



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

- PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL -

21. EXPEDIENTE No.

06-120546

54. TÍTULO

ACIDO 2-[[2-(2-METILAMINOPYRIMIDIN-4-IL)-1H-INDOL-5-CARBONIL]AMINO]-
3-(FENILPYRIDIN-2-ILAMINO)PROPIONICO SUSTANCIALMENTE PURO COMO INHI-
BIDOR DE LA CINASA Ikb

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

COD 401/14; A61K31/506;
A61P11/06

71. SOLICITANTE

AVNETIS PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO

300 Somerset Corporate Boulevard, Bridgewater, NJ 08807-
2854, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

DR. LUIS PATIRO LEYVA

22. BOGOTÁ, D. C.,

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

12/12/06

SOLICITUD DE:

①

☐

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: AVENTIS PHARMACEUTICALS, INC.
Dirección: 300 Somerset Corporate Boulevard, Bridgewater, NJ 08807-2854, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
Nacionalidad o Domicilio: Bridgewater, NJ, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
Lugar de Constitución: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Número _____ Cual _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO (74)

Nombre: DR. LUIS PATIÑO LEYVA
Dirección: Carrera 11A No. 94-76, Of. 308
Teléfono: 816 1948 Fax: 816 3976
E-mail: GUSTAVO_HOLLMANN@etb.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____

Número 2.930.616 TPA 2698

④

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: EL-BDAOUI HADDAD, OLAF RITZELER, DAVID J. ALDOUS, PAUL JOSEPH COX
Dirección: 48 Battalion Drive, Basking Ridge, NJ 07920, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA; Hubertshöhe 8, D-66812 Bad Soden, ALEMANIA; 288 Gates Avenue, Gillette, NJ 07833, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA; 12 Turtle Court, Flemington, NJ 08822, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
Nacionalidad o Domicilio: Francesa, Alemana, Estadounidense, Inglesa

⑤

PCT (88)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/016381 Fecha 11/05/2005

Publicación Internacional No. WO 2006/113544 Fecha 01/12/2006

⑥

Título (54)

ACIDO 2-[2-(2-METILAMINOPYRIMIDIN-4-IL)-1H-INDOL-5-CARBONYLAMINO]-3-(FENILPYRIDIN-2-ILAMINO)PROPIONICO SUSTANCIALMENTE PURO COMO INHIBIDOR DE LA CINASA 1KB

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 401/14; A81K 31/508; A81P 11/06

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

US

12/06/2004

60/570,148

⑨

Comprobante de pago No. 06-91/225

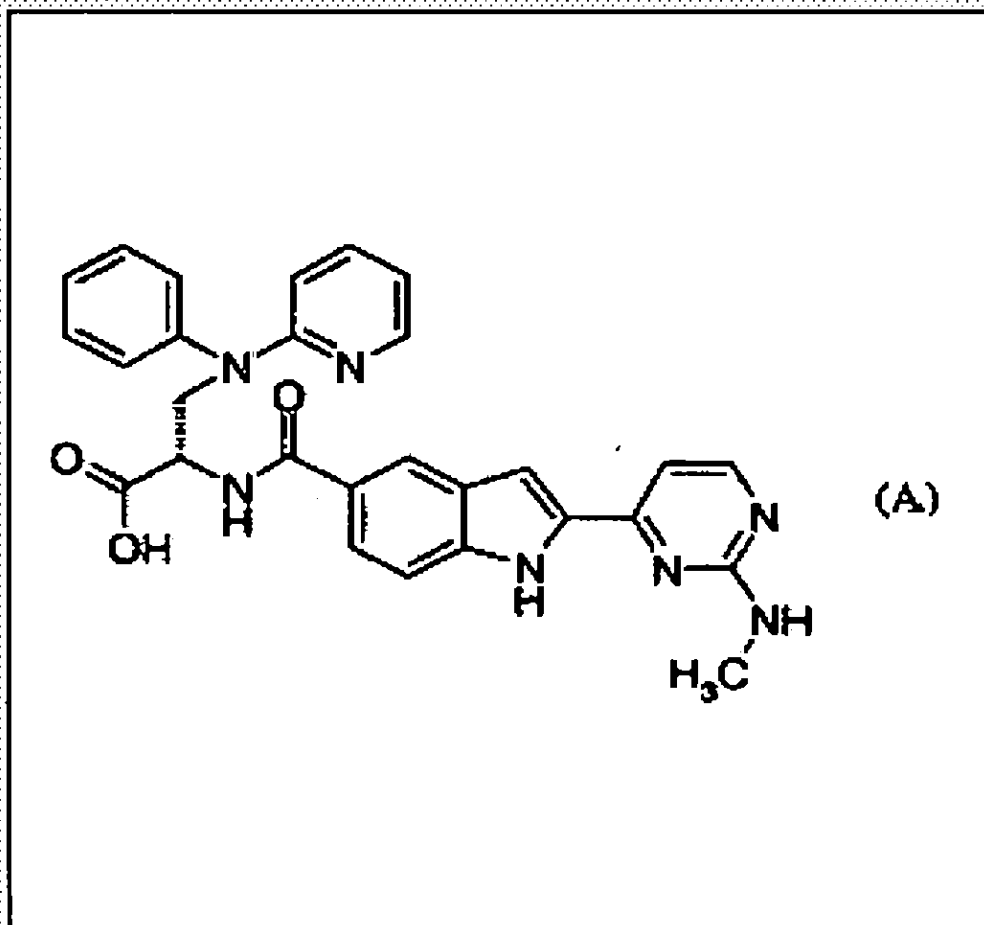
Fecha Noviembre 28, 2006

10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Tarjeta Propietario, Tarjeta Temática, Extracto para la Publicación y Formatos PCT/IB/304, PCT/ISA/210, PCT/ISA/237

