



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 312 669**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/27** (2006.01)

(12)

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **02807678 .4**

(96) Fecha de presentación : **08.08.2002**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1542672**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **22.06.2005**

(54) Título: **R-Bambuterol, su preparación y usos terapéuticos.**

(73) Titular/es: **Wen Tan**  
**Overseas Scholars Pioneer Park**  
**Building 5 Shon-Shan Lake Hi-Technical Industri**  
**DongGuan 523808, GuangZhou, CN**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.03.2009**

(72) Inventor/es: **Cheng, J.L. y**  
**Tan, Wen**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.03.2009**

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

**ES 2 312 669 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

R-Bambuterol, su preparación y usos terapéuticos.

## 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto que tiene actividad terapéutica, a un procedimiento para su preparación, y a los usos medicinales del compuesto. El compuesto usado en la invención tiene potentes efectos de reducción de lípidos en el tratamiento de hiperlipidemia, particularmente en hipertrigliceridemia.

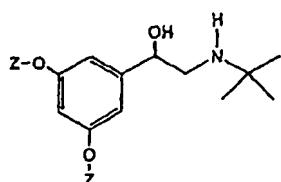
10

## Antecedentes de la invención

Los compuestos de la fórmula estructural general

15

20



25

son ejemplos de fármacos broncodilatadores de actuación prolongada actualmente preferidos en el mercado. El broncodilatador terbutalina ( $Z = H$ ) es uno de dichos fármacos. Bambuterol ( $Z = C(O)NMe_2$ ), el profármaco bis-dimetilcarbamato de terbutalina, tiene una actividad broncoespasmolítica más potente que esta última tras administración oral y presenta una duración de actividad de más de 12 horas. El bambuterol presenta también un menor grado de efectos secundarios cardiovasculares indeseados. Además, el bambuterol tiene efectos de reducción de lípidos en ciertos pacientes. (Bauer CA y Svensson LA, documento EP 0521967, 1990).

35

Se sabe que entre muchos fármacos que tienen centros quirales, un enantiómero de un par racémico a menudo es más activo que el otro en el tratamiento de una afección médica. Por ejemplo, el enantiómero levorotatorio R de albuterol es aproximadamente 80 veces más potente como agonista del receptor  $\beta$ -2 que el enantiómero dextrorotatorio S (Hartley y Middlemis, *J. Med. Chem.*, 14, 895-896, 1971), y la administración del enantiómero puro R ofrece una actividad terapéutica mejorada y menos efectos secundarios. La *United States Food and Drug Administration* ha aprobado el clorhidrato de R-albuterol como un nuevo fármaco para el tratamiento del asma. Se obtuvieron resultados similares *in vivo* con el enantiómero de terbutalina (Kallstrom *et al.*, *Chorality* 1996, 8, 567).

40

El profármaco de terbutalina, bambuterol, tiene un centro quiral, y puede existir en forma de mezcla racémica o en formas enantioméricas puras (Torsten *et al.*, Patente de Estados Unidos 4.419.364, 1983). El bambuterol racémico se ha comercializado y usado ampliamente clínicamente durante varios años. Se sabe que los isómeros S de agonistas  $\beta$ -2 - incluyendo terbutalina - son más tóxicos o menos potentes que los isómeros R, propiedades que pueden ser responsables de los efectos secundarios del bambuterol racémico en su uso clínico. La presente invención muestra la preparación de enantiómeros sencillos de bambuterol de alta pureza, y los mejores beneficios terapéuticos del enantiómero R único del fármaco sobre el bambuterol racémico.

45

Al menos dos enfoques sintéticos se han empleado para controlar la estereoquímica del centro quiral de albuterol y 2-feniletanaminas relacionadas. Un procedimiento utilizado en la preparación de las formas R y S enantioméricamente puras de albuterol es la resolución de una mezcla racémica de un intermedio en su síntesis o del propio compuesto final (para una revisión véase Bakale *et al.*, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, Vol. 14, pág. 7-35, 1996). El segundo procedimiento implica la síntesis asimétrica, que es la síntesis *de novo* de una sustancia quiral a partir de precursores quirales. El documento GB 22 55 503 A describe enantiómeros broncodilatadores.

