type A receptor. Adapted from Ref. 14 with permission. Copyright © 2021 Elsevier Ltd.

2　以ABP-700和ET-26为代表的羧酸酯链结构修饰

2.1　甲氧羰基依托咪酯: 首个甲氧羰基依托咪酯衍生物　美国麻省总医院 (Massachusetts General Hospital, MGH)[18]自2009年起对依托咪酯的羧酸酯链衍生物展开研究, 发现羧酸酯链引入甲氧羰基 (methoxy carbonyl, MOC) 既不受空间位阻影响, 又与咪唑环上的π电子隔离, 有望通过加快与羧酸酯酶的结合, 从而迅速水解代谢, 解决肾上腺皮质功能抑制问题。基于此, MGH发现了MOC-依托咪酯, 化合物**1** (图2), 并对其展开系统研究。MOC-依托咪酯大鼠翻正反射消失 (loss of righting reflex, LORR) 的半数有效剂量 (median effective dose, ED_{50}) 为5.2 ± 1 mg·kg^{-1}, 其麻醉活性是依托咪酯的1/5 (LORR ED_{50} = 1.0 ± 0.03 mg·kg^{-1})。4倍ED_{50}剂量下LORR持续时间仅为55 ± 11 s (依托咪酯 = 24 ± 7 min)。此外, 地塞米松预处理的大鼠1～24 h促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotropic hormone, ACTH) 刺激试验显示, MOC-依托咪酯不抑制肾上腺皮质功能。心血管安全性上, 给予大鼠MOC-依托咪酯、依托咪酯和丙泊酚 (iv, 2倍ED_{50}), MOC-依托咪酯的平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP) 下降程度最小, 持续时间最短。因存在活性代谢物 (麻醉活性约为原型药1/300) 导致大鼠恢复延迟[18,19]。MOC-依托咪酯开创了依托咪酯羧酸酯链结构修饰的先河, 但由于代谢太快, 药效剂量明显变大, 活性代谢产物易蓄积, 易导致苏醒延迟, 目前项目已无进展。

2.2　ABP-700: 环丙基取代的甲氧羰基依托咪酯衍生物　因MOC-依托咪酯代谢速度过快并不符合预期, 因此MGH的Husain等[20]调整结构修饰策略, 引入一些减慢代谢速度的取代基, 希望能在麻醉持续时间和不良反应上取得更佳的平衡。该系列化合物因连接了通过不同取代基修饰的MOC衍生物, 脑清除率差异较大。其中, 环丙基甲氧羰基美托咪酯 (cyclopropyl-methoxycarbonyl metomidate, ABP-700, 化合物**2**) 和二甲基甲氧羰基美托咪酯 (dimethyl-methoxycarbonyl metomidate, DMMM, 化合物**3**) 为该系列的优选化合物。ABP-700大鼠麻醉药效比依托咪酯略弱 (LORR ED_{50} 0.69 ± 0.04 *vs* 0.53 ± 0.17 mg·kg^{-1}), 体外血浆半衰期仅为0.57 min。ABP-700主要活性代谢产物为环丙基甲氧羰基美托咪酸 (CPMM's carboxylic acid metabolite, CPMM-CA), 其麻醉药效约为ABP-700的1/1 000, 犬研

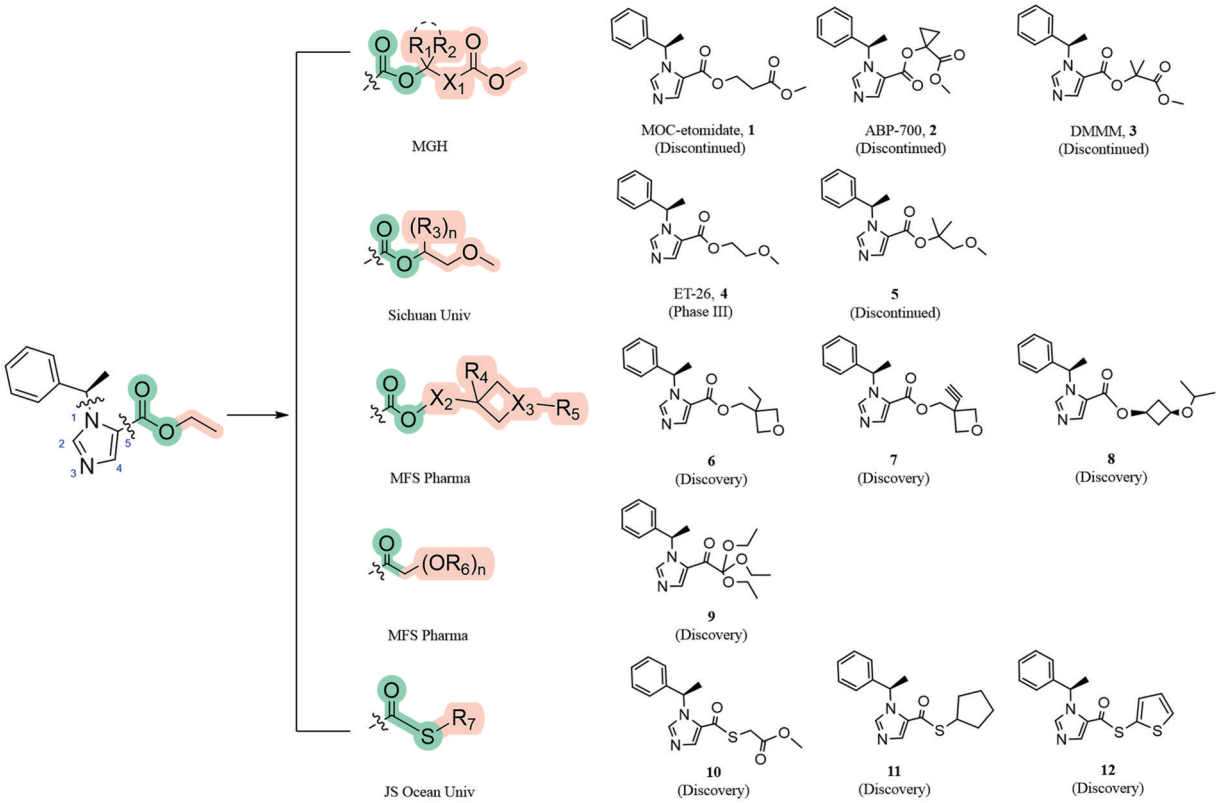


Figure 2　Rapidly hydrolyzed derivatives based on modification of etomidate carboxylate chain. MGH: Massachusetts General Hospital; Sichuan Univ: Sichuan University; MFS: Ma Fei San; JS Ocean Univ: Jiangsu Ocean University; MOC: Methoxy carbonyl; DMMM: Dimethyl-methoxycarbonyl metomidate; R_1−R_7, X_1−X_3 are preferred substituents; R_1, R_2: Methyl, hydrogen, or R_1 and R_2 form cyclopropyl; R_3: Methyl or not present; R_4: Ethyl, cyano, or hydrogen; R_5: 2-Methoxypropyl or not present; R_6: Ethoxy; R_7: Methyl acetate, cyclopentyl, thiphenyl; X_1, X_2: Methylene or not present; X_3: Methylene or oxygen; n: 1−3