11. FIGURA CARACTERÍSTICA:



12. Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUIS PATINO KEYVA

FIRMA:

C.C. No. 2.930.616 de Bogotá - T.P.A. 2698 CSJ

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-120566- -00000-0000
3 Fec: 2008-11-29 15:17:34 Dep. 2020 NUECREACIONE:
 Tra. 11 PATENTEIYII
 Eve: 3/8 FASERACIONALII
 Act 411 PRESENTACION Folios. 101

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 91,225
FECHA : NOVIEMBRE 28 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JAIRO SANCHEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	50107086	27/11/2006	1,389,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			TOTAL : \$ 463,000.00

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____


G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

The undersigned, acting on behalf of and representing of AVENTIS PHARMACEUTICALS INC., domiciled in 300 Somerset Corporate Boulevard, Bridgewater, New Jersey, USA, hereby appoint(s) GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO and/or LUIS PATIÑO LEYVA, domiciled in Bogotá D.C., Republic of Colombia, as our true and legal attorney with the necessary powers:

1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs and models, commercial engravings and names, trademarks, slogans, health licenses, copyrights and domain names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) To prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) To intervene as plaintiff or defendant, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: action dealing with commercial engravings and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to intellectual property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him to file applications, make descriptions, protests, amendments, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by Law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications, and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed in on this 1st day of March of 2002.

East Millstone, NJ

ROSS J. OEHLER
ASSISTANT SECRETARY

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

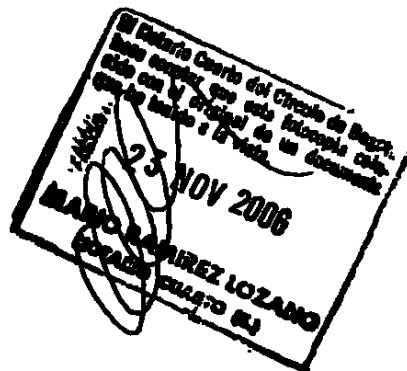
Yo (nosotros), obrando en nombre propio y representación de AVENTIS PHARMACEUTICALS INC., con domicilio en 300 Somerset Corporate Boulevard, Bridgewater, New Jersey, Estados Unidos de América, nombro(amos) a GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO y/o LUIS PATIÑO LEYVA, con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, Cra 11^a No 94-76, Oficina 308, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, registro de marcas, registro de lemas comerciales, depósito de nombres y enseñes comerciales, registros sanitarios, derechos de autor y nombres de dominio así como sus traspaños, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) Elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) Intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas de nombres o enseñes comerciales; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos, u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad intelectual; al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad intelectual.

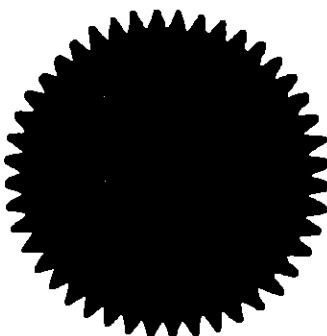
A este efecto, lo facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la Ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando al descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar, o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en el de de



STATE OF NEW JERSEY }
COUNTY OF SOMERSET. }



WE: I, PETER R. WIDIN, Clerk of the County of Somerset and also Deputy Clerk of the Superior Court in and for said County, the same being a Court of Record, Do Hereby Certify, that Nancy J Ingram whose name is subscribed to the certificate of acknowledgement, proof or affidavit of the annexed instrument, was at the time of taking such acknowledgement, proof or affidavit, a **NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY**

in and for said State, duly appointed, qualified, commissioned and sworn and authorized by law to take affidavits, acknowledgements or proofs of deeds or conveyances for lands, tenements or hereditaments and other instruments in writing in said State of New Jersey. And I further Certify, that I am well acquainted with the handwriting of said official and verily believe the signature to the said certificate of acknowledgement, proof or affidavit is genuine.

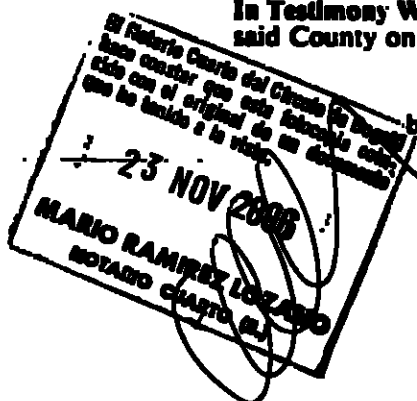
In Testimony Whereof, I have hereunto set my hand and affixed the seal of said County on

APR - 5-2002

R. PETER WIDIN

Clerk.

by Deborah L. Anderson Special Deputy Clerk.



