



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 346 337**

51 Int. Cl.:

**C07D 491/04** (2006.01)

**A61K 31/436** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**C07D 313/00** (2006.01)

**C07D 221/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06004508 .5**

96 Fecha de presentación : **12.11.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1669356**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.06.2006**

54 Título: **Antagonistas de CCR1 para el tratamiento de entre otros la enfermedad inflamatoria desmielinizante.**

30 Prioridad: **13.11.2002 US 425947 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**14.10.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**14.10.2010**

73 Titular/es: **MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, Inc.**  
**40 Landsdowne Street**  
**Cambridge, Massachusetts 02139, US**

72 Inventor/es: **Carson, Kenneth G.;**  
**Harriman, Geraldine C. y**  
**Ghosh, Shomir**

74 Agente:  
**Gómez-Acebo y Duque de Estrada, Ignacio**

**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

Antagonistas de CCR1 para el tratamiento de entre otros la enfermedad inflamatoria desmielinizante.

## 5 Antecedentes de la invención

Las citoquinas o quimiocinas quimioatrayentes son una familia de mediadores proinflamatorios que promueven el reclutamiento y la activación de múltiples linajes de leucocitos, tales como linfocitos T. Las quimiocinas se pueden liberar mediante muchos tipos de células tisulares después de la activación. La liberación de quimiocinas en sitios de inflamación media la migración en curso de células efectoras durante la inflamación crónica. Las quimiocinas están relacionadas en la estructura primaria y contienen cuatro cisteínas conservadas, que forman enlaces disulfuro. La familia de quimiocinas incluye las quimiocinas C-X-C ( $\alpha$ -quimiocinas), y las quimiocinas C-C ( $\beta$ -quimiocinas), en las que las dos primeras cisteínas conservadas están separadas por un residuo intermedio o son adyacentes, respectivamente (Baggiolini, M. y Dahinden, C. A., *Immunology Today*, 15: 127-133 (1994)).

Los receptores de quimiocinas son miembros de una superfamilia de receptores acoplados a proteínas G (GPCR) que comparten características estructurales que reflejan un mecanismo de acción común de transducción de la señal (Gerard, C. y Gerard, N.P., *Annu Rev. Immunol.*, 12: 775-808 (1994); Gerard, C. y Gerard, N. P., *Curr. Optn. Immunol.*, 6: 140-145 (1994)). Las características conservadas incluyen siete dominios hidrófobos que atraviesan la membrana plasmática, que están conectados mediante bucles hidrófilos extracelulares e intracelulares. La mayoría de la homología de secuencia primaria se produce en las regiones transmembrana hidrófobas, siendo las regiones hidrófilas más diversas. El primer receptor para las quimiocinas C-C que se clonó y expresó se une a las quimiocinas MIP-1 $\alpha$  y RANTES. Por consiguiente, este receptor MIP-1 $\alpha$ /RANTES se denominó receptor de quimiocinas C-C 1 (también denominado CCR-1 o CKR-1; Neote, K., *et al.*, *Cell*, 72: 415-425 (1993); Horuk, R. *et al.*, documento WO 94/11504, 26 de mayo de 1994; Gao, J.-L. *et al.*, *J. Exp. Med.*, 177: 1421-1427 (1993)). CCR1 también se une a las quimiocinas CCL2 (MCP-1), CCL4 (MIP-1 $\beta$ ), CCL7 (MCP-3), CCL8 (MCP-2), CCL13 (MCP-4), CCL14 (HCC-1), CCL15 (Lkn-1), CCL23 (MPIF-1). (Murphy P.M. *et al.*, *International Union of Pharmacology. XXII. Nomenclature for Chemokine Receptors*, *Pharmacol. Reviews*, 52: 145-176 (2000)). La capacidad de las quimiocinas, tales como RANTES y MIP-1 $\alpha$ , de inducir la migración dirigida de monocitos y una población de memoria de células T circulantes indica que las quimiocinas y los receptores de quimiocinas pueden desempeñar una función crítica en enfermedades inflamatorias crónicas, puesto que estas enfermedades se caracterizan por infiltrados destructivos de células T y monocitos. (Véase, por ejemplo, Schall, T. *et al.*, *Nature*, 347: 669-71 (1990)).

Los antagonistas de moléculas pequeñas de la interacción entre los receptores de quimiocinas C-C (por ejemplo, CCR1) y sus ligandos, incluyendo RANTES y MIP-1 $\alpha$ , proporcionarían compuestos útiles para inhibir los procesos patogénicos "activados" por la interacción receptor ligando.

## Sumario de la invención

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el ácido (S)-5-{3-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il]-propilideno}-5,11-dihidro-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepteno-7-carboxílico y el ácido (R)-5-{3-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il]-propilideno}-5,11-dihidro-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepteno-7-carboxílico, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, y además comprende un transportador o excipiente fisiológicamente aceptable, en el que el enantiómero (S) es un exceso enantiomérico en relación con el enantiómero (R).

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende el ácido (S)-5-{3-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il]-propilideno}-1-oxi-5,11-dihidro-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepteno-7-carboxílico y el ácido (R)-5-{3-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il]-propilideno}-1-oxi-5,11-dihidro-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepteno-7-carboxílico, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, y además comprende un vehículo o excipiente fisiológicamente aceptable, en el que el enantiómero (S) está presente en un exceso enantiomérico en relación con el enantiómero (R).

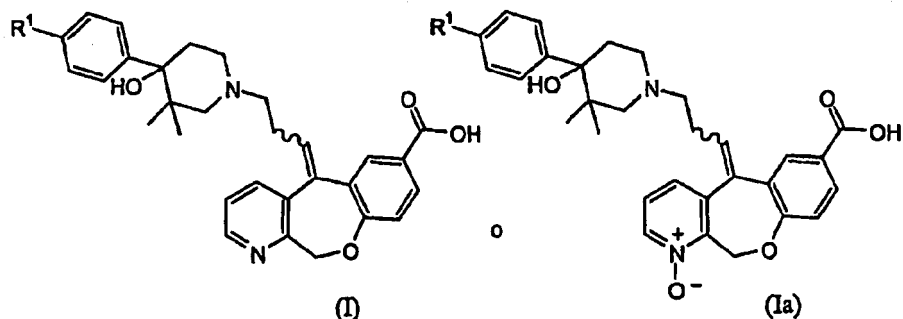
La presente invención además proporciona una composición farmacéutica de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria aguda o crónica, artritis inflamatoria, enfermedad inflamatoria desmielinizante, aterosclerosis, arteriosclerosis, reestenosis, daños por isquemia/reperfusión, diabetes mellitus, psoriasis, enfermedades inflamatorias del intestino, rechazo de un injerto trasplantado, enfermedad del injerto contra hospedador, alergia y asma.

## 60 Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a compuestos que son antagonistas del Receptor de Quimiocinas C-C 1 (CCR1), a composiciones que comprenden los compuestos y a métodos para tratar enfermedades o trastornos que comprenden la administración de uno o más de los compuestos. Los compuestos antagonistas pueden inhibir la unión a un ligando (por ejemplo, un ligando de quimiocina tal como CCL2 (MCP-1) CCL3 (MIP-1 $\alpha$ ), CCL4 (MIP-1 $\beta$ ), CCL5 (RANTES), CCL7 (MCP-3), CCL8 (MCP-2), CCL13 (MCP-4), CCL14 (HCC-1), CCL15 (Lkn-1), CCL23 (MPIF-1)) a CCR1. Por consiguiente, los procesos o las respuestas celulares mediadas por la unión de una quimiocina a CCR1 se pueden inhibir (reducir o prevenir, totalmente o en parte), incluyendo la migración de leucocitos, la activación de in-

tegrinas, los aumentos transitorios en la concentración de calcio intracelular libre  $[Ca^{++}]_i$  y/o la liberación de gránulos de mediadores proinflamatorios.

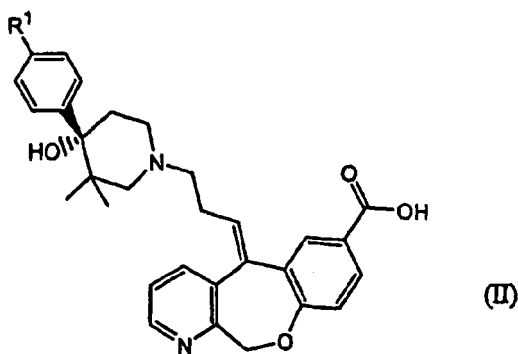
Las composiciones de la invención comprenden compuestos de la fórmula:



o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, en la que  $R^1$  es cloro.