究表明, CPMM-CA在84 180～331 750 ng·mL^{-1}下诱发惊厥, 血药浓度是临床的100倍, 可能与抑制GABA$_A$R和甘氨酸受体有关[21]。DMMM麻醉活性比依托咪酯稍弱, 大鼠LORR ED$_{50}$为0.72 ± 0.16 mg·kg^{-1}, 血浆半衰期偏长 (8.7 min)。最终优选化合物ABP-700进入临床研究阶段 (图2)。

ABP-700的I期单剂量爬坡临床试验的剂量范围为0.03～1 mg·kg^{-1}, ABP-700可快速产生镇静和深度全身麻醉, 药代动力学与剂量成比例, 药效和不良反应最佳平衡剂量为0.25和0.35 mg·kg^{-1}。ABP-700的人体半衰期仅约为15 min, 明显短于依托咪酯 (5.5 h)[21]。ACTH刺激试验显示所有接受ABP-700的受试者不发生肾上腺皮质功能抑制。ABP-700明显AEs包括IMM (15/50)、呼吸暂停 (13/50)、过度换气 (10/50)、心动过速 (9/50) 和导管部位相关反应 (6/50) 等, 在0.75和1 mg·kg^{-1}组共计3例患者出现严重IMM并伴有血流动力学紊乱[22]。后续ABP-700又开展了名为Verona的II期临床试验 (NCT02800590, 结肠镜检查的有效性和安全性研究)[23], 结果显示ABP-700清除速度快, 在体内分布和积累量少, 给药速率改变后可迅速稳定, 在停止输注后血药浓度快速下降。CPMM-CA清除速率较原型药低, 长时间输注容易导致蓄积; CPMM-CA的清除率会随着年龄的增长而降低, 故有潜在诱发癫痫发作的风险。ABP-700最常见AEs为IMM, 观察到IMM的个体中, ED$_{50}$一般较低, 更可能脱抑制。表现出IMM的受试者可能因肌电受到干扰, 有时显示双频指数值升高, 但根据警觉性/镇静评分 (modified observer's alertness/sedation scale, MOAA/S) 判断, 其仍处于深度麻醉状态, 会导致处理后的脑电图与临床体征监测评分之间的差异无法解释, 使麻醉深度的评估变得相当复杂。该研究对高发的IMM的原因进行推断, 认为依托咪酯及其衍生物所作用的GABA$_A$R亚型不同于其他麻醉药, 对诱发产生IMM的GABA$_A$R亚型敏感性更高; 药物在组织中的分布速度和程度的个体差异性较大, 尤其在快速起效药物中, 更容易导致IMM; 这种多变性可能导致药物在中枢神经系统不同脑区的开始作用时间不同步, 造成皮层下兴奋性神经元回路的短暂脱抑制, 进而发生IMM[24]。ABP-700已无进展报告。

2.3　ET-26: 甲氧基修饰的依托咪酯衍生物　甲氧基依托咪酯 (moxetomidate, ET-26, 化合物**4**) 为四川大学华西医学院发现, 现处于III期临床研究阶段。甲氧基系列化合物中, ET-26和化合物**5**麻醉药效较好 (图2)。犬研究显示ET-26、化合物**5**均不抑制肾上腺皮质功能; 犬LORR ED$_{50}$显示, ET-26麻醉活性约为化合物**5**的1/2 (1.44 *vs* 0.72 mg·kg^{-1}), 肝匀浆样本2 h孵育研究显示化合物**5**保持稳定, 而ET-26分解速度明显快于依托咪酯 ($P < 0.05$), 提示ET-26麻醉持续时间和恢复时间可能更短[25]。ET-26大鼠麻醉活性约为依托咪酯的1/3 (LORR ED$_{50}$ 2.35 *vs* 0.73 mg·kg^{-1}), 但强于丙泊酚; 给予大鼠ET-26、依托咪酯和丙泊酚 (iv, 2倍ED$_{50}$), 三者翻正反射消失的时间相近, 但ET-26的麻醉持续时间明显短于丙泊酚, 与依托咪酯类似; 此外, 大鼠站立所需时间上, ET-26短于依托咪酯 (1.2 ± 0.8 *vs* 1.8 ± 1.6 min), 但长于丙泊酚 (1.2 ± 0.8 *vs* 0.7 ± 0.6 min)[26]。ET-26细胞色素P450代谢途径包括脱氢、羟基化和去甲基化, 在不同物种肝微粒体中ET-26生物转化后, 共鉴定出8种代谢物, 依托咪酸是主要无活性代谢产物[27]。

犬14天单剂量/重复剂量急性毒性研究表明, 静脉注射ET-26的耐受剂量为16 mg·kg^{-1} [28]。大鼠单次静脉推注后, ET-26肌阵挛发生率与依托咪酯相近, 二者均未发生呼吸抑制, 而丙泊酚组呼吸抑制发生率为2/10。大鼠ACTH刺激试验表明, ET-26与依托咪酯相比, 对血清皮质酮生成无影响。给予大鼠ET-26、丙泊酚和依托咪酯 (iv, 2倍ED$_{50}$), ET-26的MAP最大下降值为−10.7 mmHg, 显著影响持续时间仅为45 s, 明显优于丙泊酚和依托咪酯。大鼠离体心脏功能研究显示ET-26与依托咪酯的心脏参数均未出现异常。ET-26和依托咪酯均以浓度依赖性方式抑制hERG尾电流, IC$_{50}$分别为742.51和263.60 μmol·L^{-1}[29]。ET-26的空间定向力 (Morris水迷宫测试) 恢复优于丙泊酚, 自发活动 (开放场测试) 恢复劣于丙泊酚, 均与依托咪酯类似[26]。大鼠脂多糖炎症模型中表明, 给予ET-26组的促炎细胞因子浓度水平比依托咪酯组更低, 具有更高的存活率、更低的炎症反应和更少的器官损伤[18]。

ET-26的I期单剂量爬坡研究 (ChiCTR2100047525)[30]剂量范围为0.05～2.8 mg·kg^{-1}, 最高剂量2.8 mg·kg^{-1}具有良好的耐受性。ET-26的ED$_{95}$为0.8 mg·kg^{-1}, 表现出快速起效和迅速恢复特点, 起效时间与依托咪酯近似 (1.9 ± 0.6 *vs* 2.1 ± 1.3 min), 恢复时间略短于依托咪酯 (2.9 ± 0.9 *vs* 4.8 ± 1.8 min)。0.8 mg·kg^{-1}剂量的ET-26 AEs (> 10%) 为心动过缓 (81%)、肌阵挛 (69%)、恶心 (31%)、注射痛 (25%) 和咳嗽 (13%); 相对应等效剂量下0.3 mg·kg^{-1}的依托咪酯AEs (> 10%) 为肌阵挛 (100%)、恶心 (50%)、咳嗽 (50%)、心动过缓 (40%) 和呕吐 (20%)。人体血浆总皮质醇 (plasma total cortisol, PTC) 结果显示, 给药后0.5～5 h内, 依托咪酯组 (0.3 mg·kg^{-1}) 强烈抑制PTC水平, 使PTC水平一直处于约200 nmol·L^{-1}; ET-26组 (0.8 mg·kg^{-1}) 给药后第3 h, 其PTC水平恢复至肾上腺皮质对250 mg ACTH (iv) 刺激的最低正常反应水平 (500 nmol·L^{-1}), 恢复速度明显快于依托咪酯,

但ET-26组 (0.8 mg·kg^{-1}) 在3 h后又表现出一定程度的PTC水平降低。总体而言, ET-26给药后0.5～5 h内PTC水平未完全恢复至500 nmol·L^{-1}, 但对肾上腺皮质功能抑制程度比依托咪酯明显更轻, 恢复更快, 可能与ET-26半衰期较短有关。