NOTARIAL CERTIFICATE (Corporation)

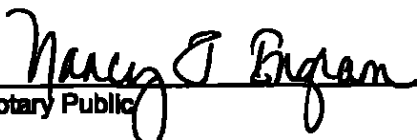
UNITED STATES OF AMERICA)
STATE OF NEW JERSEY) ss.
COUNTY OF SOMERSET)

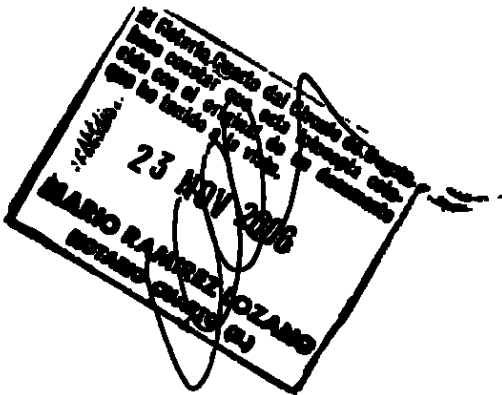
On this 1st day of March, 2002, personally appeared before me, Ross J. Oehler, Assistant Secretary, known or identified to me to be the individual described in and who executed the foregoing document, Power of Attorney, and acknowledged the same as a free act and deed for uses and purposes therein expressed by authority of the said Corporation incorporated under the laws of the State of Delaware, United States of America.

I further certify that said authority, dated November 29, 2000, is based on a Resolution of the Board of Directors of said Corporation, which I have seen, appointing the said individual Attorney-in-fact with full power to sign the foregoing document on behalf of the said Corporation and that the purposes for which said document is granted are within the scope of the objects or activities of said Corporation,

SEAL

Notary Signature
Print or Type Name
of Notary, Expiration
Date, If any, Title or
Jurisdiction Area


Notary Public
Nancy J. Ingram
Notary Public, State of New Jersey
My Commission Expires August 2, 2004



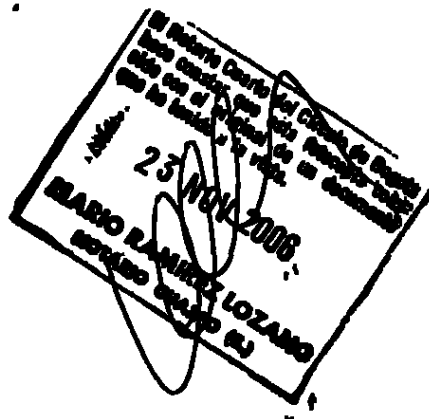
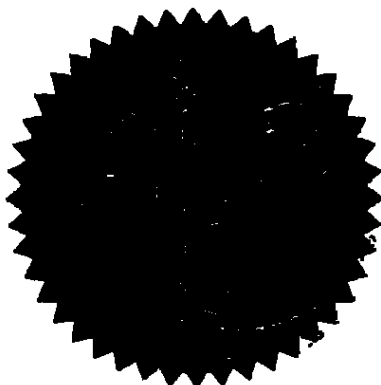
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
R. PETER WIDIN
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
COUNTY CLERK
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
COUNTY OF SOMERSET

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 9TH DAY OF APRIL 2002
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A149012
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



6

TRADUCCION OFICIAL DEL INGLES de las certificaciones y la
Apostilla adjuntas al poder que la compañía AVENTIS PHARMACEU-
TICALS INC domiciliada en Bridgewater, New Jersey, E.U.A.,
otorga a Gustavo Hollmann Restrepo y/o Luis Patiño Leyva.

CERTIFICADO NOTARIAL (Sociedad)

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

ESTADO DE NEW JERSEY

CONDADO DE SOMERSET

El día 1° de Marzo del año 2002 ante la suscrita Notaria com-
pareció personalmente Ross J. Oehler, Secretario Suplente,
quien yo sé o quien comprobó ante mí que es la persona mencio-
nada en el adjunto poder y quien lo ejecutó, y él reconoció
haber ejecutado dicho instrumento como un acto libre y volun-
tario destinado para los usos y propósitos allí expresados en
virtud a la autoridad que le concede la mencionada sociedad,
la cual está incorporada de conformidad con las leyes del Es-
tado de Delaware, Estados Unidos de América.

Certifico además que dicha autoridad, fechada el 29 de Noviem-
bre del 2000, se basa en una resolución de la Junta de Direc-
tores de la mencionada sociedad, documento que yo he tenido a
la vista, nombrando a la mencionada persona apoderado con todo
poder para firmar el instrumento adjunto en nombre de dicha
sociedad, y que los propósitos para los cuales se otorga dicho
instrumento se encuentran dentro del alcance de los objetivos
o actividades de la mencionada corporación.