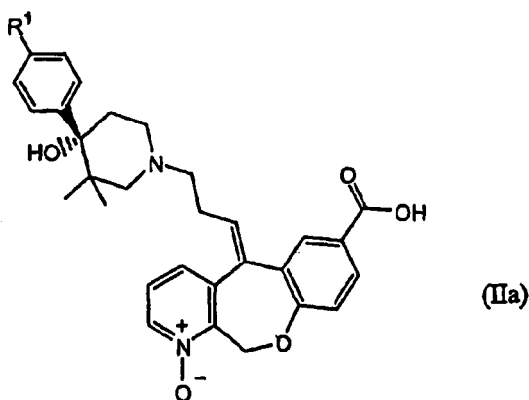
Como se describe en la presente memoria, los compuestos de Fórmula (I) y de Fórmula (Ia) pueden prepararse en forma de racematos o en forma de enantiómeros sustancialmente puros (>99% de exceso enantiomérico). La configuración óptica de los compuestos de Fórmula (I) y de Fórmula (Ia) se asigna usando el método (*R*),(*S*) de Cahn-Ingold-Prelog. (Véase, J. March, "Advanced Organic Chemistry", 4ª Edición, Wiley Interscience, Nueva York, págs. 109-111 (1992)).

Se prefiere que el compuesto de Fórmula (I) sea el enantiómero (*S*), y tenga la estructura:



o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, en la que  $R^1$  es cloro.

Se prefiere que el compuesto de Fórmula (Ia) sea el enantiómero (*S*), y tenga la estructura:



o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, en la que  $R^1$  es cloro.

Los enantiómeros (*S*) y (*R*) de la invención pueden prepararse usando cualquier método adecuado. Por ejemplo, los enantiómeros pueden resolverse a partir del racemato usando cromatografía quiral o recristalización. Preferiblemente, los enantiómeros (*S*) y/o (*R*) se preparan por síntesis estereoespecífica como se describe en la presente memoria.

- 5 De acuerdo con métodos convencionales para mostrar las fórmulas estructurales de los compuestos, puede mostrarse un grupo metilo terminal en un compuesto descrito en la presente memoria en forma de una línea recta con o sin "CH<sub>3</sub>" en su extremo:



- Los compuestos desvelados en la presente memoria pueden obtenerse en forma de isómeros configuracionales E y Z. Esto pone de manifiesto expresamente que la invención incluye compuestos de la configuración E y la configuración Z alrededor del doble enlace que conecta el resto tricíclico con el resto de la molécula, y un método para tratar a un sujeto con compuestos de la configuración E, la configuración Z y mezclas de los mismos. Por consiguiente, en las fórmulas estructurales presentadas en la presente memoria, el símbolo:



- representa tanto la configuración E como la configuración Z. Una configuración puede tener mayor actividad que otra. Preferiblemente, el anillo piridilo y el anillo piperidinilo están en la configuración *cis* como se muestra en la Fórmula (II) y en la Fórmula (IIa).

- Las composiciones de la invención incluyen todas las formas isoméricas y mezclas de los compuestos como se desvela en la presente memoria. Las composiciones pueden usarse para tratar a un sujeto.

- 30 Los compuestos descritos en la presente memoria pueden prepararse y administrarse en forma de compuestos neutros, sales, ésteres, amidas y/o profármacos. Como se usa en la presente memoria, "sales, ésteres, amidas y profármacos farmacéutica y fisiológicamente aceptables" son las sales (por ejemplo, sales carboxilato, sales de adición de aminoácidos), ésteres, amidas y profármacos de los compuestos de la presente invención que son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de un sujeto sin inducir toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, proporcionados con una proporción beneficio/riesgo razonable, y eficaces para su uso pretendido, así como las formas zwitteriónicas, cuando sea posible, de los compuestos de la invención.

- 40 Las sales de adición de ácidos farmacéutica o fisiológicamente aceptables de los compuestos descritos en la presente memoria incluyen sales obtenidas a partir de ácidos inorgánicos no tóxicos, tales como clorhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, bromhídrico, yodhídrico, fluorhídrico, de fósforo y similares, y sales obtenidas a partir de ácidos orgánicos no tóxicos, tales como ácidos alifáticos mono- y dicarboxílicos, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanóicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, y similares. Dichas sales de adición de ácidos incluyen, por ejemplo, sales sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, nitrato, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, trifluoroacetato, propionato, caprilato, isobutirato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, mandelato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, ftalato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, fenilacetato, citrato, lactato, maleato, tartrato y metanosulfonato. También se contemplan sales de aminoácidos, tales como arginato, gluconato, galacturonato y similares. (Véase, por ejemplo, Berge S.M. *et al.*, "Pharmaceutical Salts", J. Pharma. Sci., 66: 1 (1977)).

- 50 Pueden prepararse sales de adición de ácidos de compuestos que contienen un grupo básico (por ejemplo, amina) usando métodos adecuados. Por ejemplo, pueden prepararse sales de adición de ácidos poniendo en contacto la forma de base libre de un compuesto con una cantidad suficiente de un ácido deseado para producir la sal de forma convencional. La forma de base libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con una base y aislando la base libre de forma convencional. La forma de base libre de un compuesto puede diferir en cierta medida algo de una forma de sal en ciertas propiedades físicas tales como la solubilidad en disolventes polares.

- 60 Pueden formarse sales de adición de bases farmacéutica o fisiológicamente aceptables con metales o aminas adecuadas, tales como metales alcalinos y alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los ejemplos de metales que son adecuados para su uso como cationes en las sales de adición de bases incluyen sodio, potasio, magnesio, calcio y similares. Las aminas adecuadas para su uso como cationes en las sales de adición de bases incluyen N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, dicitclohexilamina, etilendiamina, N-metilglucamina y procaina. (Véase, por ejemplo, Berge S.M. *et al.*, "Pharmaceutical Salts", J. Pharma. Sci., 66: 1 (1977)).

- 65 Pueden prepararse sales de adición de bases de compuestos que contienen un grupo ácido (por ejemplo, ácido carboxílico) usando métodos adecuados. Por ejemplo, la forma de ácido libre de un compuesto puede ponerse en contacto con una cantidad suficiente de la base deseada para producir una sal de manera convencional. La forma de

ácido libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con un ácido adecuado y aislando el ácido libre de forma convencional. La forma de ácido libre de un compuesto puede diferir en cierta medida de la sal de adición de bases en ciertas propiedades físicas tales como solubilidad en disolventes polares.

- 5 El término “profármaco” se refiere a compuestos que pueden transformarse *in vivo* (por ejemplo, tras la administración a un animal), por procesos metabólicos u otros procesos, para producir un compuesto de las fórmulas anteriores, por ejemplo, por hidrólisis en sangre. Se proporciona un análisis detallado en T. Higuchi y V. Stella, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems”, Vol. 14 de las A.C.S. Symposium Series; y Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, que se incorporan en la presente memoria como referencia. Los profármacos adecuados incluyen ésteres y amidas farmacéutica o fisiológicamente aceptables de los compuestos descritos en la presente memoria. Los ejemplos de ésteres farmacéutica o fisiológicamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen ésteres de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En ciertas realizaciones, el grupo alquilo del éster de alquilo es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada. Los ésteres de alquilo aceptables también incluyen ésteres de cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> así como ésteres de arilalquilo tales como, pero sin limitación, bencilo. Se prefieren ésteres C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Pueden prepararse ésteres de los compuestos de la presente invención usando cualquier método adecuado.

- Los ejemplos de amidas farmacéutica o fisiológicamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen amidas obtenidas a partir de amoniaco, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-aminas primarias y dialquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-aminas secundarias en las que los grupos alquilo son de cadena lineal o ramificada. En el caso de las aminas secundarias, la amina también puede estar en forma de un heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno. Se prefieren amidas obtenidas a partir de amoniaco, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-aminas primarias y dialquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-aminas secundarias. Pueden prepararse amidas de los compuestos de la invención usando cualquier método adecuado.

## 25 Composiciones

- La invención se refiere a composiciones farmacéuticas (y, opcionalmente, fisiológicas) que contienen uno o más de los compuestos descritos en la presente memoria. Dichas composiciones pueden formularse mediante la administración por cualquier vía deseada, tal como oral, tópica, por inhalación (por ejemplo, intrabronquial, intranasal, inhalación oral o gotas intranasales), rectal, transdérmica o parenteral. Generalmente, las composiciones comprenden un compuesto de la invención (es decir, uno o más compuestos) como principio activo y un transportador (uno o más), diluyente, excipiente, adyuvante y/o conservante adecuado. La formulación de un compuesto que se va a administrar variará de acuerdo con la vía de administración seleccionada (por ejemplo, solución, emulsión, cápsula). Pueden emplearse técnicas de formulación farmacéutica convencionales. (Véase, en general, “Remington’s Pharmaceutical Science”, 18ª Edición, Mack Publishing. (1990); Baker, *et al.*, “Controlled Release of Biological Active Agents”, John Wiley and Sons (1986), cuyas enseñanzas se incorporan en la presente memoria en su totalidad como referencia).

- La presencia de microorganismos en las composiciones puede controlarse mediante diversos agentes antibacterianos y/o antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, alcoholes (por ejemplo, fenol, alcohol bencílico), ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro sódico y similares.