50

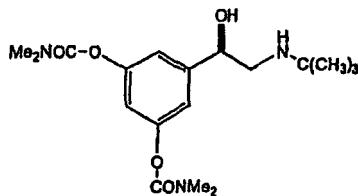
## Sumario de la invención

55

La presente invención proporciona el contenido de las reivindicaciones 1 a 7. El compuesto usado en la invención tiene actividades de reducción de lípidos; puede disminuir los lípidos en plasma, particularmente triglicéridos, en afecciones hiperlipidémicas. La invención se refiere también a procedimientos para la preparación de los enantiómeros puros de bambuterol y 2-feniletanaminas relacionadas.

65

La invención define el enantiómero R de bambuterol de la siguiente estructura:



y las sales terapéuticamente aceptables del mismo. Este compuesto es de uso como fármaco reductor de lípidos en hiperlipidemias.

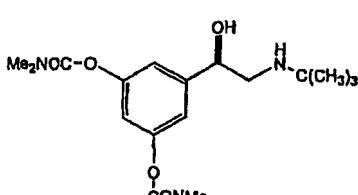
15 Esta invención reivindica también procedimientos sintéticos eficientes y eficaces respecto a costes para obtener R-bambuterol ópticamente puro y 2-feniletanolaminas y sus intermedios sintéticos, por resolución de bambuterol racémico y 2-feniletanolaminas mediante el uso de una reacción química enantioselectiva. El procedimiento sintético enantioselectivo como se ha definido en la reivindicación 7 comprende las etapas de:

- 20 (a) reducir asimétricamente una  $\alpha$ -bromoacetofenona adecuadamente sustituida y adecuadamente protegida a un 2-bromo-1-feniletanol quiral; y
- (b) desplazar el grupo bromo con una amina primaria adecuadamente sustituida y opcionalmente protegida para producir una 2-feniletanolina quiral.
- 25

Todos los objetos, características y ventajas de la presente invención se describirán con mayor detalle en la siguiente descripción.

#### Descripción detallada de la invención

30 La invención se refiere al enantiómero R de bambuterol, un compuesto de la siguiente estructura:



y sales terapéuticamente aceptables del mismo.

45 El término “enantiómero puro” se refiere a un compuesto de la invención que comprende al menos el 80% en peso de una de las dos formas quirales y no más del 20% en peso de la otra forma quiral del compuesto, o más preferiblemente el 98% en peso de una de las dos formas quirales y no más del 2% en peso de la otra forma quiral del compuesto, o aún más preferiblemente el 99% en peso de una de las dos formas quirales y no más del 1% en peso de la otra forma quiral del compuesto.

50 El procedimiento proporcionado por la presente invención se refiere a un procedimiento para producir un solo enantiómero de una 2-fenil-2-etanolamina, que se obtiene:

Producido un bromuro de 2-fenil-2-etanol adecuadamente sustituido, un precursor para la 2-fenil-2-etanolamina, con un alto exceso enantiomérico. Las etapas generales de los procedimientos son:

- 55 (a) reducir asimétricamente una  $\alpha$ -bromoacetofenona adecuadamente sustituida y adecuadamente protegida a un 2-bromoetanol quiral que comprende un grupo bromo primario y un grupo hidroxilo secundario;
- (b) desplazar el bromo con una amina primaria adecuadamente sustituida y opcionalmente protegida para producir una 2-fenil-2-etanolamina quiral.
- 60

65 Para los fines de esta invención, el término “sustituyentes adecuados” y términos equivalentes se refieren a sustituyentes que cuando están presentes, dan lugar a productos finales útiles e intermedios de los mismos. En el caso de 2-fenil-2-etanolaminas quirales, los productos finales útiles preferidos son agonistas del receptor  $\beta$ -adrenérgico de la clase 2-fenil-2-etanolamina incluyendo, entre otros, albuterol, formoterol, salmeterol, terbutalina, y bambuterol. Los intermedios útiles preferidos de dichos compuestos incluyen el bromuro de 2-fenil-2-etanol quiral protegido correspondiente.