Nancy J. Ingram

Notaria Pública del Estado de New Jersey

Mi comisión expira Agosto 2 del 2004

(Firma y Sello Oficial)



ESTADO DE NEW JERSEY, CONDADO DE SOMERSET

Yo, Peter S. Widin, Secretario del Condado de Somerset y Secretario Suplente de la Corte Superior de dicho Condado, la cual es una Corte de Justicia, certifico que el Sr. Ingram, cuyo nombre aparece suscrito al certificado de reconocimiento, prueba o declaración del instrumento adjunto, era en el momento de tomar tal reconocimiento, prueba o declaración Notaria Pública en y para el Estado de New Jersey, debidamente nombrada, calificada, comisionada y juramentada y autorizada por la ley para tomar declaraciones, reconocimientos o pruebas de escrituras o traspasos de tierras, tenencias o herencias y otros instrumentos escritos en el mencionado Estado. Y certifico además que conozco bien la firma de dicha funcionaria y estoy convencido de que la firma que aparece en el mencionado certificado de reconocimiento, prueba o declaración es genuina.

En testimonio de lo cual coloco mi firma y el sello del Condado el día de hoy 5 de Abril del 2002.

R. Peter Widin, Secretario

Deborah L. Anderson, Secretaria Especial Suplente

(Firma y Sello Oficial)

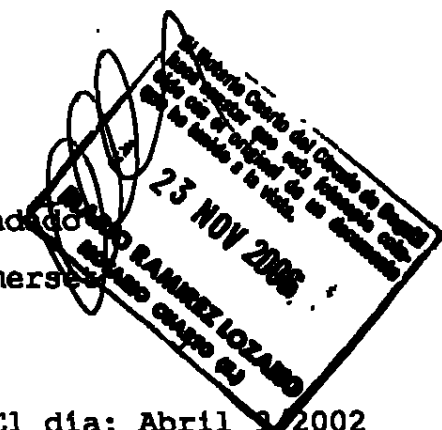
APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. Ha sido firmado por: R. Peter Widin
3. En su calidad de: Secretario del Condado
4. Y lleva el sello: del Condado de Somerset

Confirmado

5. En: Trenton, New Jersey
6. El día: Abril 5, 2002
7. Por: John E. McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey
8. Bajo el No.: A149012
9. Sello: Secretaría de Estado de New Jersey
10. Firma: (ilegible)



M. Méndez

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

223893
J. H. Mendez
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

EN EL ANTE
RESPONSABLE DEL TEXTO

2002 AÑO 22 P 19

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Al Rubrico Cuarto del Decreto de Vigencia
para declarar que esta documentacion
esta con el original de la misma
con los datos e la fecha.
23 NOV 2005
DARIO GOMEZ LOZANO
Jefe de Legalizaciones

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau(43) International Publication Date
1 December 2005 (01.12.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/113544 A1(31) International Patent Classification: C07D 401/14,
A61K 31/506, A61P 11/06(21) International Application Number:
PCT/US2005/016381

(23) International Filing Date: 11 May 2005 (11.05.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/570,146 12 May 2004 (12.05.2004) US(71) Applicant (for all designated States except US): AVEN-
TIS PHARMACEUTICALS INC. (US/US); 300 Som-
erset Corporate Boulevard, Bridgewater, NJ 08807-2854
(US).

(72) Inventors; and

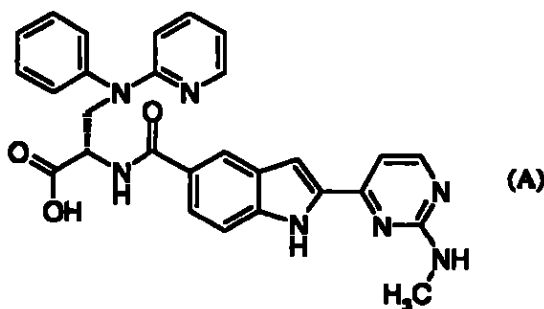
(75) Inventors/Applicants (for US only): HADDAD,
El-Bdnoul (FR/US); 49 Battalion Drive, Basking Ridge,
NJ 07920 (US). RITZELER, Olaf (DE/DE); Huber-
tushöhe 6, D-65812 Bad Soden (DE). ALDOUS, David,
J. (US/US); 268 Gates Avenue, Gillette, NJ 07933 (US).
COX, Paul, Joseph (GB/US); 12 Turtle Court, Fleming-
ton, NJ 08822 (US).(74) Agents: KNIGHT, Julie, Anne et al.; sanofi-aven-
tis, Route 202-206, P. O. Box 6800, Bridgewater, NJ
08807-0800 (US).(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GH, GI, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations
- of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

Published:

- with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.(54) Title: SUBSTANTIALLY PURE 2-[(2-(2-METHYLAMINO-PYRIMIDIN-4-YL)-1H-INDOLE-5-CARBONYL)-
AMINO]-3-(PHENYL-PYRIDIN-2-YL-AMINO)-PROPIONIC ACID AS AN IKK KINASE INHIBITOR(57) Abstract: The present invention is directed to the sub-
stantially pure compound of formula (A), or pharmaceutically
acceptable salt, or solvate of said compound; to a pharma-
ceutical composition comprising a pharmaceutically effective
amount of the compound of formula (A), and a pharmaceuti-
cally acceptable carrier; and the use of a compound of formula
(A) having activity as an inhibitor, preferably a selective in-
hibitor, of IKK (IKK), particularly IKK-2, and methods related
thereto.