- Las composiciones adecuadas para inyección parenteral pueden comprender soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles acuosas o no acuosas fisiológicamente aceptables, y polvos estériles para la reconstitución en soluciones o dispersiones estériles inyectables. Los ejemplos de transportadores, diluyentes, disolventes, excipientes o vehículos acuosos o no acuosos adecuados incluyen solución salina fisiológica, solución salina tamponada con fosfato, solución de Hank, lactato de Ringer y similares, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y similares), aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables, tales como oletao de etilo, o cualquier mezcla adecuada de los mismos. La fluidez puede ajustarse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partículas requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos. Cuando se desea una absorción prolongada de una composición farmacéutica inyectable, pueden incluirse agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

- Las formas farmacéuticas sólidas para administración incluyen, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el principio activo (es decir, uno o más compuestos de la invención) pueden mezclarse con uno o más transportadores o excipientes tales como citrato sódico o fosfato dicálcico; (a) cargas o diluyentes, por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, ácido silícico, polietilenglicoles y similares; (b) aglutinantes, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga; (c) humectantes, por ejemplo, glicerol; (d) agentes disgregantes, por ejemplo, goma de agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos complejos y carbonato sódico; (e) retardantes de la solución, por ejemplo, parafina, (f) aceleradores de la absorción, por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario; (g) agentes humectantes, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestereato de glicerol; (h) adsorbentes, por ejemplo, caolín y bentonita; y (i) lubricantes, por ejemplo, talco, estearato cálcico, estearato magnésico, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico o mezclas de los mismos. Las composiciones sólidas, tales como las de administración oral, también pueden comprender agentes tamponantes. Dichas composiciones sólidas o composiciones sólidas que son similares a las descritas pueden proporcionarse en cápsulas de gelatina duras o blandas, si se desea.

Pueden prepararse formas farmacéuticas sólidas, tales como comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos u otros recubrimientos o cubiertas adecuados. Son bien conocidos en la técnica muchos recubrimientos y/o cubiertas de este tipo, y pueden contener agentes opacificantes, y también pueden estar en una composición de este tipo de manera que liberen el compuesto o compuestos activos de forma retardada en una determinada parte del tracto intestinal. Son ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse sustancias poliméricas y ceras. Los compuestos activos también pueden usarse en forma microencapsulada, si es apropiado, con, por ejemplo, uno o más de los transportadores o excipientes que se han mencionado anteriormente.

Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener un transportador o excipiente adecuado, tal como agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como, por ejemplo, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, en particular, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de trigo, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, glicerol, alcohol de tetrahidrofurfurilo, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán o mezclas de estas sustancias y similares. Si se desea, la composición también puede incluir agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, edulcorantes, saporíferos y/o agentes perfumantes. Las suspensiones pueden contener agentes de suspensión, tales como alcoholes de isoestearilo etoxilado, polioxietilen sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, goma de agar, tragacanto y similares. Si se desea, pueden emplearse mezclas de agentes de suspensión. Pueden prepararse supositorios (por ejemplo, para administración rectal o vaginal) añadiendo uno o más compuestos de la invención con excipientes o transportadores no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol, o una cera para supositorios que es sólida a temperatura ambiente pero líquida a la temperatura corporal y se funde en el recto o la vagina, liberando de este modo el principio activo.

Las formas farmacéuticas para administración tópica incluyen pomadas, polvos, nebulizadores e inhaladores. El principio activo puede mezclarse en condiciones adecuadas (por ejemplo, condiciones estériles) con un transportador fisiológicamente aceptable y tantos conservantes, tapones o propulsores como puedan requerirse. También pueden prepararse formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos y soluciones, por ejemplo, usando transportadores o vehículos adecuados. Para la inhalación, el compuesto puede solubilizarse y cargarse en un dispensador adecuado para la administración (por ejemplo, atomizador, nebulizador o dispensador de aerosol presurizado).

La cantidad de principio activo (uno o más compuestos de la invención) en la composición pueden variar de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 99,9% en peso. Preferiblemente, la cantidad del principio activo es de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 90%, o de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 80% en peso. Una preparación de dosis unitaria puede contener de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg de principio activo, preferiblemente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg de principio activo. Si se desea, la composición también puede contener agentes terapéuticos compatibles, tales como teofilina, broncodilatadores  $\beta$ -adrenérgicos, corticosteroides, antihistaminas, agentes antialérgicos, agentes inmunosupresores (por ejemplo, ciclosporina A, FK-506, prednisona, metilprednisolona), hormonas (por ejemplo, hormona adrenocorticotrófica (ACTH)), citoquinas (por ejemplo, interferones (por ejemplo, IFN $\beta$ -1a, IFN $\beta$ -1b)) y similares.

En una realización, la composición farmacéutica comprende ácido (S)-5-{3-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il]-propilideno}-5,11-dihidro-10-oxa-1-aza-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno-7-carboxílico o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, ácido (R)-5-{3-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il]-propilideno}-5,11-dihidro-10-oxa-1-aza-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno-7-carboxílico o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, y un transportador o excipiente fisiológicamente aceptable, en el que la proporción el enantiómero (S) con respecto al enantiómero (R) es al menos 2:1.

Típicamente, la proporción de dicho enantiómero (S) con respecto al enantiómero (R) es al menos 5:1.

Preferiblemente la proporción de dicho enantiómero (S) con respecto al enantiómero (R) es al menos 10:1.

Más preferiblemente, la proporción de dicho enantiómero (S) con respecto al enantiómero (R) es al menos 20:1.

Además se prefiere que la proporción de dicho enantiómero (S) con respecto al enantiómero (R) sea al menos 50:1.

En una realización, una composición farmacéutica de este tipo está sustancialmente libre de ácido (R)-5-{3-[4-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il]-propilideno}-5,11-dihidro-10-oxa-1-aza-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno-7-carboxílico y sales fisiológicamente aceptables del mismo.

En otra realización, una composición farmacéutica de este tipo contiene al menos un 98% de exceso enantiomérico de ácido (S)-5-{3-[4-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il]-propilideno}-5,11-dihidro-10-oxa-1-aza-dibenzo[*a,d*] ciclohepteno-7-carboxílico y sales fisiológicamente aceptables del mismo.

En una realización más, una composición farmacéutica de este tipo contiene al menos un 99% de exceso enantiomérico de ácido (S)-5-{3-[4-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il]-propilideno}-5,11-dihidro-10-oxa-1-aza-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno-7-carboxílico y sales fisiológicamente aceptables del mismos.

## ES 2 346 337 T3

En una realización, la composición farmacéutica comprende, ácido (S)-5-{3-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il]-propilideno}-1-oxi-5,11-dihidro-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepteno-7-carboxílico o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, ácido (R)-5-{3-[4-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il]-propilideno}-1-oxi-5,11-dihidro-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepteno-7-carboxílico o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, y un transportador o excipiente fisiológicamente aceptable, en el que la proporción de enantiómero (S) en enantiómero (R) es al menos 2:1.

Típicamente, la proporción de dicho enantiómero (S) con respecto al enantiómero (R) es al menos 5:1.

Preferiblemente, la proporción de dicho enantiómero (S) con respecto al enantiómero (R) es al menos 10:1.

Más preferiblemente, la proporción de dicho enantiómero (S) con respecto al enantiómero (R) es al menos 20:1.

Se prefiere más que la proporción del enantiómero (S) con respecto al enantiómero (R) sea de al menos 50:1.

En una realización, una composición farmacéutica de este tipo está sustancialmente libre de ácido (R)-5-{3-[4-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il]-propilideno}-1-oxi-5,11-dihidro-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepteno-7-carboxílico y sales fisiológicamente aceptables del mismo.

En otra realización, una composición farmacéutica de este tipo contiene al menos un 98% de exceso enantiomérico de ácido (S)-5-{3-[4-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il]-propilideno}-1-oxi-5,11-dihidro-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepteno-7-carboxílico y sales fisiológicamente aceptables del mismo.

En una realización más, una composición farmacéutica de este tipo contiene al menos un 99% de exceso enantiomérico de ácido (S)-5-{3-[4-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il]-propilideno}-1-oxi-5,11-dihidro-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepteno-7-carboxílico y sales fisiológicamente aceptables del mismo.

En una realización, la composición está sustancialmente libre de ácido (R)-5-{3-[4-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il]-propilideno}-5,11-dihidro-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepteno-7-carboxílico (que contiene al menos aproximadamente un 98% o al menos aproximadamente un 99% de exceso enantiomérico de ácido (S)-5-{3-[4-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il]-propilideno}-5,11-dihidro-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepteno-7-carboxílico).

En otra realización, la composición comprende ácido (S)-5-{3-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il]-propilideno}-5,11-dihidro-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepteno-7-carboxílico, ácido (R)-5-{3-[4-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il]-propilideno}-5,11-dihidro-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepteno-7-carboxílico y un transportador o excipiente fisiológicamente aceptable. En otras realizaciones, la proporción de enantiómero (S)-enantiómero (R) (p/p) es al menos aproximadamente 2:1, o aproximadamente 5:1, o aproximadamente 10:1, o aproximadamente 20:1 o aproximadamente 50:1.

En una realización, la composición está sustancialmente libre de ácido (R)-5-{3-[4-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-pirimidin-1-il]-propilideno}-1-oxi-5,11-dihidro-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepteno-7-carboxílico (que contiene al menos aproximadamente un 98% o al menos aproximadamente un 99% de exceso enantiomérico de ácido (S)-5-{3-[4-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il]-propilideno}-1-oxi-5,11-dihidro-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepteno-7-carboxílico).