2.4 氧杂/非氧杂环烷基或多个烷氧基修饰的依托咪酯衍生物 2019～2020年, 麻沸散/安诺晨创 (MSF pharma) 发现了一系列羧酸酯链结构修饰的依托咪酯衍生物 (图2)。化合物**6**和**7**分别为被乙基或被乙炔取代的四元氧杂环烷基羧酸酯链衍生物[31,32]; 化合物**8**为被烷氧基取代的环丁基羧酸酯链衍生物[33], 化合物**9**为被多个烷氧基取代的羰基链衍生物[34]。化合物**6**的大鼠LORR ED_{50}大致与依托咪酯相当, 起效时间略慢于依托咪酯, 但LORR持续时间明显短于依托咪酯。H295R细胞试验显示化合物**6**对肾上腺皮质功能无影响, 大鼠静脉输注1 h (2倍最小输注速度) 与单次静脉注射 (2倍ED_{50}) 相比, 无明显苏醒延迟, 恢复时间短于依托咪酯, 震颤发生率小于依托咪酯 (1/6 *vs* 6/6)。化合物**7**和**8**的大鼠LORR ED_{50}强于依托咪酯, 但二者对肾上腺皮质功能抑制作用也略强化合物**6**, 起效时间、恢复时间和震颤发生率与化合物**6**相似。化合物**9**大鼠LORR ED_{50}与依托咪酯类似, 起效时间略慢, LORR持续时间约为依托咪酯的1/3～1/4, 对肾上腺皮质功能无影响, 但以2倍ED_{50}给予大鼠, 其全身性僵直、惊厥、角弓反张发生率较高 (8/8)。

2.5 以酯基、环烷基、杂芳基等修饰的硫代依托咪酯衍生物 Zhu等[35]合成并系统研究了以酯基、环烷基、杂芳基等取代羧酸酯链乙基的硫代依托咪酯衍生物 (图2), 化合物**10**在小鼠 (LORR ED_{50} = 0.48 mg·kg^{-1}) 和大鼠 (LORR ED_{50} = 0.69 mg·kg^{-1}) 中均表现出强效的麻醉作用。化合物**10**在大鼠血浆中的代谢速度远快于依托咪酯 ($t_{1/2}$ = 0.48 *vs* 26 min)。与依托咪酯相比, 其恢复时间明显缩短; 以环戊基和噻吩取代的化合物**11**和**12**代谢速度慢, 恢复时间延长。$GABA_AR$结合测试显示, 化合物**10**为$GABA_AR$ PAM, EC_{50}强于依托咪酯 (5.65 *vs* 9.29 μmol·L^{-1})。在等效剂量下, 化合物**10**的肾上腺皮质抑制作用显著弱于依托咪酯。在持续输注试验中, 化合物**10**的行为恢复时间和行走时间均短于依托咪酯, 但其肌阵挛发生率仍较高, 与依托咪酯类似。以硫酸酯链替代羧酸酯链, 代表了改善肾上腺皮质功能抑制, 加快麻醉恢复的新依托咪酯结构修饰策略。

3 以碳托咪酯和EL-0052为代表的咪唑环结构修饰

3.1 碳托咪酯: 以吡咯环取代咪唑环的依托咪酯衍生物 MGH的同源建模研究表明, 依托咪酯与CYP11B1的高亲和力结合涉及咪唑环碱性氮原子与酶的血红素铁之间形成络合。为解决依托咪酯肾上腺皮质抑制问题, 以碳原子取代咪唑环3位氮原子, 发现了吡咯类似物碳托咪酯 (carboetomidate, **13**, 图3)。体外膜片钳研究显示碳托咪酯显著增强了野生型$GABA_AR$介导的电流 (390% ± 80%), 大鼠LORR ED_{50}为7 ± 2 mg·kg^{-1}, 麻醉活性约为依托咪酯的1/7; LORR起效时间比依托咪酯慢 (33 ± 22 *vs* 4.5 ± 0.6 s)[36]。给予大鼠 (iv, 2倍ED_{50}) 碳托咪酯对MAP无影响。H295R细胞试验结果显示, 碳托咪酯对肾上腺皮质抑制作用明显弱于依托咪酯 (IC_{50} = 2.6 ± 1.5 μmol·L^{-1} *vs* 1.3 ± 0.2 nmol·L^{-1})。蛋白相互作用模型分析发现以碳原子取代咪唑环3位氮原子, 降低了咪唑环的2位C-H键中氢原子的正电势, 导致C-H键不能与β3-Asn265之间形成非经典氢键, 可能是碳托咪酯丢失高麻醉活性的原因[14]。MSF Pharma所发现的化合物**14**在碳托咪酯的3位和4位均氟代 (图3), 但大鼠LORR ED_{50}仍明显弱于依托咪酯 (1.0～2.0 *vs* 0.75 mg·kg^{-1}), 可见3位氮原子对保持麻醉活性的重要性[37]。

3.2 EL-0052: 氟原子取代咪唑环4位氢原子的依托咪酯衍生物 Jiang等[14]深入研究依托咪酯与$GABA_AR$和CYP11B1的相互作用关系, 发现咪唑环4位氟代衍生物EL-0052 (**15**, 图3)。其研究表明, 依托咪酯咪唑环3位氮原子竞争性地垂直配位在CYP11B1卟啉环的铁原子上, 形成稳定的配位键, 键长约为1.96 Å, 活性位点周围的残基可能通过疏水相互作用和非经典氢键进一步增强依托咪酯对CYP11B1的亲和力 (图4)。

电子诱导分析表明, 在咪唑环上进行强吸电子基取代可明显降低氮的电子云密度, 不利于咪唑氮与CYP11B1的血红素铁之间形成配位键, 从而降低对肾上腺皮质功能的抑制作用, 并基于此设计了EL-0052。分子对接结果显示, 依托咪酯的咪唑环氮原子区域的分子静电势能 (molecular electrostatic potential, MEP) 为负值, MEP越低, 越有利于与CYP11B1中的血红素铁形成稳定配位键。随着氟原子引入, 咪唑环氮原子区域上方MEP最小值由−47.04 kcal·mol^{-1} (依托咪酯) 上升至−43.93 kcal·mol^{-1} (EL-0052), 说明引入氟原子后, 可明显降低咪唑氮与铁形成配位键的能力。另外, 预测EL-0052与依托咪酯具有相似的, 与$GABA_AR$的结合方式, 依托咪酯咪唑环2位C-H键的氢原子与β3-Asn265之间形成了非经典氢键, 此氢原子区域上方MEP越高, 说明形成的氢键作用越强, 氟原子取代后, MEP最大值由28.8 kcal·mol^{-1} (依托咪酯) 上升至34.29 kcal·mol^{-1} (EL-0052), 表明氟原子引入有利于强化此氢键, 增强与$GABA_AR$的结合能力 (图4)。氟若取代为体积较大氯、溴或碘, 会导致与Asn265之间存