WO 2005/113544 A1

5

**SUBSTANTIALLY PURE 2-([2-(2-METHYLAMINO-PYRIMIDIN-4-YL)-1H-
10 INDOLE-5-CARBONYL]-AMINO)-3-(PHENYLPYRIDIN-2-YL-AMINO)-PROPIONIC ACID
AS AN I κ B KINASE INHIBITOR**

FIELD OF THE INVENTION

This invention is directed to an indole derivative, its preparation, a pharmaceutical composition
15 comprising the compound, its use, and intermediates thereof.

BACKGROUND OF THE INVENTION

NF- κ B is a heterodimeric transcription factor that regulates the expression of multiple inflammatory genes. The expression of more than 70 known proteins is transcriptionally regulated by the binding of
20 NF- κ B to specific sequence elements in the promoter region of these genes (Baeuerle and Baichwal, *Advances in Immunology* 65:111-137, 1997). NF- κ B has been implicated in many pathophysiologic processes including angiogenesis (Koch et al., *Nature* 376:517-519, 1995), atherosclerosis (Brand et al., *J Clin Inv.* 97:1715-1722, 1996), endotoxic shock and sepsis (Bohrer et al., *J. Clin. Inv.* 100:972-985, 1997), inflammatory bowel disease (Panes et al., *Am J Physiol.* 269:H1955-H1964, 1995),
25 ischemia/reperfusion injury (Zwacka et al., *Nature Medicine* 4:698-704, 1998), and allergic lung inflammation (Gosset et al., *Int Arch Allergy Immunol.* 106:69-77, 1995). Thus the inhibition of NF- κ B by targeting regulatory proteins in the NF- κ B activation pathway represents an attractive strategy for generating anti-inflammatory therapeutics due to NF- κ B's central role in inflammatory conditions.

30 The I κ B kinases (IKKs) are key regulatory signaling molecules that coordinate the activation of NF- κ B. Two IKKs, IKK-1 (IKK- α) and IKK-2 (IKK- β), are structurally unique kinases containing an N-terminal kinase domain with a dual serine activation loop, a leucine zipper domain, and a C-terminal helix-loop-helix domain and serine cluster. IKK enzymes show relatively low sequence homologies with other kinases, and early profiles with known kinase inhibitors have not identified compounds with
35 striking potency. Kinetic analysis shows that IKK-2 binds to and phosphorylates I κ B α , and I κ B ϵ with high and relatively equal affinities (Heilker et al. 1999). Recombinant IKK-2 phosphorylates I κ B α .

peptide 26-42 with near equal affinity to full length I κ B α , however the native IKK enzyme complex phosphorylates full length I κ B α 25,000 fold more efficiently, suggesting important regulatory sequences in the C-terminal region of I κ B α , or additional regulatory proteins in the IKK enzyme complex that accelerate the rate of catalysis (Burke et al., Journal of Biological Chemistry 274:36146-36152, 1999). Phosphorylation of I κ B α occurs via a random sequential kinetic mechanism, meaning either ATP or I κ B α may bind first to IKK-2, that both must be bound before phosphorylation of I κ B α can take place (Peet and Li, Journal of Biological Chemistry 274:32655-32661, 1999). IKK-2 binds ATP with uniquely high affinity (K_i =130 nM) compared to other serine-threonine kinases such as p38 and JNK perhaps indicating a unique ATP binding pocket that reflects the relatively poor activity to many broad specificity kinase inhibitors when tested against IKK-2. To date, no crystal structure of IKK-2 has been reported. However homology modeling has identified 3 structural domains including an N-terminal kinase domain with an activation loop, a leucine zipper domain that likely mediates the formation of IKK-1 and IKK-2 homo/heterodimers, and a C-terminal helix-loop-helix with serine rich tail. Activation of IKK-2 is dependent upon phosphorylation of serine 177 and 181 in the activation or T loop. Alanine mutations abolish activity, while glutamate mutations result in a constitutively active enzyme (Mercurio et al. Science 278:860-866, 1997; Delhase et al., Science 284:30 313, 1999).

IKK-1 and IKK-2 occur both as heterodimers and IKK-2 homodimers, and are associated with a 700-900 kDa cytoplasmic enzyme complex called the "IKK Signosome" (Mercurio et al., Science 278:860-866, 1997). Another component, IKKAP-1 or NEMO/I κ B γ has no apparent catalytic function but will associate directly with IKK-2 and is necessary for full activation of NF- κ B (Mercurio et al., Mol Cell Biol 19:1526-1538, 1999). Many immune and inflammatory mediators including TNF α , lipopolysaccharide (LPS), IL-1 β , CD3/CD28 (antigen presentation), CD40L, FasL, viral infection, and oxidative stress have been shown to lead to NF- κ B activation. Although the receptor complexes that transduce these diverse stimuli appear very different in their protein components, it is understood that each of these stimulation events leads to activation of the IKKs and NF- κ B.