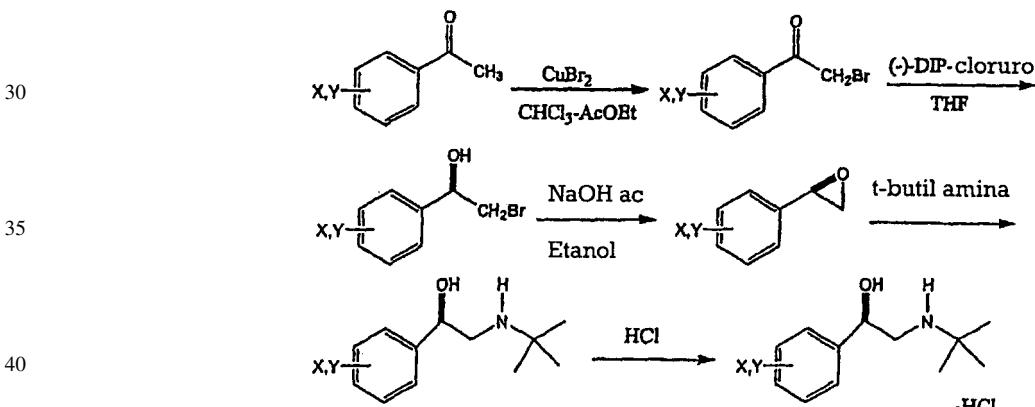
El término “grupo protector adecuado” se refiere a un grupo que protege a un resto químico por lo demás vulnerable de un compuesto particular en una reacción o reacciones específicas, y que puede retirarse posteriormente en condiciones que no destruyen otras funcionalidades que están presentes en el compuesto. Los grupos protectores adecuados preferidos para funcionalidades hidroxilo incluyen éster, carbonato, carbamato, cetal, y grupos relacionados. Los grupos protectores adecuados preferidos para funcionalidades amina incluyen amida, carbamato y grupos relacionados. Un gran número de grupos protectores adecuados y reacciones de escisión química correspondientes se describen en “Protective Groups in Organic Chemistry”, Theodore W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) (“Greene”). Véase también Kocienski, Philip J.; “Grupos Protectores” (Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994), que se incorpora por referencia en su totalidad en este documento. En particular, el Capítulo 1, Grupos Protectores: Una Visión de Conjuntos, páginas 1-20, Capítulo 2, Grupos Protectores de Hidroxilo, páginas 21-94, Capítulo 3, Grupos Protectores de Diol, páginas 95-117, Capítulo 4, Grupos Protectores de Carboxilo, páginas 118-154, Capítulo 5, Carbonyl Protecting Groups, páginas 155-184.

El término “grupo saliente adecuado” se refiere a un grupo que puede desplazarse fácilmente a partir de un intermedio de reacción para producir un producto deseado sin alterar otras funcionalidades presentes en el compuesto. Los grupos salientes adecuados preferidos para funcionalidades hidroxilo incluyen tosilato, mesilato, trifluoroacetato y grupos relacionados. Bromo, cloro y yodo se usan habitualmente como grupos salientes en síntesis orgánica.

En una realización preferida, el bromuro de 2-fenil-2-etanol adecuadamente sustituido se obtiene en primer lugar a partir de su  $\alpha$ -bromoacetofenona correspondiente por procedimientos bien conocidos por los practicantes de la técnica, después se realizan las etapas restantes del procedimiento. Un ejemplo de esta realización preferida se muestra en el Esquema 1.

25

Esquema 1



En este esquema, los reactivos de reducción asimétrica claves son B-clorodiisopinocamfenilboranos (DIP-cloruro<sup>TM</sup>): (-)-DIP-cloruro<sup>TM</sup> se usa para la preparación de un alcohol “R”, y (+)-DIP-cloruro<sup>TM</sup> para la preparación de un alcohol “S”. Estos reactivos se han desarrollado para la preparación general de alcoholes quirales. (Para revisiones sobre la química de DIP-cloruro<sup>TM</sup> véase: Brown *et al.* Ace. Chem. Res. 1992, 25, 16; Brown y Ramachandran en Advances in Asymmetric Synthesis, Vol 1, Hassner, A., Ed., JAI Press: Greenwich, CT, 1994, pp-144-20; Ramachandran y Brown, en Reductions in Organic Synthesis, Cap. 5, Abdel-Magid, A., Ed., American Chemical Society: Washington, DC, 1996), y están disponibles en el mercado o pueden prepararlos en el laboratorio un especialista en la técnica.