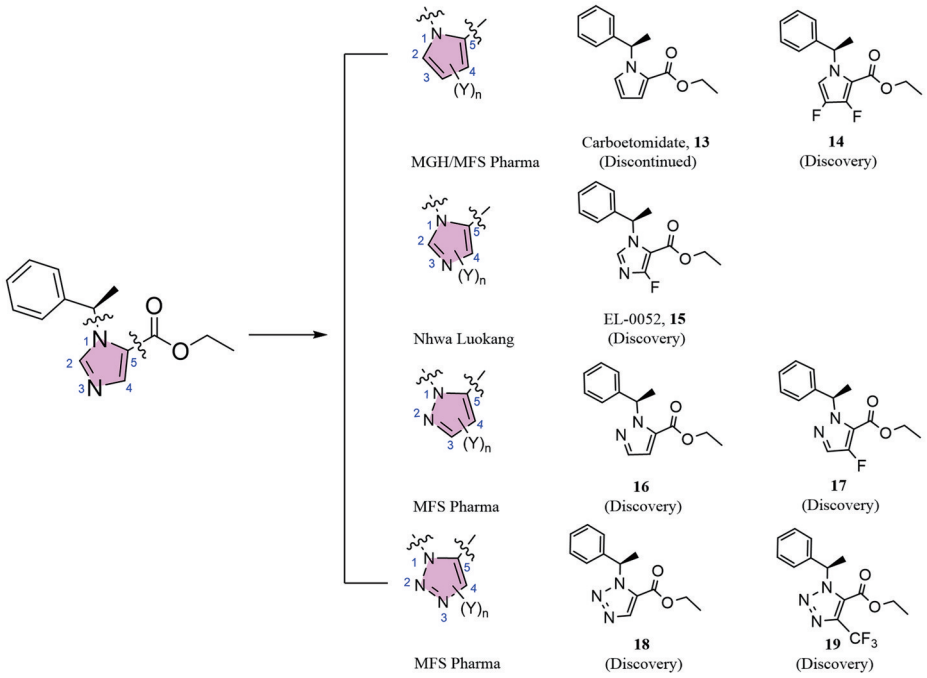


Figure 3　Pyrrole and azole derivatives modified with the imidazole ring of etomidate. **13** was developed by MGH now is discontinued; **14** at the discovery stage was developed by MFS Pharma; Y is preferred substituents; Y: Fluorine or trifluoromethyl; n = 1−2

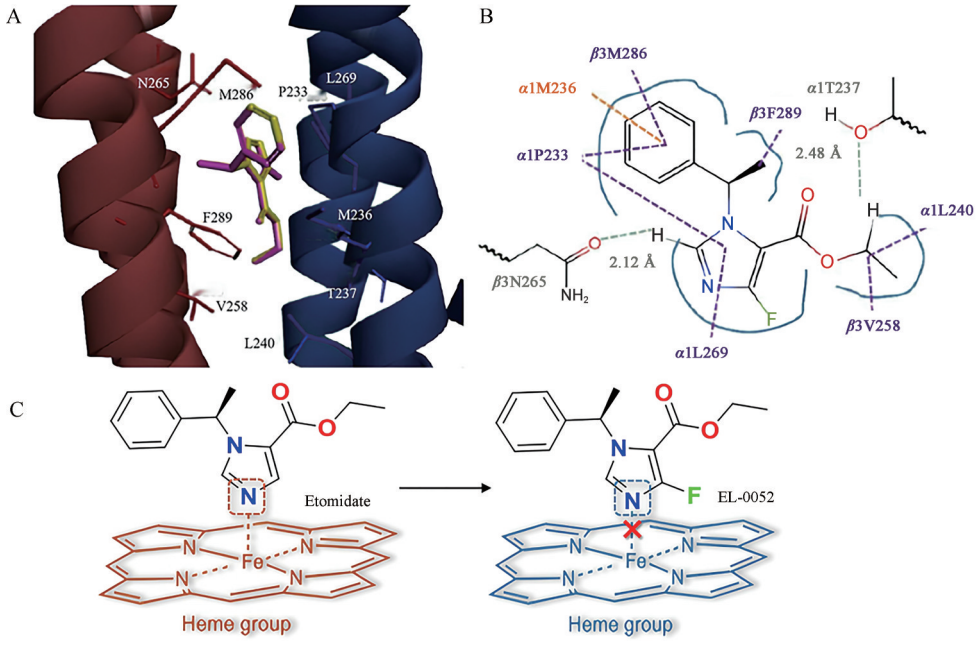


Figure 4　EL-0052 interacts with $GABA_AR$ and CYP11B1. A: The binding mode of etomidate (yellow sticks) and EL-0052 (purple sticks). Molecules were docked in the DZP binding site (PDB ID: 6HUP); B: EL-0052-receptor interactions are shown as a 2D diagram. Hydrophobic interactions are represented by purple bonds, non-classical hydrogen bonds by light green bonds, and the pi-sulfur interaction by an orange bond; dark blue curved lines represent the frontiers of amino acid residues binding to etomidate. Adapted from Ref. 14 with permission. Copyright © 2021 Elsevier Ltd; C: Etomidate and EL-0052 interaction with CYP11B1. The orange and blue boxes indicate the complexation between the basic nitrogen atom of the imidazole ring and the heme iron of the enzyme

在空间位阻, 麻醉作用大幅削弱[14]。

Xu等[38]研究显示EL-0052和依托咪酯均以浓度依赖方式增强了$GABA_AR$电流, EL-0052的EC_{50}明显强于依托咪酯 (EC_{50} = 0.98 ± 0.02 *vs* 3.07 ± 1.67 μmol·L^{-1}), 但EL-0052的电流最大效应为依托咪酯的一半。动物研究表明, EL-0052大鼠 (LORR ED_{50} = 1.02 mg·kg^{-1})

和犬 (LORR ED_{50} = 0.50 mg·kg^{-1}) 的麻醉活性与依托咪酯相似。给予大鼠 EL-0052 和依托咪酯 (iv, 2 倍 ED_{50}), 二者在麻醉起效时间、恢复时间和行走时间上均相当。这些结果表明EL-0052保留了依托咪酯快速起效和迅速恢复的良好催眠特性[38]。EL-0052和依托咪酯的大鼠LD_{50}分别为29和18 mg·kg^{-1}, EL-0052治疗指数 (therapeutic index, TI) 高于依托咪酯 (28 *vs* 22)。分别给予犬丙泊酚、依托咪酯和 EL-0052 (iv, 2.5 倍 ED_{50}) 对MAP的最大抑制率分别为30%、17%和16%, 4.3倍ED_{50}剂量下EL-0052对MAP的抑制作用也弱于2.5倍ED_{50}剂量下丙泊酚对MAP抑制作用 (21% *vs* 30%)。H295R细胞孵育试验表明, EL-0052对肾上腺皮质抑制作用为依托咪酯1/500 (IC_{50} = 1 050 ± 100 *vs* 2.09 ± 0.27 nmol·L^{-1})。犬肾上腺皮质抑制试验结果表明, 在较高给药剂量下 (4.3倍ED_{50}), 依托咪酯组的皮质醇和皮质酮明显低于溶媒组, 而EL-0052组的皮质醇和皮质酮与溶媒组基本一致, 说明依托咪酯明显抑制犬肾上腺皮质功能, 而EL-0052对犬肾上腺皮质功能无明显影响。

EL-0052动物研究结果表明, 其不仅保留了依托咪酯起效快、苏醒迅速、血流动力学稳定等优良的麻醉特性, 还消除了肾上腺皮质功能抑制等不良反应, 与依托咪酯相比具有明显优势。