En otra realización, la composición comprende ácido (S)-5-{3-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il]-propilideno}-1-oxi-5,11-dihidro-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepteno-7-carboxílico, ácido (R)-5-{3-[4-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il]-propilideno}-1-oxi-5,11-dihidro-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepteno-7-carboxílico y un transportador o excipiente fisiológicamente aceptable.

En otras realizaciones, la proporción de enantiómero (S)-enantiómero (R) (p/p) es al menos aproximadamente 2:1, o aproximadamente 5:1, o aproximadamente 10:1, o aproximadamente 20:1, o aproximadamente 50:1.

Las composiciones de la invención se pueden usar para el tratamiento de una enfermedad caracterizada por reclutamiento patogénico de leucocitos, la activación patogénica de leucocitos o reclutamiento y activación patogénicos de leucocitos. Este tratamiento comprende la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente memoria.

Las composiciones se pueden usar también en terapia (incluyendo terapia paliativa, curativa y profiláctica) o diagnóstico y para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección particular como se describe en este documento (por ejemplo, artritis inflamatoria (por ejemplo, artritis reumatoide), enfermedad inflamatoria desmielinizante (por ejemplo, esclerosis múltiple)).

Las composiciones se pueden usar también en el tratamiento (por ejemplo, paliativo, curativo, profiláctico) de una enfermedad o trastorno asociado con el reclutamiento, la activación o el reclutamiento y la activación patogénicos de leucocitos, mediados por la función de quimiocinas o del receptor de quimiocinas incluyendo trastornos inflamatorios crónicos y agudos.

Como se usa en la presente memoria “reclutamiento, activación o reclutamiento y activación patogénicos de leucocitos” se refiere al reclutamiento de leucocitos (por ejemplo, la acumulación de leucocitos a la primera señal de inflamación o daño) y/o activación (por ejemplo, estado fisiológico en el que los leucocitos realizan funciones de efector) que contribuye a las condiciones, procesos o resultados de la enfermedad o trastorno a tratar. Por ejemplo, en un sujeto aquejado de esclerosis múltiple, el reclutamiento y/o activación de células T en el sistema nervioso central se considera “reclutamiento patogénico de leucocitos, activación patogénica de leucocitos o el reclutamiento y activación patogénico de leucocitos”, porque las células T reclutadas y activadas contribuyen a la desmielinización característica de esa enfermedad. Análogamente, en un sujeto aquejado de artritis reumatoide, el reclutamiento y/o activación de T en las articulaciones (por ejemplo, tejido o fluido sinovial) se considera “reclutamiento patogénico de leucocitos, activación patogénica de leucocitos o reclutamiento y activación patogénico de leucocitos”, porque las células T reclutadas y activadas contribuyen a la destrucción del tejido característico de la artritis reumatoide.

Las enfermedades y trastornos caracterizados por el reclutamiento patogénico de leucocitos, la activación patogénica de leucocitos o el reclutamiento y la activación patogénicos de leucocitos que se pueden tratar de acuerdo con los métodos que se describen en la presente memoria incluyen, por ejemplo, trastornos inflamatorios agudos y crónicos caracterizados por la presencia de células responsivas CCL2 (MCP-1) CCL3 (MIP-1 $\alpha$ ), CCL4 (MIP-1 $\beta$ ), CCL5 (RANTES), CCL7 (MCP-3), CCL8 (MCP-2), CCL13 (MCP-4), CCL14 (HCC-1), CCL15 (Lkn-1) y/o CCL23 (MPIF-1), tales como células T, monocitos o eosinófilos. Tales enfermedades o trastornos incluyen, pero sin limitación, artritis inflamatoria (por ejemplo, artritis reumatoide), enfermedad inflamatoria desmielinizante (por ejemplo, esclerosis múltiple), aterosclerosis, arteriosclerosis, reestenosis, daño por isquemia/reperfusión, diabetes mellitus (por ejemplo, diabetes mellitus de tipo 1), psoriasis, enfermedades inflamatorias del intestino tales como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, rechazo (agudo o crónico) de órganos y tejidos trasplantados (por ejemplo, rechazo agudo de aloinjertos, rechazo crónico de aloinjertos), enfermedad de injerto contra hospedador, así como alergias y asma. Otras enfermedades asociadas con el reclutamiento y/o activación aberrante de leucocitos que puede tratarse (incluyendo tratamientos profilácticos) con los métodos que se describen en la presente memoria son enfermedades inflamatorias asociadas con infección viral (por ejemplo, Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)), bacteriana o fúngica, tales como, encefalitis asociada al SIDA, erupción de la piel maculopapular relacionada con el SIDA, neumonía intersticial relacionada con el SIDA, enteropatía relacionada con el SIDA, inflamación hepática periportal relacionada con el SIDA y glomerulonefritis relacionada con el SIDA. El método comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto (es decir, uno o más compuestos) descrito en la presente memoria al sujeto que necesita el tratamiento.

Como se usa en la presente memoria “enfermedad inflamatoria desmielinizante” se refiere a enfermedades inflamatorias agudas y crónicas caracterizadas por la desmielinización del tejido del sistema nervioso central. La enfermedad inflamatoria desmielinizante puede ser una enfermedad desmielinizante aguda, por ejemplo, encefalomiélitis diseminada aguda, el síndrome de Guillain-Barre o leucoencefalitis hemorrágica aguda. En otras realizaciones, la enfermedad inflamatoria desmielinizante puede ser una enfermedad inflamatoria desmielinizante crónica, por ejemplo, esclerosis múltiple, polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante crónica.

En una realización preferida, la invención se refiere a las composiciones de la invención para uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple. Este tratamiento comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II) o (IIa) a un sujeto que lo necesita. La manifestación de MS es variable y el curso clínico de MS se puede agrupar en cuatro categorías: recidivante-remitente, progresiva primaria, progresiva secundaria y progresiva-recidivante. El método de la invención se puede usar para tratar MS que se presenta con cada uno de los cursos clínicos reconocidos. Por consiguiente, un compuesto de la invención se puede administrar a un paciente con un curso progresivo de MS para retrasar o prevenir el progreso de deterioro neurológico. Un compuesto de la invención también se puede administrar a un sujeto con MS recidivante-remitente, progresiva secundaria o progresiva-recidivante (por ejemplo, un ataque agudo). Por ejemplo, un compuesto de la invención se puede administrar a un sujeto con MS recidivante-remitente durante la fase remitente de la enfermedad para prevenir o retrasar la recidiva.

Como se usa en la presente memoria, “artritis inflamatoria” se refiere a aquellas enfermedades de las articulaciones en las que el sistema inmune produce o agrava la inflamación en la articulación e incluye artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil y espondiloartropatías, tales como espondilitis anquilosante, artritis reactiva, síndrome de Reiter, artritis psoriática, espondilitis psoriática, artritis enteropática, espondilitis enteropática, espondiloartropatía de comienzo juvenil y espondiloartropatía no diferenciada. La artritis inflamatoria se caracteriza generalmente por la infiltración de tejido sinovial y/o fluido sinovial por leucocitos.

En otra realización preferida, la invención se refiere a las composiciones de la invención para uso en el tratamiento de artritis reumatoide. Este tratamiento comprende una administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II) o (IIa) a un sujeto que lo necesita.

Un “sujeto” es preferiblemente un pájaro o mamífero, tal como un ser humano (*Homo sapiens*), pero también puede ser un animal que necesite tratamiento veterinario, por ejemplo, animales domésticos (por ejemplo, perros, gatos y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, ovejas, aves, cerdos, caballos y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas y similares).

Una “cantidad eficaz” de un compuesto es una cantidad que inhibe la unión de quimiocina a un receptor (por ejemplo, CCR1) y así inhibe uno o más procesos mediados por la unión en un sujeto con una enfermedad asociada con el reclutamiento patogénico de leucocitos, la activación patogénica de leucocitos o el reclutamiento y activación



patogénicos de leucocitos. Los ejemplos de dichos procesos incluyen la migración de leucocitos, la activación de integrinas, los aumentos transitorios de la concentración intracelular de calcio libre  $[Ca^{2+}]$  y la liberación de gránulos mediadores proinflamatorios. Una "cantidad eficaz" de un compuesto puede alcanzar un efecto terapéutico deseado y/o profiláctico, tal como una cantidad que da como resultado la prevención de o una disminución en los síntomas asociados con una enfermedad asociada con el reclutamiento patogénico de leucocitos, la activación patogénica de leucocitos o el reclutamiento y activación patogénicos de leucocitos.

La cantidad de compuesto administrada al individuo dependerá del tipo y gravedad de la enfermedad y de las características del individuo tales como salud general, edad, sexo, peso corporal y tolerancia a fármacos. También dependerá del grado, gravedad y tipo de enfermedad. El experto en la materia será capaz de determinar dosis apropiadas dependiendo en estos y otros factores. Un antagonista de la función del receptor de quimiocina también puede administrarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, tales como, teofilina, broncodilatadores  $\beta$ -adrenérgicos, corticosteroides, antihistaminas, agentes antialérgicos, agentes inmunosupresores (por ejemplo, ciclosporina A, FK-506, prednisona, metilprednisolona), hormonas (por ejemplo, hormona adrenocorticotrópica (ACTH)), citoquinas (por ejemplo, interferonas (por ejemplo,  $IFN\beta$ -1a,  $IFN\beta$ -1b)) y similares.