El grupo saliente bromo se desplaza con una amina primaria dando como resultado el producto protegido. Dependiendo de los requisitos, los grupos protectores pueden retirarse de los sustituyentes X, Y y/o Z proporcionando la 2-fenil-2-etanolamina final con alta pureza enantiomérica, típicamente  $\geq 98\%$ .

Los grupos X, Y y Z son sustituyentes que confieren valor a las 2-fenil-2-etanolaminas, tal como actividad como agonistas p-adrenérgicos o promotores del crecimiento en ganado. Los ejemplos de sustituyentes X e Y preferidos son hidroxilo, hidroximetilo, amino, formamido, N,N-dimetilcarbamilo y grupos relacionados. Los ejemplos de sustituyente Z preferido son terc-butilo,  $(\text{CH}_2)_6\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{-C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-C}_6\text{H}_4\text{-4-OCH}_3$  y grupos relacionados.

Las sales de ácido de los productos 2-fenil-2-etanolamina quiral pueden prepararse también usando los procedimientos de esta invención. Las sales adecuadas incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos, tales como sulfatos y clorhidratos, y aquellas derivadas de ácidos orgánicos tales como mesilatos, fumaratos, tartratos, citratos, maleatos, succinatos, y benzoatos.

*Usos de R-bambuterol*

En el uso clínico de R-bambuterol, el compuesto usado en la invención, se administrará por vía oral, por inyección o por inhalación, o puede absorberse a través de la piel o el recto en forma de una preparación farmacéutica que 5 comprende el compuesto de la invención en forma de ingrediente activo.

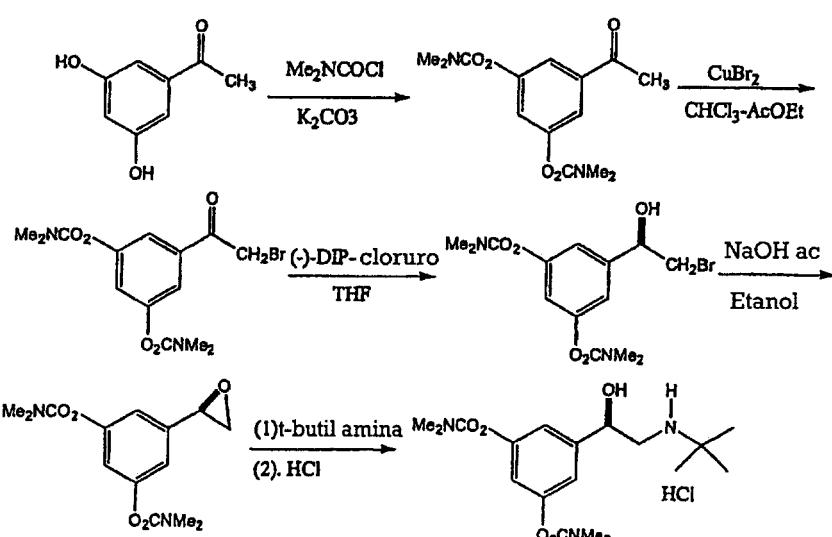
R-Bambuterol puede usarse:

- 10 (a) como un agente de reducción de lípidos en hiperlipidemia u otras afecciones relacionadas  
 15 (b) para movilizar el exceso de tejido graso en animales o seres humanos como resultado de su actividad de disminución de triglicéridos en plasma.

**Ejemplos***Preparación de R-bambuterol*

El clorhidrato de R-bambuterol se prepara por el procedimiento de esta invención como se ilustra en el Esquema 2. Todos los reactivos estaban disponibles en el mercado. Los espectros de RMN se registraron en un instrumento Bruker 20 Avance a 300 MHz para  $^1\text{H}$ . Se realizó HPLC quiral en un instrumento Waters [columna: Chiralcel OJ; fase móvil: 91 (hexanos)/10(etanol)/0,1 (dietil-amina); detección UV: 220 nm].