3.3 以吡唑环取代咪唑环的依托咪酯衍生物 MSF Pharma以吡唑环取代咪唑环发现了化合物**16**, 吡唑环4位氟代得到化合物**17** (图3)。大鼠LORR ED_{50}表明化合物**16**麻醉活性弱于依托咪酯 (1.0～2.0 *vs* 0.75 mg·kg^{-1}), 化合物**17**氟代后并未提高麻醉活性。大鼠2倍ED_{50}剂量下显示化合物**16**麻醉起效时间慢于依托咪酯 (0.56 ± 0.26 *vs* 0.11 ± 0.03 min), 化合物**17**可能因氟代提高入脑率, 起效时间稍快 (0.31 ± 0.08 min), 二者LORR的持续时间约为依托咪酯的1/2。H295R细胞试验显示化合物**16**对肾上腺皮质功能无抑制 (IC_{50} > 1 μmol·L^{-1}), 化合物**17**对肾上腺皮质功能稍强 (IC_{50} > 0.1 μmol·L^{-1})。化合物**16**相较于依托咪酯, 大鼠惊厥发生率较高 (7/8 *vs* 0), 化合物17未出现惊厥。化合物**16**和**17**的TI约为依托咪酯的1/2[39]。

3.4 以三氮唑环取代咪唑环的依托咪酯衍生物 MSF Pharma以三氮唑环取代咪唑环发现了化合物**18**, 4位进行三氟甲基取代获得化合物**19** (图3)。三氮唑衍生物相较于吡唑衍生物, 麻醉活性显著提高, 化合物**18**甚至强于依托咪酯 (0.04～0.5 *vs* 0.75 mg·kg^{-1}), 但化合物**19**可能因4位三氟甲基体积过大, 导致麻醉活性严重下降。大鼠2倍ED_{50}剂量下显示三氮唑衍生物的麻醉起效时间比依托咪酯稍慢 (0.45 ± 0.16 *vs* 0.11 ± 0.03 min), LORR持续时间约为依托咪酯的1/4, 比吡唑衍生物的麻醉持续时间更短。H295R细胞试验显示化合物**18**肾上腺皮质抑制作用较强 (IC_{50} > 50 nmol·L^{-1}), 而化合物**19**几乎无肾上腺皮质抑制作用 (IC_{50} > 3 μmol·L^{-1})。化合物**18**的TI高于依托咪酯 (> 20 *vs* 17), 但出现后肢僵直 (4/8) 和兴奋性 (2/8) 现象[40]。

4 以MOC-碳托咪酯为代表的咪唑环/羧酸酯链双基团结构修饰

4.1 MOC-碳托咪酯: MOC修饰羧酸酯链的吡咯环依托咪酯衍生物 Pejo等[41]在碳托咪酯的基础上, 对其羧酸酯链进行MOC取代, 合成并测试了MOC-碳托咪酯 (MOC-carboetomidate, 化合物**20**, 图5)。研究表明MOC-碳托咪酯的辛醇/水分配系数显著低于碳托咪酯 (3 300 *vs* 15 000), 其大鼠LORR ED_{50}为13.5 ± 5 mg·kg^{-1}, 麻醉活性远弱于依托咪酯。以4倍ED_{50}对大鼠麻醉诱导, MOC-碳托咪酯的诱导时间为16 ± 3 s, 与碳托咪酯近似。大鼠血浆代谢稳定性试验显示MOC-碳托咪酯代谢半衰期为1.3 min, 预期MOC-碳托咪酯的恢复时间明显快于碳托咪酯和依托咪酯。大鼠1～24 h ACTH刺激试验结果显示, MOC-碳托咪酯在2倍ED_{50}剂量下对血清皮质酮水平无影响。心血管试验结果表明, 4倍ED_{50}剂量下, MOC-碳托咪酯虽然在30 s内降低MAP, 但1 min内恢复, 且与溶媒组相比无显著性差异。MOC-碳托咪酯并未解决碳托咪酯麻醉效价过低问题, 止步于临床前。

4.2 其他: 修饰羧酸酯链的取代或非取代吡咯/二氮或三氮唑环依托咪酯衍生物 MSF Pharma进行了咪唑环和羧酸酯链的同步结构修饰 (图5)。基于4位氟代咪唑环和吡咯环, 以及对羧酸酯链的环化修饰, 发现化合物**21**和**22**。化合物**21**通过咪唑环4位氟代以及对羧酸酯链甲氧环丁基取代, 在该系列化合物中麻醉活性最强 (LORR ED_{50} = 0.01～0.1 mg·kg^{-1}), 且明显强于依托咪酯 (LORR ED_{50} = 0.75 mg·kg^{-1}); 化合物**22**通过吡咯环4位氟代以及对羧酸酯链进行3-乙炔基氧杂环丁基取代, 也显著改善了碳托咪酯麻醉活性不佳问题 (ED_{50} = 0.05～0.5 mg·kg^{-1})。大鼠LORR研究表明, 2倍ED_{50}剂量下显示化合物**21**和**22**麻醉起效时间慢于依托咪酯; LORR持续时间上, 化合物**21**仅为依托咪酯的1/4, 化合物**22**与依托咪酯类似; 二者均无肾上腺皮质功能抑制; 静脉持续输注化合物**21**和**22**均未发生肌阵挛[33,37]。通过对吡唑环3位或4位氟代, 以及对羧酸酯链进行乙炔基取代或进行羰基链的多个乙氧基取代, 发现了化合物**23**和**24**。大鼠LORR研究表明, 3位氟代化合物**23**的麻醉活性 (ED_{50} = 2～10 mg·kg^{-1}) 明显弱于依托咪酯, 而4位氟代化合物**24**的麻醉活性