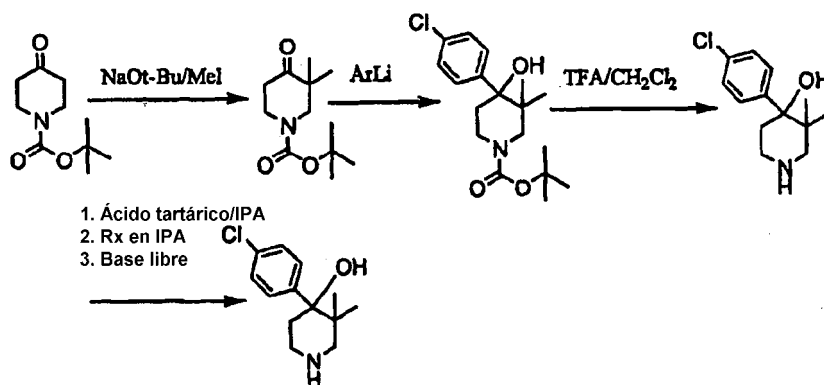
Cuando a un compuesto como se describe en la presente memoria se administra con otro agente terapéutico, el compuesto y agente se puede administrar de un modo que permite el solapamiento de la actividad farmacológica, por ejemplo, concurrentemente o secuencialmente.

El compuesto se puede administrar por cualquier vía adecuada, incluyendo, por ejemplo, por vía oral, en cápsula, suspensiones o comprimidos o por administración parenteral. La administración puede incluir, por ejemplo, administración sistémica, tal como por inyección intramuscular, intravenosa, subcutánea o intraperitoneal. El compuesto también se puede administrar por vía oral (por ejemplo, por la dieta), por vía transdérmica, por vía tópica, por inhalación (por ejemplo, intrabronquial, intranasal, inhalación oral o gotas intranasales) o por vía rectal, dependiendo de la enfermedad o trastorno a tratar. La administración oral o parenteral son modos preferidos de administración. El compuesto se puede administrar al individuo como parte de una composición farmacéutica o fisiológica.

La actividad de los compuestos descritos en la presente memoria se puede evaluar usando ensayos adecuados, tales como ensayos de unión a receptor o ensayos de quimiotaxis. Por ejemplo, como se describe en los Ejemplos, pequeñas moléculas agonistas de la unión de MIP-1 $\alpha$  se han identificado utilizando membranas de células THP-1. Específicamente, un ensayo de unión a receptor de alto rendimiento, que controla la unión de  $^{125}I$ -MIP-1 $\alpha$  a membranas de células THP-1, se usó para identificar pequeñas moléculas antagonistas que bloquean la unión de MIP-1 $\alpha$ . Los compuestos de la presente invención se pueden identificar en virtud de su capacidad para inhibir las etapas de activación desencadenadas por la unión de una quimiocina (por ejemplo, CCL2 (MCP-1) CCL3 (MIP-1 $\alpha$ ), CCL4 (MIP-1 $\beta$ ), CCL5 (RANTES), CCL7 (MCP-3), CCL8 (MCP-2), CCL13 (MCP-4), CCL14 (HCC-1), CCL15 (Lkn-1), CCL23 (MPIF-1)) a su receptor (CCR-1), tales como la quimiotaxis, la activación de integrinas y liberación de gránulos de mediador. También se pueden identificar en virtud de su habilidad para bloquear la quimiotaxis inducida por quimiocinas (por ejemplo, CCL2 (MCP-1) CCL3 (MIP-1 $\alpha$ ), CCL4 (MIP-1 $\beta$ ), CCL5 (RANTES), CCL7 (MCP-3), CCL8 (MCP-2), CCL13 (MCP-4), CCL14 (HCC-1), CCL15 (Lkn-1), CCL23 (MPIF-1)) de, por ejemplo, células HL-60, células T, células mononucleares de sangre periférica o eosinófilos.

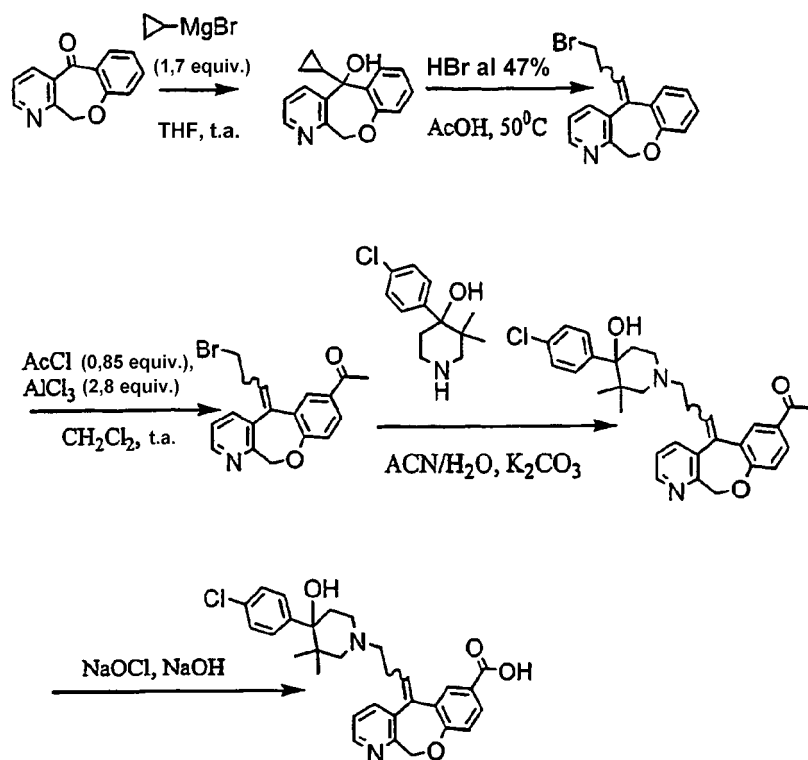
## Ejemplos

Esquema 1

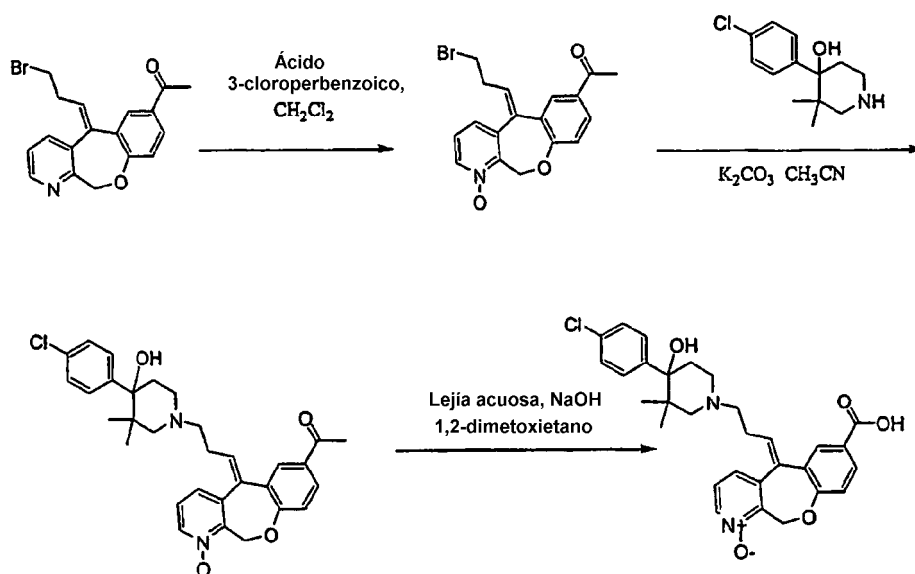


# ES 2 346 337 T3

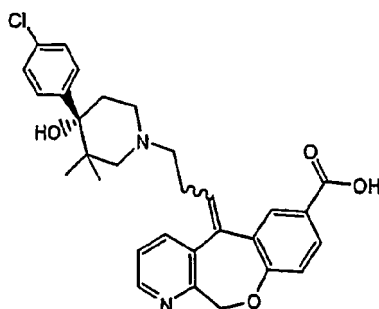
Esquema 2



Esquema 3



## Ejemplo 1



Ácido (S)-5-{3-[4-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il]-propilideno}-5,11-dihidro-10-oxa-1-aza-dibenzo [a,d]ciclohepteno-7-carboxílico

## Etapa 1

## Éster terc-butílico del ácido 3,3-dimetil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico

A un matraz seco de 2 l de fondo redondo y dos bocas equipado con un agitador magnético, un condensador y un gran baño de agua a 10°C se le añadieron éster terc-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico (125 g, 628 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (1 l). A la solución de color amarillo resultante se le añadió yoduro de metilo (85 ml, 1365 mmol). Después, se añadió en porciones t-butoxido sódico (150 g, 1560 mmol) durante 30 minutos. Se detectó una exotermia, especialmente al comienzo de la adición. La mezcla de reacción se calentó a suave reflujo suave y la velocidad se controló por la velocidad de adición de base. La mezcla se agitó durante 30 minutos más. El disolvente se retiró al vacío. El residuo oleoso se trató con NH<sub>4</sub>Cl/agua (500 ml) y se extrajo con éter (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtraron a través de un lecho corto de gel de sílice. El disolvente se retiró al vacío y el aceite de color amarillo resultante había comenzado a cristalizar. Se dejó a alto vacío durante una noche. La mezcla se suspendió en hexano (50-100 ml) y se sonicó durante un minuto. El sólido de color amarillo se recogió por filtración y se lavó con hexano (100 ml). El primer extracto de éster terc-butílico del ácido 3,3-dimetil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico produjo un sólido de color amarillo. (Véase la preparación de (37) en Vice, S. *et al.*, J. Org. Chem., 66: 2487-2492 (2001)).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 1,13 (s, 6 H), 1,49 (s, 9 H), 2,49 (t, 2 H), 3,43 (s a, 2 H), 3,73 (t, 2 H).