Esquema 2



## Etapa 1

*3,5-di(N,N-dimetilcarbamiloxi)acetofenona*

Una mezcla de 3,5-dihidroxiacetofenona (24 g, 0,16 mol), cloruro de dimetilcarbamilo (50 g, 0,46 mol), carbonato potásico 1,5 H<sub>2</sub>O (41 g, 0,25 mol), carbonato potásico anhídrico (9,4 g, 0,07 mol) y piridina (1 g) en acetato de etilo (150 ml) se agitó a 70°C durante 2 horas. Se añadió agua (120 ml) a la mezcla, y la mezcla resultante se agitó a 70°C durante 1,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se separó, y la fase orgánica se lavó con ácido sulfúrico diluido (2%), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el filtrado se concentró dando el producto: 40 g, rendimiento 86%.  $^1\text{H}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,58 (s, 3 H, COCH<sub>3</sub>), 2,90, 3,10 (s, 12 H, 2 x N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 7,20 (s, 1 H, H4), 7,55 (s, 2 H, H2,6).

## Etapa 2

*2'-Bromo-3,5-di(N,N-dimetilcarbamiloxi)acetofenona*

Una mezcla de 3,5-di(N,N-dimetilcarbamiloxi)acetofenona (38 g, 0,13 mol), bromuro de cobre (II) (57,7 g, 0,26 mol) en acetato de etilo (100 ml) y cloroformo (100 ml) se agitó a reflujo durante 5 horas. La mezcla se filtró para retirar el sólido, y el filtrado se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se filtró. El filtrado se concentró y el producto cristalizó: 44,1 g, rendimiento 91%.  $^1\text{H}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>) 5 3,04, 3,12 (s, 12 H, 2 x N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4,40 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7,25 (s, 1 H, H4), 7,58 (s, 2 H, H2,6) ppm.

# ES 2 312 669 T3

## Etapa 3

### *(R)-1-Bromo-2-[3,5-bis(N,N-dimetilcarbamiloxy)fenil]-2-etanol*

5 Una solución de 2'-bromo-3,5-di(N, N-dimetilcarbamiloxy)acetofenona (11 g, 30 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) se añadió a una solución de (-)-DIP-cloruro (10,6 g, 33 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (60 ml) a -25°C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a -25°C durante 60 horas, después se calentó a 0°C, y se añadió dietanolamina (7 g, 66 mmol) gota a gota. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas, tras lo cual precipitaron los boranos en forma de un complejo que se filtró y se lavó con pentano. Los 10 disolventes combinados se retiraron por destilación, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice dando el producto en forma de un aceite: 8,4 g, rendimiento 75%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ), consistente.

## Etapa 4

### *(S)-2-[3,5-di(N,N-dimetilcarbamiloxy)fenil]oxirano*

15 Una solución al 15% de NaOH en agua (100 ml) se añadió a una solución de (R)-1-bromo-2-[3,5-di(N,N-dimetilcarbamiloxy)fenil]-2-etanol (7,0 g, 18,7 mmol) en etanol (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, se trató con agua, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó 20 con salmuera y agua, y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . El filtrado se evaporó y el residuo se secó al vacío dando el producto: 5,5 g, rendimiento 100%. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,56, 3,15 (dd, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 4,20 (dd, 1 H,  $\text{CH}$ ), 3,0, 3,10 (s, 12 H, 2 x  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 7,22 (s, 2 H,  $\text{H}_2\text{,6}$ ), 7,56 (s, 1 H,  $\text{H}_4$ ) ppm. HPLC quiral, ee 98,7% (R, 99,35%, S, 0,65%).

## Etapa 5

### *Clorhidrato de R-Bambuterol*

30 Una mezcla de (S)-2-[3,5-di(N, N-dimetilcarbamiloxy)fenil]oxirano (5,5 g, 18,7 mmol) en t-butilamina (80 ml) se agitó a reflujo durante 3 días. La mezcla se concentró a sequedad, se trató con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . El filtrado se concentró y el residuo se trató con una 35 solución de hidrógeno cloruro en éter dietílico dando clorhidrato de R-bambuterol en forma de un sólido blanco: 5,2 g, rendimiento, 69%.  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ ) 1,30 (s, 9 H,  $(\text{CH}_3)_3$ ), 2,90, 3,06 (s, 12 H, 2 x  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 3,10, 3,25 (dd, 2 H,  $\text{H}_2'$ ,  $2''$ ), 4,95 (dd, 1 H,  $\text{H}_1'$ ), 6,88 (s, 1 H,  $\text{H}_4$ ), 7,06 (s, 2 H,  $\text{H}_2\text{,6}$ ) ppm. HPLC quiral, ee 99,4% (R, 99,7%, S, 0,3%).