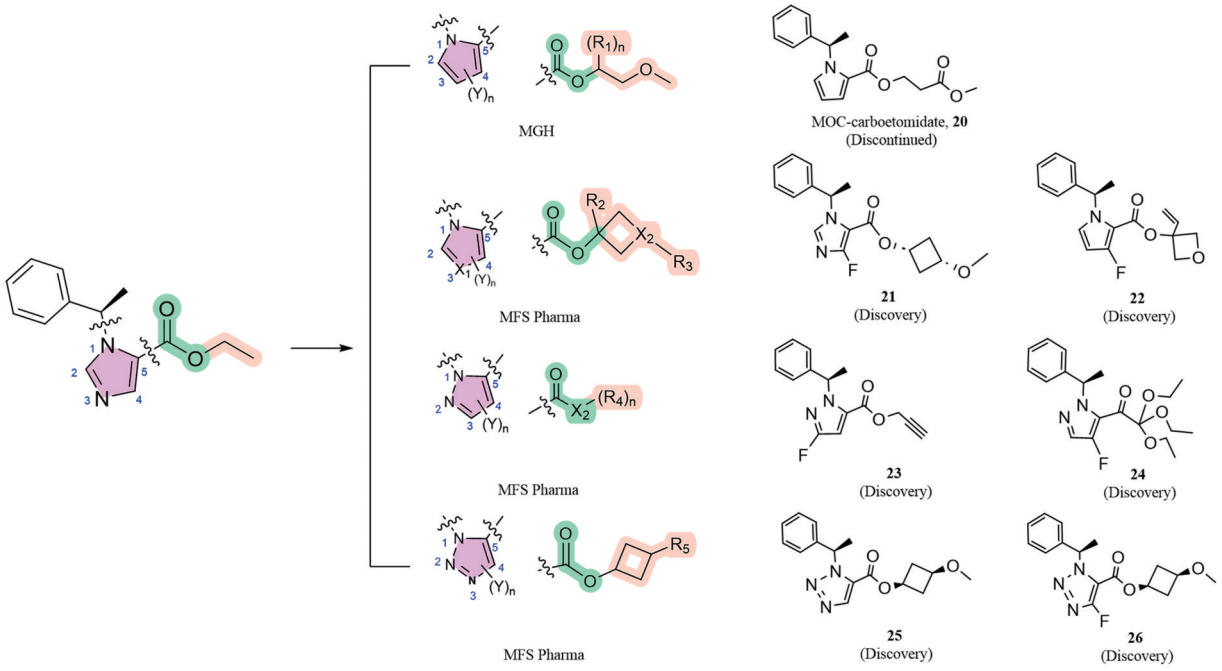


Figure 5　Derivatives based on simultaneous modification of etomidate carboxylate chain and imidazole ring. R_1−R_5, X_1, X_2 and Y are preferred substituents; R_1: Methyl or hydrogen; R_2: Cyano or hydrogen; R_3: Methoxy or not present; R_4: Cyano or ethoxy; R_5: Methoxy; X_1: Nitrogen or carbon; X_2: Oxygen or methylene; Y: Fluorine or hydrogen; n: 1−2

(ED_{50} = 0.04～0.5 mg·kg^{-1}) 强于依托咪酯。2 倍 ED_{50} 剂量下, 化合物 **23** 和 **24** 麻醉起效时间变快, 与依托咪酯相似 (< 30 s); LORR 持续时间上, 化合物 **23** 和 **24** 约为依托咪酯的 1/5～1/3; 二者均无肾上腺皮质功能抑制; 化合物 **23** 的震颤、四肢僵直发生率显著低于 **24** (1/8 *vs* 7/8)[34,42]。通过对三氮唑 4 位氟代或非氟代以及对羧酸酯链进行甲氧环丁基取代, 发现了化合物 **25** 和 **26**。化合物 **25** 和 **26** 的大鼠 LORR ED_{50} 与依托咪酯近似, 但 TI 均明显下降。2 倍 ED_{50} 剂量下, 麻醉起效时间稍慢于依托咪酯, 持续时间稍短于依托咪酯; 化合物 **25** 无肾上腺皮质功能抑制, 化合物 **26** 虽为三氮唑 4 位氟代, 却一定程度上抑制肾上腺皮质功能 (IC_{50} > 100 nmol·L^{-1}), 表现出与 EL-0052 的 4 位氟代咪唑环不同的特性[40]。

5　其他方向结构修饰

5.1　咪唑环 4 位氟代及苯环氟代/氘代或甲基氟代修饰的依托咪酯衍生物　天地恒一制药股份有限公司在 EL-0052 咪唑环 4 位氟代基础上, 对苯环以及连接咪唑环、苯环的碳链上的甲基进行氟代修饰。对甲基氟代得到化合物 **27**, 分别对苯环 2 和 3 位氟代得到化合物 **28** 和 **29** (图 6)。小鼠 LORR 试验显示 2 mg·kg^{-1} 剂量下, 苯环氟代均表现较强麻醉活性, 有效率为 80%～100%; 化合物 **29** 麻醉持续时间 (198 s) 和恢复时间 (289 s) 短于化合物 **28** 以及依托咪酯, 接近于 EL-0052。化合物 **27** 麻醉效能显著下降, 有效率仅为 40%, 麻醉持续时间 (167 s) 和恢复时间 (96 s) 最短。化合物 **27**、**28** 和 **29** 对肾上腺皮质功能均无影响[43]。该公司还对 EL-0052 进行了氘代修饰, 苯环上氢的全部氘代为化合物 **30**。与 EL-0052 相比, H295R 细胞皮质醇分泌影响试验显示, 化合物 **30** 的 IC_{50} 为 188.8 nmol·L^{-1}, 与 EL-0052 近似, 但 TI 得到进一步提升 (36 *vs* 28), 对皮质醇刺激的抑制作用远弱于依托咪酯[44]。

5.2　NH600001: 已提交中国新药上市申请　NH600001 为江苏恩华药业研发的新型依托咪酯衍生物, 化学结构尚未披露, 已完成两项多中心、双盲、随机对照的胃肠镜诊疗镇静/麻醉有效性和安全性的 III 期临床试验, 现已提交中国新药上市申请 (new drug application, NDA), 用于麻醉诱导和短小手术麻醉 (CXHS2560067)。Liu 等[45]报道了 NH600001 的 2 项 I 期和 1 项 II 期临床试验的群体药代动力学, 以及初步的安全性和有效性研究结果。II 期研究表明, NH600001 显示了良好的胃镜检查镇静安全性和有效性, NH600001 (0.25 mg·kg^{-1}) 与依托咪酯 (0.30 mg·kg^{-1}) 的镇静效果相当。NH600001 各剂量组均不影响受试者的皮质醇水平, 而 0.30 mg·kg^{-1} 依托咪酯可使受试者的皮质醇水平显著下降。III 期临床试验 NH600001-21 和 NH600001-31 (ChiCTR2300069841; ChiCTR2400084095) 结果表明, 在主要终点上, 依托咪酯治疗组和 NH600001 治疗组内镜检查成功率上的差异无统计学

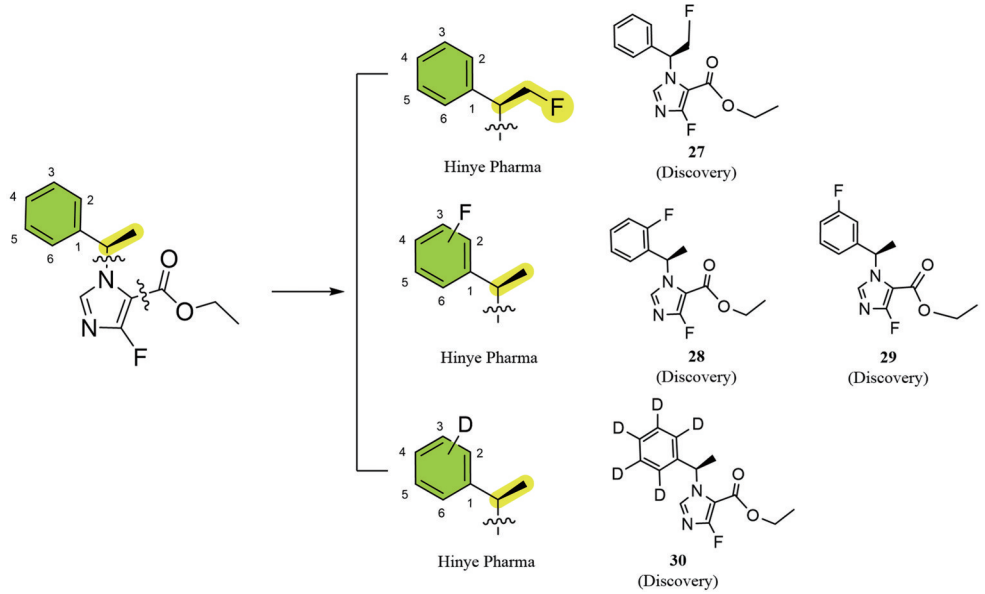


Figure 6 Deuterium or fluorine substituted and methyl fluorine substituted derivatives of EL-0052 modified benzene ring. D: Deuterium