The IKK complex appears to be the central integrator of diverse inflammatory signals leading to the phosphorylation of I κ B. IKKs are activated at dual serine residues by upstream kinases including NF- κ B inducing kinase, NIK (Malinin et al., Nature 385:540-544, 1997), and MEKK-1 (Yujiri et al., Science 282:1911-1914, 1998). The differential activities of NIK and MEKK-1 remain unclear although initial data indicates these kinases may preferentially activate IKK-1 and IKK-2, respectively. Activated IKK phosphorylates a cytoplasmic inhibitor protein, I κ B that binds NF- κ B, thereby masking a nuclear localization signal present in Rel proteins (Cramer et al., Structure 7: R1-R6, 1999). IKK phosphorylation of I κ B on serines 32 and 36 forms a structural motif recognized by the E3 ligase,

β TRcP (Yaron et al., Nature 396:590-594, 1998). Docking of β TRcP results in the formation of a ligase complex which polyubiquitinates I κ B thus targeting it for degradation by the 26S proteasome. Free NF- κ B is then identified by nuclear transport proteins, which translocate it to the nucleus where it can associate with sequence specific regulatory elements on gene promoters.

5

Although both kinases can phosphorylate I κ B in vitro, early studies using genetic mutants indicated that IKK-2, but not IKK-1, was essential for activation of NF- κ B by pro-inflammatory stimuli such as IL-1 β and TNF α . Furthermore, only catalytically inactive mutants of IKK-2 blocked the expression of NF- κ B regulated genes such as monocyte chemotactic protein (MCP-1) and intercellular adhesion molecule (ICAM-1) (Mercurio et al, Science 278:860-866, 1997). Studies of knockout animals for IKK-1 and IKK-2 substantiate these initial findings (Hu et al., Science 284:316-320, 1999; Li et al., Genes & Development 13:1322-1328, 1999; Li et al., Science 284:321-324, 1999; Takeda et al., Science 84:313-316, 1999; Tanaka et al., Immunity 10:421-429, 1999). IKK-1^{-/-} animals were born alive but died within hours. Pups showed abnormalities of the skin due to defective proliferation and differentiation, but showed no gross deficiency in cytokine induced activation of NF- κ B. In contrast, IKK-2^{-/-} embryos died at day 14-16 of pregnancy from liver degeneration and apoptosis that bore a striking resemblance to that observed in Rel A knock-out animals (Beg et al., Nature 376:167-170, 1995). Furthermore, embryonic fibroblasts from IKK-2^{-/-} animals exhibited markedly reduced NF- κ B activation following cytokine stimulation, while IKK-1^{-/-} did not.

20

Accordingly, cell and animal experiments indicate that IKK-2 is a central regulator of the pro-inflammatory role of NF- κ B, wherein the IKK-2 is activated in response to immune and inflammatory stimuli and signaling pathways. Many of those immune and inflammatory mediators, including IL-1 β , LPS, TNF α , CD3/CD28 (antigen presentation), CD40L, FasL, viral infection, and oxidative stress, play an important role in respiratory diseases. Furthermore, the ubiquitous expression of NF- κ B, along with its response to multiple stimuli means that almost all cell types present in the lung are potential target for anti-NF- κ B/IKK-2 therapy. This includes alveolar epithelium, mast cells, fibroblasts, vascular endothelium, and infiltrating leukocytes, including neutrophils, macrophages, lymphocytes, eosinophils and basophils. By inhibiting the expression of genes such as cyclooxygenase-2 and 12-lipoxygenase (synthesis of inflammatory mediators), TAP-1 peptide transporter (antigen processing), MHC class I H-2K and class II invariant chains (antigen presentation), E-selectin and vascular cell adhesion molecule (leukocyte recruitment), interleukins-1, 2, 6, 8 (cytokines), RANTES, eotaxin, GM-CSF (chemokines), and superoxide dismutase and NADPH quinone oxidoreductase (reactive oxygen species), inhibitors of IKK-2 are believed to display broad anti-inflammatory activity.

35

Patent application WO 94/12478, the content of which is incorporated herein by reference, describes, inter alia, indole derivatives that inhibit blood platelet aggregation. Patent applications WO 01/00610 and WO 01/30774, the content of each of which is incorporated herein by reference, describe indole derivatives and benzimidazole derivatives, which are able to modulate NF- κ B. As described above, NF- κ B is a heterodimeric transcription factor that is able to activate a large number of genes that encode, inter alia, proinflammatory cytokines such as IL-1, IL-2, TNF α or IL-6. NF- κ B is present in the cytosol of cells, where it is complexed with its naturally occurring inhibitor I κ B. Stimulation of the cells, for example by cytokines, leads to the I κ B being phosphorylated and subsequently broken down proteolytically. This proteolytic breakdown leads to the activation of NF- κ B, which then migrates into the nucleus of the cell, where it activates a large number of proinflammatory genes.