### *Ensayos farmacológicos de clorhidrato de R-bambuterol*

#### *A Los efectos de reducción de lípidos de R-bambuterol*

40 Procedimiento de ensayo: se usaron ratones macho y 35 ratones hembra, de la cepa Kunming, 35 de cada, de peso 18-22 gramos. El alimento y el agua estaban disponibles a discreción. Los animales se dividieron aleatoriamente en 7 grupos ( $n = 10$ ). Los grupos de animales se administraron por vía oral, a través de un tubo estomacal, vehículo (agua destilada, dos grupos), clorhidrato de R-bambuterol (10 mg/kg y 5 mg/kg), clorhidrato de bambuterol racémico (10 mg/kg y 5 mg/kg) y simvastatina (10 mg/kg) una vez al día durante cuatro días. Con la excepción de un grupo tratado 45 con vehículo (como control), se inyectó Tyloxapol (400 mg/kg, Sigma Chemical Co.) en la cavidad peritoneal de los ratones de todos los grupos inmediatamente después del último tratamiento en el cuarto día para inducir hiperlipidemia. Todos los animales ayunaron durante una noche antes de la inyección de Tyloxapol. Se recogieron muestras de sangre 50 por punción cardiaca 24 horas después de la inyección de Tyloxapol. Las muestras de sangre se procesaron para plasma, y la concentración de triglicéridos (TG), colesterol (CHO), lipoproteína de alta densidad (HDL), lipoproteína de baja densidad (LDL) y lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) se midieron con una auto-analizador de sangre (Olympic, Japón).

55 Resultado del ensayo: la administración de Tyloxapol a un grupo tratado con vehículo dio como resultado aumentos significativos en TG, CHO, LDL y VLDL, pero no HDL, respecto al control, grupo tratado con vehículo sin Tyloxapol (Tabla 6). Sin embargo, hubo significativamente menos o incluso ningún aumento en TG, CHO, LDL y VLDL en los grupos pre-tratados con R-bambuterol, bambuterol racémico y simvastatina. Estos resultados se resumen en la Tabla 6.

60

65

# ES 2 312 669 T3

TABLA 6

*Efectos de disminución de lípidos del compuesto de ensayo en ratones con hiperlipidemia*

		Niveles de lípido (mg/dl)				
		TG	CHO	VLDL	LDL	HDL
10	Control*	154 ± 25	104 ± 18	35 ± 6	20 ± 5	49 ± 8
Tyloxapol#	816 ± 115	240 ± 83	111 ± 54	54 ± 23	63 ± 20	
15	Tyl+R-bambuterol 5 mg*	323 ± 176	189 ± 83	50 ± 26	34 ± 15	42 ± 27
20	Tyl+R-bambuterol 10 mg*	105 ± 18#	119 ± 16	35 ± 7	29 ± 5	53,3 ±6,7
25	Tyl+bambuterol 10 mg*	148 ± 45	125,2±19,8	44,2 ± 14,4	30 ± 6	50 ± 17
30	Tyl+simvastatina 10 mg@	311 ± 187*	176 ± 64	85 ± 50	42 ± 11	49 ± 16
35	Tyl. Tyloxapol					

\* Diferencia significativa, en comparación con los valores en el grupo de Tyloxapol, en los niveles de TG, CHO, VLDL y LDL, pero no de HDL, en el grupo de Tyl+simvastatina solo el valor de TG se encontró significativamente diferente de el del grupo de Tyloxapol.

# Diferencia significativa entre los valores en los grupos de Tyl+R-bambuterol 10 mg y de control.

@ Diferencia significativa en comparación con los valores en el grupo de Tyl+R-bambuterol 10 mg.

No se encontraron diferencias significativas en HDL entre todos los grupos.