意义 ($P > 0.05$)。总体安全性显示, 依托咪酯组发生95例 (55.6%) AEs, 而NH600001治疗组为78例 (45.6%) AEs。NH600001治疗组常见AEs为肌阵挛、恶心、呕吐、血氧饱和度下降、血压下降、血压升高和头晕, 但NH600001治疗组的肌阵挛发生率相较于依托咪酯组显著降低 (5.2% *vs* 17.0%, $P = 0.001$); NH600001治疗组的0～4 h内血浆皮质醇变化值曲线下面积 (Δcortisol $AUC_{0\text{-}4\,h}$) 也显著高于依托咪酯组 ($P < 0.01$), 因此NH600001对肾上腺皮质功能无影响。NH600001具有与依托咪酯相当的镇静/麻醉效果, 但总体AEs更少, 尤其是肌阵挛发生率显著减少, 肾上腺皮质抑制风险基本消除, 具有良好的麻醉/镇静有效性和安全性。

6 结语和展望

基于依托咪酯肾上腺皮质功能抑制和肌阵挛两大问题, 新衍生物的研究层出不穷, ABP-700、ET-26和NH600001都在经过充分的临床前安全性和有效性评估后开展了人体临床试验, 其他衍生物均处在早期发现阶段。ABP-700因安全性不达预期已无进展, ET-26正在国内开展III期临床试验, NH600001已提交NDA, 二者均有望在未来几年内成功上市 (表1)。

对羧酸酯链的结构修饰结果显示, 因依托咪酯羧酸酯链的乙基非常靠近结合口袋的边缘, 引入较大的取代基会产生空间位阻, 破坏咪唑环碱性氮与CYP11B1的配位能力, 这可能是APB-7000、ET-26和ET-42对肾上腺皮质功能抑制作用明显减弱的原因之一[14]。因加强了依托咪酯的“软药”特性, 该类化合物一般麻醉持续时间较短, 部分化合物可产生活性或毒性代谢产物, 持续输注易导致蓄积, 造成恢复延迟 (MOC-依托咪酯)[18,19]或惊厥风险 (APB-700)[21]。对咪唑环结构修饰结果显示, 咪唑环3位氮原子是强效麻醉活性和产生肾上腺皮质功能抑制的关键, 3位氮原子有助于2位C-H键的氢原子与β3-Asn265之间形成非经典氢键, 增强与$GABA_AR$的结合能力, 发挥麻醉活性; 咪唑环3位氮原子与CYP11B1的卟啉−铁之间形成强配位键, 产生肾上腺皮质功能抑制不良反应[14]。吡咯环 (碳托咪酯)[36]和吡唑环衍生物[39]以碳原子取代

Table 1 Efficacy and adverse reactions of three etomidate derivatives in animals and humans. a: Duration time denotes the time from disappearance of the righting reflex to recovery of the righting reflex; b: No effect on cortisol levels at ED_{95} dose; c: Incidence of myoclonus or IMM at ED_{95} dose; NDA: New drug application; LORR: Loss of righting reflex; D_{95}: 95% Effective dose; ACTH: Adrenocorticotropic hormone; IMM: Involuntary muscle movement; NA: No data provided; ¶: The data of etomidate control group

Category	NH600001	ET-26	ABP-700
Stage	NDA	Phase III	Terminated
LORR ED_{50} (rat, $mg \cdot kg^{-1}$)	/	2.35	0.69
Duration of LORR[a] (rat, $2 \times ED_{50}$, min)	/	5.6 ± 1.5	2.21 ± 0.42
ED_{95} (human, $mg \cdot kg^{-1}$)	0.25	0.8	0.25−0.35
ACTH stimulation assays[b] (human)	No suppression	No suppression	No suppression
Myoclonus or IMM[c] (human, %)	5.2 (17.5¶)	69 (100¶)	30 (NA¶)
Ref.	[45]	[26,29]	[20,22,24]

3位氮原子, 麻醉活性均显著降低, 即便对4位进行氟代, 也无法逆转麻醉活性的显著削弱; 但由于以碳原子取代3位氮原子, 吡咯环和吡唑环衍生物均不引起明显的皮质功能抑制; 而三氮唑衍生物[40]虽可显著提高麻醉活性, 但因为保留了3位氮原子, 对肾上腺皮质功能抑制作用仍较强。MGH、MSF Pharma等研究机构还探索了咪唑环/羧酸酯链双基团同步结构修饰策略, MOC-碳托咪酯的动物研究进一步表明了3位氮原子对保持麻醉活性的重要性[41]。基于羧酸酯链单独修饰并不能解决保持麻醉活性和降低不良反应之间的平衡, MSF Pharma借鉴咪唑环4位氟代增强非经典氢键的优势, 并首次在羧酸酯链引入氧杂/非氧杂环烷基等取代基, 解决了咪唑环3位碳原子取代氮原子所导致的麻醉活性下降问题, 并基本消除了对肾上腺皮质功能的抑制作用[33,34,37,40,42]。

综上所述, 在研依托咪酯衍生物临床前和临床研究结果显示, 部分衍生物在保持依托咪酯良好麻醉特性的同时, 显著地降低了肾上腺皮质功能抑制和肌阵挛两大不良反应。期待这些新型的依托咪酯衍生物能早日成功上市, 为儿童、老年和重症等心血管功能欠佳的患者提供更安全、有效、便捷的麻醉用药选择。

作者贡献: 王伟负责资料收集、论文撰写、修改与图表绘制; 李曲祥负责绘图指导、文献数据核对; 胡书明负责论文修改完善; 徐祥清负责确定论文选题和写作指导、论文审阅及定稿。

利益冲突: 本文所有作者声明不存在利益冲突关系。

References

[1] Godefroi EF, Janssen PA, Van der Eycken CA, et al. *DL*-1-(1-Arylalkyl) imidazole-5-carboxylate esters. A novel type of hypnotic agents [J]. J Med Chem, 1965, 8: 220-223.

[2] Doenicke A. Etomidate, a new intravenous hypnotic [J]. Acta Anaesthesiol Belg, 1974, 25: 307-315.

[3] Xia ZQ, Kamra K, Dong JH, et al. Comparison of efficacy and safety of etomidate with other anesthesia induction drugs for patients undergoing cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Heliyon, 2024, 10: e38274.

[4] du Cailar J, Béssou D, Griffe O, et al. Hemodynamic effects of etomidate [J]. Ann Anesthesiol Fr, 1976, 17: 1223-1227.

[5] Gelissen HP, Epema AH, Henning RH, et al. Inotropic effects of propofol, thiopental, midazolam, etomidate, and ketamine on isolated human atrial muscle [J]. Anesthesiology, 1996, 84: 397-403.

[6] Komatsu R, You J, Mascha EJ, et al. Anesthetic induction with etomidate, rather than propofol, is associated with increased 30-day mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery [J]. Anesth Analg, 2013, 117: 1329-1337.

[7] Albert SG, Sitaula S. Etomidate, adrenal insufficiency and mortality associated with severity of illness: A meta-analysis [J]. Intensive Care Med, 2021, 36: 1124-1129.

[8] Chan CM, Mitchell AL, Shorr AF. Etomidate is associated with mortality and adrenal insufficiency in sepsis: A meta-analysis [J]. Crit Care Med, 2012, 40: 2945-2953.

[9] Allolio B, Stuttmann R, Leonhard U, et al. Adrenocortical suppression by a single induction dose of etomidate [J]. Klin Wochenschr, 1984, 62: 1014-1017.

[10] Lundy JB, Slane ML, Frizzi JD. Acute adrenal insufficiency after a single dose of etomidate [J]. J Intensive Care Med, 2007, 22: 111-117.