In diseases such as rheumatoid arthritis, osteoarthritis, asthma, chronic obstructive pulmonary disorder (COPD), rhinitis, multiple sclerosis, cardiac infarction, Alzheimer's diseases, diabetes Type II, inflammatory bowel disease or atherosclerosis, NF- κ B is activated beyond its normal extent. The inhibition of NF- κ B is also described as being useful for treating cancer on its own or in addition to cytostatic therapy. Inhibition of the NF- κ B-activating signal chain at various points or by interfering directly with the transcription of the gene by glucocorticoids, salicylates or gold salts, has been shown as being useful for treating rheumatism.

The first step in the abovementioned signal cascade is the breakdown of I κ B. This phosphorylation is regulated by the specific I κ B kinase. Thus far, inhibitors of I κ B kinase are known to frequently suffer from the disadvantage of being non-specific for inhibiting only one class of kinases. For example, most inhibitors of I κ B kinase inhibit several different kinases at the same time because the structures of the catalytic domains of these kinases are similar. Consequently, the inhibitors act, in an undesirable manner on many enzymes, including those that possess the vital function.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a debilitating inflammatory disease of the lungs characterized by the progressive development of airflow limitation that is not fully reversible (Pauwels et al., 2001). The airflow limitation is associated with an abnormal inflammatory response of the lungs to noxious particles or gases, primarily caused by cigarette smoking. Although COPD affects the lungs, it also produces significant systemic consequences. The term COPD encompasses chronic obstructive bronchitis, with obstruction of small airways, and emphysema, with enlargement of air spaces and destruction of lung parenchyma, loss of lung elasticity, and closure of small airways. Chronic bronchitis, by contrast, is defined by the presence of a productive cough (due to hypersecretion of mucus) of more than three months' duration for more than two successive years. There is some

epidemiologic evidence that mucus hypersecretion is accompanied by airflow obstruction, perhaps as a result of obstruction of peripheral airways. Most patients with COPD have all three pathologic conditions (chronic obstructive bronchitis, emphysema, and mucus plugging), but the relative extent of emphysema and obstructive bronchitis within individual patients can vary, Vestbo et al., 1996; Barnes, 2004a, Barnes, 2004b; Hogg, 2004.

In industrialized countries, cigarette smoking accounts for most cases of COPD, but in developing countries other environmental pollutants (particularly with sulfur dioxide and particulates) and certain occupational chemicals (such as cadmium), are important causes. Passive smoking is also a risk factor.

COPD patients are predisposed to exacerbations, that is, an acute worsening of their respiratory symptoms. An exacerbation of COPD is an event in the natural course of the disease characterized by a change in the patient's baseline dyspnea, cough and/or sputum beyond day-to-day variability sufficient to warrant a change in management (Rodriguez-Roisin, 2000; Burge and Wedzicha, 2003).

Tracheobronchial infections are believed to be a common cause of exacerbation in COPD, although controversy exists regarding the nature of the infectious agent as well as its exact role (Wedzicha, 2002; White et al., 2003). In addition, exacerbations of COPD are clearly associated with the levels of respirable particles and environmental air pollutants, and these have been linked to hospital admission rates (Rennard and Farmer, 2004).

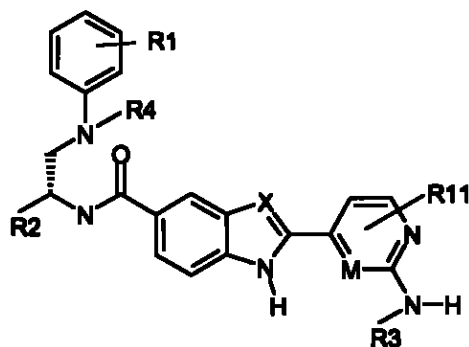
The frequency of exacerbations is linked to disease severity in COPD. Exacerbations, may adversely affect the natural history of these disorders, perhaps by contributing to increased rates of lung function decline, systemic effects, and premature mortality. Unfortunately, to date, there is no widely accepted definition of what constitutes an exacerbation of COPD (Rodriguez-Roisin, 2000). The intensity and duration of increased symptoms required to qualify as an "exacerbation" are difficult to define. Indeed, several definitions co-exist, and many clinical trials employ substantially different criteria or describe poorly the definition(s) used to diagnose exacerbation. The most widely quoted clinical criteria used in the characterization of acute exacerbation of COPD are those described by Anthonisen et al., (1987). In that study exacerbations were divided into three groups: type 1 exacerbations were characterized by increased breathlessness, increased sputum volume, and new or increased sputum purulence; type 2 included any two of these symptoms; and type 3 consisted of any one of the symptoms together with at least one additional feature, including sore throat or nasal discharge within the last five days; unexplained fever; increased wheeze; increased cough; or a 20% increase in respiratory or heart rate compared with baseline. These criteria have been used as a

benchmark ever since, and all proposed etiologies of exacerbation need to establish their relationship to these key features.

The inhibition of NF- κ B is also described as being useful for treating hypoproliferative diseases, e.g., solid tumor and leukemias, on its own or in addition to cytostatic therapy. Inhibition of the NF- κ B-activating signal chain at various points or by interfering directly with the transcription of the gene by glucocorticoids, salicylates or gold salts, has been shown as being useful for treating rheumatism.

Patent application WO 01/30774 discloses indole derivatives and US Application Serial No.