50 Los resultados en la Tabla 6 indican que R-bambuterol tanto a 5 mg/kg como a 10 mg/kg disminuyó significativamente triglicéridos, colesterol, VLDL y LDL en ratones hiperlipidémicos. A 10 mg/kg, R-bambuterol mostró mayores efectos reductores que a 5 mg/kg, aunque solo las diferencias en TG fueron significativas ( $p<0,01$ ). A 10 mg/kg, R-bambuterol disminuyó los valores en ratones hiperlipidémicos hasta los valores similares a aquellos en el grupo de control, no hiperlipidémico. R-bambuterol tiene efectos reductores significativamente mayores sobre TG, CHO, VLDL y LDL en comparación con la misma dosis de simvastatina (10 mg/kg). Los valores en los grupos hiperlipidémicos tratados con R-bambuterol (10 mg/kg) o bambuterol (10 mg/kg) fueron similares a aquellos en ratones de control, no hiperlipidémicos. Sin embargo, hay una reducción adicional en triglicéridos en plasma en ratones hiperlipidémicos tratados con 10 mg/kg de R-bambuterol. Los triglicéridos en este grupo eran significativamente menores que en el grupo de control, no hiperlipidémico. No se observó el mismo efecto en los ratones tratados con 10 mg/kg de bambuterol o 10 mg/kg de simvastatina.

## B. Efectos cardiovasculares de R-bambuterol en ratas

65 Procedimiento de ensayo: se dividieron aleatoriamente ratas (Sprague Dawley, 250-300 g) en dos grupos ( $n = 6$ , de igual sexo). Despues de la anestesia, se introdujo un tubo de plástico en la arteria carótida de cada animal y se conectó a transductores de presión para registrar la presión arterial media (MBP) y la frecuencia cardiaca (HR). Se introdujo

otro tubo en la cámara ventricular izquierda a través de la otra arteria carótida y se conectó a un transductor de presión. Se registraron la presión sistólica ventricular izquierda (LVSP) y el diferencial de primer orden de LVSP (dp/dt) como un índice para los efectos inotrópicos. R-Bambuterol y clorhidrato de bambuterol racémico se disolvieron en solución salina y se administraron por vía intravenosa a 30 mg/kg a cada animal. El HR, MBP y Max dp/dt se midieron antes 5 del tratamiento (control) y después de los tratamientos cuando ocurría la respuesta máxima, y 20 min después del tratamiento como indicación de recuperación.

*Resultado del ensayo:* los resultados de estos experimentos se resumen en la tabla 7.

10 R-Bambuterol mostró algún grado de efectos cronotrópicos como se indica por el aumento en HR y unos efectos inotrópicos moderados como se indica por el aumento de Max dp/dt a la dosis de 30 mg/kg. Estos efectos no son significativos comparados con clorhidrato de bambuterol racémico de la misma dosis. Sin embargo, el aumento es 15 significativamente menor en Max dp/dt en las ratas tratadas con R-bambuterol (12,9% del control) que con bambuterol racémico (24,4% del control). Esto indica que el compuesto de ensayo tiene menos efectos inotrópicos sobre el corazón que el bambuterol racémico a la dosis dada. Durante el periodo de recuperación (20 min después del tratamiento), la HR volvió hacia el control (3,7% del control) en animales tratados con R-bambuterol, aunque el mismo valor era significativamente mayor (9,5%) en animales tratados con clorhidrato de bambuterol racémico. Esto indica que el efecto cronotrópico de R-bambuterol es de duración significativamente más corta comparado con bambuterol racémico.

20

TABLA 7

*Efectos cardiovasculares de R-bambuterol y bambuterol, 30 mg/kg, en ratas*

25	HR (latidos/min)	% de Control	MBP (kPa)	% de Control	Maxdp/dt (kPa/s)	% de Control
<b>R-</b>						
<b>Bambuterol:</b>						
Control	402 ± 38		14,1 ± 1,7		297 ± 84	
Tratamiento Δ	95 ± 12	23,6%	4,9 ± 0,8	34,8%	38,4±3,5*	12,9%
20 min	15±9*	3,7%	1,3 ± 0,6	9,8%	14,8 ± 3	5,0%
después de Δ						
<b>Rac-</b>						
<b>Bambuterol:</b>						
Control	412±67		13,3±1		268±71	
Tratamiento Δ	85,8±5	20,6%	4,2±0,5	31,6%	65,4±9*	24,4%
20 min	40±9*	9,5%	1,1±0,4	8,3%	13±3,8	4,8%
después de Δ						
50 HR, frecuencia cardiaca. MBP, presión sanguínea media. Max dp/dt, valor máximo del diferencial de primer orden de la presión sistólica ventricular izquierda.						
* diferencia significativa en comparación con los mismos valores en el grupo de bambuterol respectivamente ( $p<0,01$ )						

Comentarios sobre los resultados de los ensayos farmacológicos de R-bambuterol.