## Etapa 2

## Éster terc-butílico del ácido 4-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-carboxílico

Un matraz de 2 l de fondo redondo y 2 bocas se equipó con dos embudos de adición de 125 ml y una barra agitadora. El conjunto se secó a la llama en una atmósfera de hidrógeno seco. El matraz se cargó con THF (700 ml) y 4-bromo-clorobenceno (33,7 g, 176 mmol, 2,5 equiv.). La solución resultante se enfrió a -78°C en un baño de hielo seco/acetona. A uno de los embudos de adición se le añadió mediante una cánula butil litio (2,5 M en hexanos, 70 ml, 175 mmol, 2,5 equiv.). La solución de butil litio se añadió lentamente a la solución fría de THF durante 1 hora. La agitación continuó durante 0,5 horas más, produciendo una suspensión de color blanco. Se preparó una solución de éster terc-butílico del ácido 3,3-dimetil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (16,0 g, 70,5 mmol, 1 equiv.) en THF (100 ml) y se añadió a la mezcla de reacción mediante el segundo embudo de adición durante 1,75 horas. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 2 horas, momento en el que la reacción parecía haberse completado esencialmente mediante el análisis por TLC. Se añadió NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (150 ml) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió agua (150 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 + 1 l). Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El resto sólido se trituró con acetato de etilo y se filtró. El sobrenadante se concentró y se trituró con éter. Después, el sobrenadante resultante se trituró con éter/éter de petróleo. Los sólidos resultantes se combinaron para producir éster terc-butílico del ácido 4-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-carboxílico en forma de un sólido de color blanquecino.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 0,82 (s, 6 H), 1,34-1,44 (m, 2 H), 1,49 (s, 9 H), 2,67 (ddd, 1H), 3,10-3,70 (m, 3 H), 4,00-4,30 (m, 1H), 7,31 (d, 2 H), 7,39 (d, 2 H).

## ES 2 346 337 T3

### Etapla 3

#### *4-(4-Cloro-fenil)-3,3-dimetil-piperidin-4-ol*

5 A una solución enfriada (0°C) de éster terc-butilico del ácido 4-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-carboxílico (10,42 g, 30,7 mmol) en cloruro de metileno (300 ml) se le añadió lentamente ácido trifluoroacético (60 ml) durante 1,25 horas. La solución de color amarillo resultante se agitó a 0°C durante 1,5 horas más. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (1,2 l) y se lavó con hidróxido sódico acuoso (1 N, 150 ml). La capa acuosa se extrajo con más cantidad de acetato de etilo (200 ml) y los extractos combinados  
10 se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El resto sólido resultante se trituró con éter para producir 4-(4-cloro-fenil)-3,3-dimetil-piperidin-4-ol en forma de un sólido de color blanquecino.

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ: 0,73 (s, 3 H), 0,85 (s, 3 H), 1,42 (ddd, 1 H), 2,36 (d, 1 H), 2,61 (ddd, 1 H), 2,91 (dd a, 1 H), 3,08-3,19 (m, 2 H), 7,26-7,32 (m, 2 H), 7,44-7,50 (m, 2 H). MS m/z: 240 (M + 1).

15

### Etapla 4

#### *(S)-4-(4-cloro-fenil)-3,3-dimetil-piperidin-4-ol*

20 Un matraz de 5 l, de 3 bocas y visiblemente limpio se equipó con un agitador situado en la parte superior y se lavó abundantemente con nitrógeno durante 20 min. Al matraz se le añadieron 4-(4-cloro-fenil)-3,3-dimetil-piperidin-4-ol racémico (202 g, 843 mmol), ácido L-(+)-tartárico (114 g, 759 mmol) y 4040 ml de una mezcla 9:1 de butanona:agua. La mezcla se calentó a reflujo. Se añadió en porciones agua (202 ml) durante 45 min (proporción de butanona en agua: 6:1) para disolver completamente la mezcla sólida. El calentamiento a reflujo continuó durante 45 minutos más,  
25 después la fuente de calor se apagó y el matraz se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente durante una noche. Los sólidos se retiraron por filtración por succión y se secaron durante aproximadamente 3 días al vacío para producir el enantiómero S en forma de la sal L-(+) tartrato, que se repartió entre NaOH 1 M y cloruro de metileno (se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico) para producir la base libre.

30 <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ: 0,73 (s, 3 H), 0,85 (s, 3 H), 1,42 (ddd, 1 H), 2,36 (d, 1 H), 2,61 (ddd, 1 H), 2,91 (dd a, 1 H), 3,08-3,19 (m, 2 H), 7,26-7,32 (m, 2 H), 7,44-7,50 (m, 2 H). MS m/z: 240 (M + 1).

### Etapla 5

#### *5-Ciclopropil-5,11-dihidro[1]benzoxepino[2,3-b]piridin-5-ol*

Un matraz de fondo redondo seco de 2 l y tres bocas se equipó con una barra de agitación magnética, una tapa de vidrio, un tapón de goma y una entrada de argón. En una atmósfera de argón, al matraz se le añadieron 50,0 g de 5,11-dihidro[1]benzoxepino[3,4-b]piridin-5-ona (preparada por el método de Inoue *et al.*, Synthesis 1: 113-116 (1997),  
40 (0,24 mol)) y 500 ml de tetrahidrofurano seco y el matraz se enfrió con un baño de hielo. Se introdujo por una aguja una solución recién preparada de bromuro de ciclopropilmagnesio-tetrahidrofurano (se prepararon 50,0 g de bromuro de ciclopropilmagnesio a partir de bromuro de ciclopropilo (0,41 mol) y 12,0 g de limaduras de magnesio (0,49 mol) en 400 ml de tetrahidrofurano seco) durante un periodo de 5 minutos. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió lentamente en 500 ml de una solución de cloruro de amonio saturado, la mezcla se extrajo con dos porciones de 300 ml de acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con 300 ml de cloruro sódico acuoso saturado. La solución orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó (aspirador de vacío, aprox. 30°C).

Al sólido residual se le añadieron 150 ml de una mezcla 1:1 (v/v) de hexano-acetato de etilo y la mezcla se sonicó  
50 durante 15 minutos, se filtró y se lavó con una mezcla 1:1 (v/v) de hexano-acetato de etilo para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

### Etapla 6

#### *5-(3-Bromopropilideno)-5,11-dihidro[1]benzoxepino[2,3-b]piridina*

A un matraz con forma de berenjena de 2 l con una barra de agitación magnética se le añadieron 75,0 g de 5-ciclopropil-5,11-dihidro[1]benzoxepino[2,3-b]piridin-5-ol (0,30 mol) y 75 ml de ácido acético. La solución se enfrió con agua (aprox. 10°C) y se añadieron 120 ml de ácido bromhídrico acuoso al 47% durante un periodo de 5 minutos.  
60 La mezcla de reacción se calentó a 60°C, se agitó durante una hora y se evaporó (aspirador al vacío, aprox. 50°C) para dar un volumen de aprox. 200 ml. La mezcla de reacción se vertió en 1500 ml de bicarbonato sódico acuoso saturado, la mezcla se extrajo con dos porciones de 800 ml de acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con 500 ml de cloruro sódico acuoso saturado. La solución orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó (aspirador al vacío, aprox. 30°C). El residuo oleoso se cromatografió sobre 500 g de Gel de Sílice 60 eluyendo con una mezcla 5:1-4:1 (v/v) de hexano-acetato de etilo. La elución se evaporó, dando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