[11] Bloomfield R, Noble DW. Etomidate and fatal outcome-even a single bolus dose may be detrimental for some patients [J]. Br J Anaesth, 2006, 97: 116-117.

[12] Stoelting RK, Hillier SC. Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice [M]. 4 ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Press, 2006, 903.

[13] Zhang KD, Wang LY, Zhang DX, et al. Comparison of the effectiveness of various drug interventions to prevent etomidate-induced myoclonus: A bayesian network meta-analysis [J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 799156.

[14] Jiang JH, Xu XQ, Jiang WG, et al. Discovery of the EL-0052 as a potential anesthetic drug [J]. Comput Struct Biotechnol J, 2021, 19: 710-718.

[15] Atucha E, Hammerschmidt F, Zolle I, et al. Structure-activity relationship of etomidate derivatives at the $GABA_A$ receptor: Comparison with binding to 11β-hydroxylase [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2009, 19: 4284-4287.

[16] Feng Y, Liu J, Zhang WS. Etomidate-induced myoclonus correlates with the dysfunction of astrocytes and glutamate transporters in the neocortex of Sprague-Dawley rats [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2022, 26: 6221-6235.

[17] Feng Y, Chang P, Kang Y, et al. Etomidate-induced myoclonus in Sprague-Dawley rats involves neocortical glutamate accumulation and *N*-methyl-*D*-aspartate receptor activity [J]. Anesth Analg, 2023, 137: 221-233.

[18] Cotten JF, Husain SS, Forman SA, et al. Methoxycarbonyl-etomidate: A novel rapidly metabolized and ultra-short-acting etomidate analogue that does not produce prolonged adrenocortical suppression [J]. Anesthesiology, 2009, 111: 240-249.

[19] Sneyd JR, Valk BI. Etomidate and its derivatives: Time to say goodbye? [J]. Br J Anaesth, 2025, 134: 11-13.

[20] Husain SS, Pejo E, Ge RL, et al. Modifying methoxycarbonyl etomidate inter-ester spacer optimizes *in vitro* metabolic stability and *in vivo* hypnotic potency and duration of action [J]. Anesthesiology, 2012, 117: 1027-1036.

[21] Valk BI, McGrath M, Lehoux D, et al. Toxicologic and inhibi-

tory receptor actions of the etomidate analog ABP-700 and its metabolite CPM-acid [J]. Anesthesiology, 2019, 131: 287-304.

[22] Struys M, Valk BI, Eleveld DJ, et al. A phase 1, single-center, double-blind, placebo-controlled study in healthy subjects to assess the safety, tolerability, clinical effects, and pharmacokinetics-pharmacodynamics of intravenous cyclopropyl-methoxycarbonylmetomidate (ABP-700) after a single ascending bolus dose [J]. Anesthesiology, 2017, 127: 20-35.

[23] The medicines company announces initiation of Phase II study for its investigational anesthetic, ABP-700 [N]. Biospace news, June 14, 2016.

[24] Valk B, Eleveld DJ, Meyer P, et al. Modeling the effect of excitation on depth of anesthesia monitoring in γ-aminobutyric acid type A receptor agonist ABP-700: Erratum [J]. Anesthesiology, 2021, 134: 35-51.

[25] Yang J, Kang Y, Wang B, et al. Metabolite-inactive etomidate analogues alleviating suppression on adrenal function in Beagle dogs [J]. Eur J Pharm Sci, 2017, 99: 343-349.

[26] Wang B, Yang J, Chen J, et al. An etomidate analogue with less adrenocortical suppression, stable hemodynamics, and improved behavioral recovery in rats [J]. Anesth Analg, 2017, 125: 442-450.

[27] Yu L, Chen X, Zhang WS, et al. Metabolite identification, tissue distribution, excretion and preclinical pharmacokinetic studies of ET-26-HCl, a new analogue of etomidate [J]. R Soc Open Sci, 2020, 7: 191666.

[28] Zhang YJ, Deng CY, Gong DY, et al. Preclinical safety evaluation of ET-26 hydrochloride, a novel intravenous anesthetic agent, in Beagle dogs [J]. J Appl Toxicol, 2020, 40: 679-690.

[29] Liu XX, Song HB, Yang J, et al. The etomidate analog ET-26 HCl retains superior myocardial performance: Comparisons with etomidate *in vivo* and *in vitro* [J]. PLoS One, 2018, 13: e0190994.

[30] Yin QQ, Yang Y, Liu J, et al. Phase 1 single-centre placebo-and etomidate-controlled study in healthy volunteers to assess safety, tolerability, clinical effects, and pharmacokinetics of intravenous methoxyethyl etomidate hydrochloride (ET-26) [J]. Br J Anaesth, 2025, 134: 80-88.

[31] Ma HJ, Wang CH. *N*-Substituted imidazole carboxylate derivatives and uses thereof: CN201910088317.8 [P]. 2019-05-21.

[32] Ma HJ, Wang CH. *N*-Substituted imidazole carboxylate derivatives and uses thereof: CN201910088322.9 [P]. 2019-05-21.

[33] Ma HJ, Wang CH, Jie ZB. Substituted imidazole carboxylate derivatives and its use: CN201910157801.1 [P]. 2019-05-17.

[34] Liu J, Zhang WS, Ma HJ. Ketone-substituted heterocyclic compounds and their anesthetic effects: CN202011073826.2 [P]. 2021-01-05.

[35] Zhu J, Jiang X, Li ZZ, et al. Discovery of thioetomidate derivatives as rapid recovery hypnotics without adrenocortical suppression [J]. Bioorg Chem, 2025, 154: 107997.

[36] Cotten JF, Forman SA, Laha JK, et al. Carboetomidate: A pyrrole analog of etomidate designed not to suppress adrenocortical function [J]. Anesthesiology, 2010, 112: 637-644.

[37] Ma HJ, Wang CH, Jie ZB. Substituted pyrrolidone derivatives and uses thereof: CN201910239844.4 [P]. 2019-07-12.

[38] Xu XQ, Wei YQ, Dong YY, et al. A novel etomidate analog EL-0052 retains potent hypnotic effect and stable hemodynamics without suppressing adrenocortical function [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2021, 379: 324-330.

[39] Ma HJ, Wang CH, Jie ZB. Substituted pyrazole carboxylic acid ester derivatives and uses thereof: CN201910964601.7 [P]. 2020-01-24.

[40] Ma HJ, Wang CH, Jie ZB. Polysubstituted triazole carboxylate derivatives and uses thereof: CN201910965229.1 [P]. 2020-01-10.

[41] Pejo E, Cotten JF, Kelly EW, et al. *In vivo* and *in vitro* pharmacological studies of methoxycarbonyl-carboetomidate [J]. Anesth Analg, 2012, 115: 297-304.

[42] Liu J, Zhang WS, Ma HJ. Ketone-substituted heterocyclic compounds and their anesthetic effects: CN202011074987.3 [P]. 2021-01-19.

[43] Liu JH, Li ZH, Jiang HG. A kind of etomidate derivative and uses thereof: CN20241020264.6 [P]. 2024-06-07.

[44] Liu JH, Li ZH, Xiao WX. Deuterated etomidate derivatives and uses thereof: CN202311717974.7 [P]. 2024-06-18.

[45] Liu YX, Kuang Y, Huang J, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of NH600001 in healthy subjects and patients undergoing gastroscopy [J]. AAPS J, 2024, 27: 21.