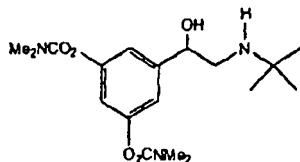
60 R-Bambuterol:

1. tiene potentes efectos reductores de lípidos en animales hiperlipidémicos, un efecto que puede restablecer el nivel de triglicéridos, colesterol, VLDL y LDL en plasma de animales de control normales. R-Bambuterol tiene efectos significativamente más fuertes sobre la disminución de triglicéridos en plasma que el bambuterol racémico y simvastatina en animales hiperlipidémicos.
2. tiene menos efectos secundarios cronotrópicos e inotrópicos que la misma dosis de bambuterol racémico en ratas.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende R-Bambuterol sustancialmente ópticamente puro o su sal farmacéuticamente aceptable, en la que el R-Bambuterol es el enantiómero R de bambuterol de la siguiente estructura.

10



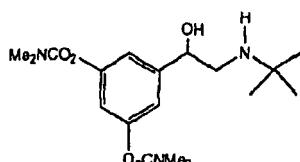
15 que comprende al menos el 80% en peso del enantiómero R y no más del 20% en peso del enantiómero S basado en el peso total del bambuterol, para uso en el tratamiento de hiperlipidemia como hipertrigliceridemia, obesidad u otros trastornos metabólicos de lípidos o ácidos grasos.

20 2. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición es para uso oral, intravenoso, subcutáneo o absorción a través de la piel o el recto.

25 3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende al menos el 98,5% en peso del enantiómero R y no más del 1,5% en peso del enantiómero S basado en el peso total del bambuterol.

4. Uso de una composición que comprende R-Bambuterol sustancialmente ópticamente puro o su sal farmacéuticamente aceptable, en el que el R-Bambuterol es el enantiómero R de bambuterol de la siguiente estructura.

30



35

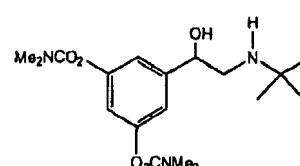
que comprende al menos el 80% en peso del enantiómero R y no más del 20% en peso del enantiómero S basado en el peso total del bambuterol, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de hiperlipidemia o hipertrigliceridemia, obesidad u otros trastornos metabólicos de lípidos o ácidos grasos.

40 5. El uso de la reivindicación 4, en el que el medicamento es para uso oral, intravenoso, subcutáneo o absorción a través de la piel o el recto.

45 6. El uso de acuerdo con la reivindicación 4 que comprende al menos el 98,5% en peso del enantiómero R y no más del 1,5% en peso del enantiómero S basado en el peso total del bambuterol.

7. Un procedimiento para preparar una composición de R-bambuterol en la que la composición comprende R-Bambuterol sustancialmente ópticamente puro o su sal farmacéuticamente aceptable, en el que el R-Bambuterol es el enantiómero R de bambuterol de la siguiente estructura.

50



55

que comprende al menos el 80% en peso del enantiómero R y no más del 20% en peso del enantiómero S basado en el peso total del bambuterol, que comprende las etapas de:

65

- (a) reducir asimétricamente, usando (-)-DIP-cloruro (para el R enantiómero) un compuesto de  $\alpha$ -bromoaceto-fenona adecuadamente sustituido y adecuadamente protegido a un fenil-bromoetanol quiral que comprende un grupo bromo primario y un grupo hidroxilo secundario;
- (b) desplazar el grupo bromo con una amina primaria adecuadamente sustituida y opcionalmente protegida para producir una feniletanolamina quiral, en el que la feniletanolamina quiral es R-bambuterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.