65

## Etapa 7

*7-Acetil-5-(3-bromopropilideno)-5,11-dihidro[1]benzoxepino[2,3-b]piridina*

- 5 Un matraz de fondo redondo seco de 3 l y tres bocas se equipó con una barra de agitación magnética, una tapa de vidrio, un tapón de goma y una entrada de argón. En una atmósfera de argón, al matraz se le añadieron 94,0 g de 5-(3-bromopropilideno)-5,11-dihidro[1]benzoxepino[2,3-b]piridina (0,30 mol) y 900 ml de diclorometano seco y el matraz se enfrió con un baño de hielo. A la solución se le añadieron lentamente 78,5 g de cloruro de aluminio (0,83 mol) seguido de 17,8 ml de cloruro de acetilo (0,25 mol) y la mezcla se agitó durante una hora a 0°C. La mezcla de reacción se vertió en 1500 g de hielo y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con tres porciones de 400 ml de acetato de etilo. La capa de diclorometano y los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron sucesivamente con 1 l de bicarbonato sódico acuoso saturado y 1 l de cloruro sódico acuoso saturado. La solución orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó (aspirador al vacío, aprox. 30°C). El residuo oleoso se cromatografió sobre 800 g de Gel de Sílice 60 eluyendo con una mezcla 5:1-1:1 (v/v) de hexano-acetato de etilo. La elución se evaporó, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

## Etapa 8

- 20 *(S)-1-(5-{3-[4-(4-Cloro-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il]-propilideno}-5,11-dihidro-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-7-il)-etanona*

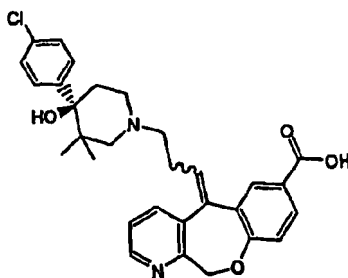
- A una suspensión del (S)-4-(4-cloro-fenil)-3,3-dimetil-piperidin-4-ol (5,50 g, 22,94 mmol) en acetonitrilo (200 ml) y agua (50 ml) se le añadió carbonato potásico (7,17 g, 51,9 mmol) seguido de 1-[5-(3-bromo-propilideno)-5,11-dihidro-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-7-il)-etanona sólida (6,30 g, 17,3 mmol). La mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se calentó a 50°C y se agitó durante 13 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el acetonitrilo se eliminó a presión reducida. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (750 ml) y el extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (3:1 de acetato de etilo:hexanos) para producir (S)-1-(5-{3-[4-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il]-propilideno}-5,11-dihidro-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-7-il)-etanona en forma de un sólido de color blanquecino.

- <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,6-0,9 (6H, d), 1,2-1,6 (4H, m), 2,2-2,4 (4H, m), 2,55 (3H, s), 2,8 (2H, d), 5,3 (2H, s a), 6,25 (1H, t), 6,85 (1H, d), 7,27-7,4 (6H, m), 7,6-7,8 (2H, m), 8,0 (1H, d), 8,5 (1H, d). MS m/z: 517 (M + 1).

## Etapa 9

- El producto de la etapa 8 (500 mg, 0,969 mmol), NaOH (2 M en agua, 4,84 mmol, 2,42 ml), hipoclorito sódico (cloro disponible al 4%, 3,6 mmol) y DMB (10 vol, 5 ml) se cargaron en un matraz de fondo redondo de 25 ml y se agitaron a temperatura ambiente durante una noche. Después de 12 horas, se añadió bisulfito sódico (5 ml, solución ac. saturada), la reacción se extrajo con acetato de etilo (4 x 5 ml); y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para producir 500 mg (rendimiento del 96%) de un sólido de color amarillo. El sólido se disolvió en agua (20 vol, 10 ml) y se acidificó con ácido acético a pH 6,15. Tras la acidificación, precipitó un sólido de color crema; el sólido se filtró y se puso en una estufa de vacío durante aproximadamente dos días para producir el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 0,75 (s, 3 H), 0,86 (s, 3 H), 1,63 (d, 1 H), 2,49-2,66 (m, 2 H), 2,70-2,89 (m, 2 H), 2,99-3,23 (m, 5 H), 5,10-5,50 (s a, 2 H), 6,15 (t, 1 H), 6,75 (d, 2 H), 7,25-7,31 (m, 2 H), 7,39-7,47 (m, 2 H), 7,71-7,81 (m, 2 H), 7,98 (d, 1 H), 8,45 (d, 1 H). MS m/z: 519 (M + 1).

## Ejemplo 2 Comparativo



## ES 2 346 337 T3

Ácido (*R*)-5-[3-[4-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il]-propilideno]-5,11-dihidro-10-oxa-1-aza-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno-7-carboxílico

### Parte 1

#### (*R*)-4-(4-cloro-fenil)-3,3-dimetil-piperidin-4-ol

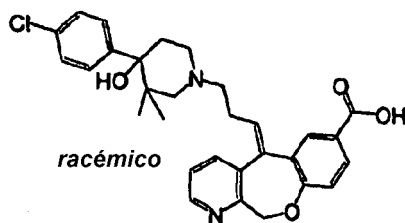
Se disolvió 4-(4-cloro-fenil)-3,3-dimetil-piperidin-4-ol racémico (0,500 g, 2,086 mmol) en una cantidad mínima de alcohol isopropílico caliente (aprox. 5 ml). La solución caliente se filtró a través de un lecho de algodón y se transfirió a una solución de ácido (1*S*)-(+)-10-canforsulfónico (0,484 g, 2,086 mmol) en alcohol isopropílico (aprox. 3 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante varios minutos, durante los cuales se formó un precipitado espeso y se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 0,25 horas. Los sólidos se retiraron mediante filtración por succión y se secaron al vacío. La sal seca se disolvió en alcohol isopropílico caliente (aprox. 50 ml), se filtró a través de un lecho de algodón y se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente, ininterrumpidamente durante una noche. Los sólidos que se formaron por la refrigeración (95 mg, 19% del valor teórico) se retiraron mediante filtración por succión y se demostró mediante análisis por HPLC que eran enantioméricamente puros. La sal se suspendió en acetato de etilo y se neutralizó con hidróxido sódico (1 N). La fase orgánica homogénea se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se secó para producir *R*-4-(4-cloro-fenil)-3,3-dimetil-piperidin-4-ol.

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ: 0,73 (s, 3 H), 0,85 (s, 3 H), 1,42 (ddd, 1 H), 2,36 (d, 1 H), 2,61 (ddd, 1 H), 2,91 (dd a, 1 H), 3,08-3,19 (m, 2 H), 7,26-7,32 (m, 2 H), 7,44-7,50 (m, 2 H). MS m/z: 240 (M + 1).

### Parte 2

El compuesto se preparó básicamente como se ha descrito en las Etapas 5-9 del Ejemplo 1, pero reemplazando (*S*)-4-(4-cloro-fenil)-3,3-dimetil-piperidin-4-ol por (*R*)-4-(4-cloro-fenil)-3,3-dimetil-piperidin-4-ol.

### Ejemplo 3 Comparativo



Ácido 5-[3-[4-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il]-propilideno]-5,11-dihidro-10-oxa-1-aza-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno-7-carboxílico racémico

El material racémico se preparó básicamente como se ha descrito en las Etapas 5-9 del Ejemplo 1, pero reemplazando (*S*)-4-(4-cloro-fenil)-3,3-dimetil-piperidin-4-ol por 4-(4-cloro-fenil)-3,3-dimetil-piperidin-4-ol racémico.

### Ejemplo 4

#### Preparación de la Membrana de Células THP-1 y Ensayo de Unión

Las membranas se prepararon a partir de células THP-1 (ATCC N° TIB202). Se recogieron las células por centrifugación, se lavaron dos veces con PBS (solución salina tamponada con fosfato) y los precipitados celulares se congelaron a -70 a -85°C. El precipitado congelado se descongeló en tampón de lisis helado que consistía de HEPES 5 mM (ácido N-2-hidroxietilpiperacina-N'-2-etanosulfónico) pH 7,5, EDTA 2 mM (ácido etilendiaminotetraacético), 5 µg/ml de cada aprotinina, leupeptina y quimostatina (inhibidores de proteasa) y 100 µg/ml de PMSF (fluoruro de fenilmetano sulfonilo - también inhibidor de proteasa), a una concentración de 1 a 5 x 10<sup>7</sup> células/ml. Este procedimiento resulta la lisis celular. Se mezcló bien la suspensión para resuspender todo el precipitado celular congelado. Los núcleos y los residuos celulares se eliminaron por centrifugación a 400 x g durante 10 minutos a 4°C. Se transfirió el sobrenadante a un tubo fresco y los fragmentos de membrana se recogieron por centrifugación a 25.000 x g durante 30 minutos a 4°C. Se aspiró el sobrenadante y el precipitado se resuspendió en tampón de congelación que consistía en HEPES 10 mM pH 7,5, sacarosa 300 mM, 1 µg/ml de cada aprotinina, leupeptina y quimostatina y 10 µg/ml de PMSF (aproximadamente 0,1 ml por cada 10<sup>8</sup> células). Todos los grupos resolvieron usando un minihomogeneizador y la concentración total de proteínas se determinó usando un kit de ensayo de proteínas (Bio-Rad, Hercules, CA, cat. N° 500-0002). La solución de membrana se repartió en alícuotas y se congeló a -70 a -85°C hasta que se necesitó.

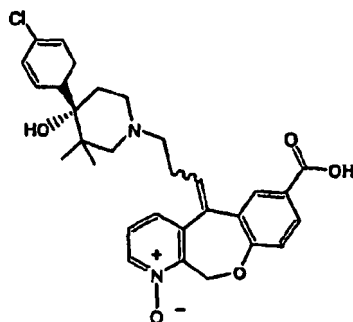
Los Ensayos de Unión utilizaron las membranas descritas anteriormente. La proteína de membrana (2 a 20  $\mu\text{g}$  de la proteína total de membrana) se incubó con de 0,1 a 0,2 nM de MIP-1 $\alpha$  marcado con  $^{125}\text{I}$ , con o sin competidor marcado (MIP-1 $\alpha$ ) o distintas concentraciones de compuestos. Las reacciones de unión se realizaron en de 60 a 100  $\mu\text{l}$  de un tampón de unión que consistía de HEPES 10 mM pH 7,2,  $\text{CaCl}_2$  1 mM,  $\text{MgCl}_2$  5 mM y BSA al 0,5% (albúmina de suero bovino), durante 60 min. a temperatura ambiente. Las reacciones de unión se terminaron recogiendo las membranas mediante filtración rápida a través filtros de fibra de vidrio (GF/B o GF/C, Packard) que se preimpregnaron en polietilenimina al 0,3%. Los filtros se aclararon con aproximadamente 600  $\mu\text{l}$  de tampón de unión que contenían NaCl 0,5 M, seco, y la cantidad de reactividad unida se determinó por recuento de centello. Las actividades de los compuestos de ensayo se indican en la Tabla.

## Ejemplo 5

### *Modelo de Eficacia In Vivo*

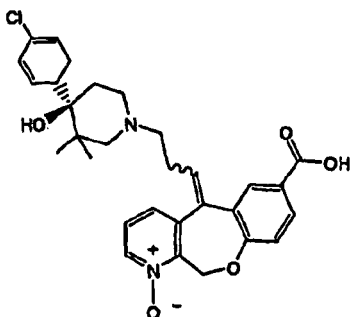
Se usó un modelo animal de reclutamiento de neutrófilos en respuesta a MIP-1 $\alpha$  para evaluar la actividad biológica/farmacodinámica de los compuestos. Se administraron los compuestos a cobayas hembra Hartley por vía oral (las dosis variaban desde aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 5,0 mg/kg) 30 minutos antes de las inyecciones intradérmicas de MIP-1 $\alpha$  murina (100 pmol/sitio) o solución salina tamponada con fosfato (PBS). Se tomaron biopsias con sacabocados de piel 5 horas después y se procesaron respecto a las medidas de mieloperoxidasa (MPO). La actividad MPO se usó como un indicador para el reclutamiento de neutrófilo al sitio de inyección. Los resultados se presentan en la Tabla.

## Ejemplo 6



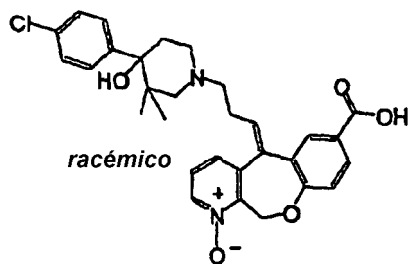
Ácido (*S*)-5-{3-[4-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il]-propilideno}-1-oxi-5,11-dihidro-10-oxa-1-azadibenzo[*a,d*]ciclohepteno-7-carboxílico

## Ejemplo 7 Comparativo



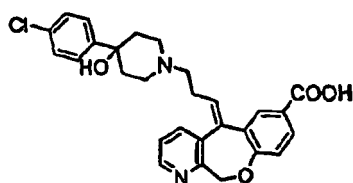
Ácido (*R*)-5-{3-[4-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il]-propilideno}-1-oxi-5,11-dihidro-10-oxa-1-azadibenzo[*a,d*]ciclohepteno-7-carboxílico

## Ejemplo 8 Comparativo



Ácido 5-{3-[4-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il]-propilideno}-1-oxi-5,11-dihidro-10-oxa-1-aza-di-benzo[a,d]ciclohepteno-7-carboxílico racémico

## Ejemplo de Referencia



El Ejemplo de Referencia se preparó como se describe en el documento WO 01/09138.

TABLA

Ejemplo	Inhibición de la Unión de $^{125}\text{I}$ -MIP-1 $\alpha$ a Membranas Celulares THP-1 (Ki (nM))	Eficacia: Reclutamiento de Neutrófilos de Cobaya (DE <sub>50</sub> (mg/kg))
1	2,3	0,12
2 Comparativo	>1000	sin determinar
3 Comparativo	3	inhibición al 99% en 2,5 mg/kg
Ejemplo de Referencia	7,8	3,6

Los datos presentados en la Tabla demuestran que los Ejemplos 1 y 3 tienen más biodisponibilidad oral y eficacia en comparación con los compuestos relacionados estructuralmente del Ejemplo de Referencia. Los Ejemplos 1 y 3 también mostraron mayor selectividad, en comparación con los compuestos relacionados estructuralmente, cuando se ensayaron en otros receptores acoplados a proteína G y canales de iones.

Aunque esta invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencia a las realizaciones preferidas en la presente memoria, se apreciará por los expertos en la materia que pueden realizarse diversos cambios de la forma y detalles en la misma sin apartarse del alcance de la invención incluido en las reivindicaciones adjuntas.



## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende ácido (*S*)-5-{3-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il]-propilideno}-5,11-dihidro-10-oxa-1-aza-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno-7-carboxílico o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, ácido (*R*)-5-{3-[4-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il]-propilideno}-5,11-dihidro-10-oxa-1-aza-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno-7-carboxílico o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, y un transportador o excipiente fisiológicamente aceptable, en la que la proporción de enantiómero (*S*) en el enantiómero (*R*) es al menos 2:1.
2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la proporción de dicho enantiómero (*S*) con respecto al enantiómero (*R*) es al menos 5:1.
3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en la que la proporción de dicho enantiómero (*S*) con respecto al enantiómero (*R*) es al menos 10:1.
4. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que la proporción de dicho enantiómero (*S*) con respecto al enantiómero (*R*) es al menos 20:1.
5. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que la proporción de dicho enantiómero (*S*) con respecto al enantiómero (*R*) es al menos 50:1.
6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha composición farmacéutica está sustancialmente libre de ácido (*R*)-5-{3-[4-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il]-propilideno}-5,11-dihidro-10-oxa-1-aza-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno-7-carboxílico y sales fisiológicamente aceptables del mismo.
7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 6, en la que dicha composición farmacéutica contiene al menos un 98% de exceso enantiomérico de ácido (*S*)-5-{3-[4-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il]-propilideno}-5,11-dihidro-10-oxa-1-aza-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno-7-carboxílico y sales fisiológicamente aceptables del mismo.
8. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 6 y 7, en la que dicha composición farmacéutica contiene al menos un 99% de exceso enantiomérico de ácido (*S*)-5-{3-[4-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il]-propilideno}-5,11-dihidro-10-oxa-1-aza-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno-7-carboxílico y sales fisiológicamente aceptables del mismo.
9. Una composición farmacéutica que comprende ácido (*S*)-5-{3-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il]-propilideno}-1-oxi-5,11-dihidro-10-oxa-1-aza-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno-7-carboxílico o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, ácido (*R*)-5-{3-[4-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il]-propilideno}-1-oxi-5,11-di-hidro-10-oxa-1-aza-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno-7-carboxílico o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, y un transportador o excipiente fisiológicamente aceptable, en la que la proporción de enantiómero (*S*) en el enantiómero (*R*) es al menos 2:1.
10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 en la que la proporción de dicho enantiómero (*S*) con respecto al enantiómero (*R*) es al menos 5:1.
11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 10 en la que la proporción de dicho enantiómero (*S*) con respecto al enantiómero (*R*) es al menos 10:1.
12. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 en la que la proporción de dicho enantiómero (*S*) con respecto al enantiómero (*R*) es al menos 20:1.
13. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12 en la que la proporción de enantiómero (*S*) con respecto al enantiómero (*R*) es al menos 50:1.
14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en la que dicha composición farmacéutica está sustancialmente libre de ácido (*R*)-5-{3-[4-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il]-propilideno}-1-oxi-5,11-dihidro-10-oxa-1-aza-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno-7-carboxílico y sales fisiológicamente aceptables del mismo.
15. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 14, en la que dicha composición farmacéutica contiene al menos un 98% de exceso enantiomérico de ácido (*S*)-5-{3-[4-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il]-propilideno}-1-oxi-5,11-dihidro-10-oxa-1-aza-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno-7-carboxílico y sales fisiológicamente aceptables del mismo.
16. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9, 14 y 15, en la que dicha composición farmacéutica contiene al menos un 99% de exceso enantiomérico de ácido (*S*)-5-{3-[4-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il]-propilideno}-1-oxi-5,11-dihidro-10-oxa-1-aza-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno-7-carboxílico y sales fisiológicamente aceptables del mismo.

## ES 2 346 337 T3

17. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para su uso en el tratamiento de una enfermedad aguda o crónica, artritis inflamatoria, enfermedad inflamatoria desmielinizante, aterosclerosis, arteriosclerosis, restenosis, lesión isquémica/por reperfusión, diabetes mellitus, soriasis, enfermedades inflamatorias del intestino, rechazo de un injerto trasplantado, enfermedad injerto contra huésped, alergia y asma.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65