10 10/642,970, discloses indole and benzimidazole derivatives which are able to modulate NF- κ B and which exhibit a strong inhibitory effect on I κ B kinase. Particularly, US Application Serial No. 10/642,970 discloses indole and benzimidazole derivatives of formula (I), their preparation,



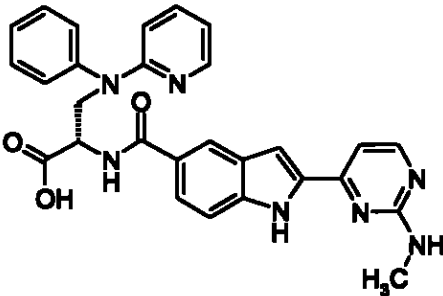
(I)

15 pharmaceutical compositions containing these compounds, and methods for the prophylaxis and therapy of a disease associated with an increased activity of I κ B kinase comprising administering such compounds. Furthermore, US Application Serial No. 10/642,970 discloses the following compounds of formulae (B), (C), and (D):

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is directed to a compound having activity as an inhibitor, preferably a selective inhibitor, of IκB (IKK), particularly IKK-2, and to a composition and methods related thereto.

5 In particular, the present invention is directed to the substantially pure compound of formula (A):



(A)

or a pharmaceutically acceptable salt, or solvate of said compound.

10

Furthermore, the present invention is directed to a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically effective amount of the compound of formula (A), and a pharmaceutically acceptable carrier.

15

Furthermore, the present invention is directed to the use of a compound of formula (A) as an inhibitor of IκB kinase.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

20

FIGURE 1 shows a picture of mouse imaging studies in the NF-κB-Luciferase Reporter Mouse Model wherein animals are treated with the Vehicle/PBS solution (negative control animals) and wherein animals have IL-1β-induced NF-κB activation without any compound present [Vehicle/IL-1β] or with increasing doses (0.3 mpk, 1 mpk, 3 mpk, and 10 mpk) of Compound (A) or Compound (B).

25

FIGURE 2 shows a graph of mouse imaging studies in the NF-κB-Luciferase Reporter Mouse Model showing bioluminescence levels for animals treated with the Vehicle/PBS solution (negative control animals) and wherein animals have IL-1β-induced NF-κB activation without any compound present [Vehicle/IL-1β] or with increasing doses (0.3 mpk, 1 mpk, 3 mpk, and 10 mpk) of Compound (A) or Compound (B).

30

FIGURE 3, on the left, shows a graph of Compound (A) levels after i.t. instillation of 0.3 mg/kg of Compound (A) in lung and plasma tissue; and on the right, shows a graph of Compound (A) and Compound (B) levels after i.t. instillation of 0.3 mg/kg of Compound (B) in lung and plasma tissue.

5 **FIGURE 4**, on the left, shows a graph of the lung exposure of Compound (A) after administering increasing doses (0.01 mpk, 0.03 mpk, 0.10 mpk, and 0.30 mpk) of Compound (A); and on the right, shows a graph of the plasma exposure of Compound (A) after administering increasing doses (0.01 mpk, 0.03 mpk, 0.10 mpk, and 0.30 mpk) of Compound (A).

10 **FIGURE 5**, on the left, shows a graph of the lung exposure of Compounds (A) and (B) after administering increasing doses (0.01 mpk, 0.03 mpk, 0.10 mpk, and 0.30 mpk) of Compound (B); and on the right, shows a graph of the plasma exposure of Compounds (A) and (B) after administering increasing doses (0.01 mpk, 0.03 mpk, 0.10 mpk, and 0.30 mpk) of Compound (B).

15 **DETAILED DESCRIPTION**

List of Abbreviations

As used above, and throughout the description of the invention, the following abbreviations, unless otherwise indicated, shall be understood to have the following meanings:

	Boc ₂ O	di- <i>tert</i> -butyl dicarbonate
20	DIEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine
	DMAP	4-dimethylaminopyridine
	DMF	dimethylformamide
	DMSO	dimethylsulfoxide
	ESI-MS	electrospray ionization mass spectrometry
25	FAB-MS	fast-atom bombardment mass spectrometry
	HATU	<i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium hexafluorophosphate
	HPLC	high performance liquid chromatography
	PBS	phosphate-buffered saline
30	i.n.	intranasally
	PO	oral
	i.p.	intraperitoneal
	i.t.	intra-tracheally
	Microcystin-LR	liver toxin produced by certain cyanobacteria of the genera <i>Anabaena</i> and <i>Oscillatoria</i>
35	mbr	millibar

	mpk	mg/kg
	HEPES	4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid
	DTT	dithiothreitol
	ATP	adenosine triphosphate
5	streptavidin-HRP	Streptavidin-Horseradish Peroxidase Conjugate
	TMB	tetramethylbenzidine
	pfu	plaque-forming units
	MDI	metered-dose inhaler
	DPI	dry powder inhaler

10

Definitions

As used above, and throughout the description of the invention, the following terms, unless otherwise indicated, shall be understood to have the following meanings.

15

"Compound of the invention", and equivalent expressions, means the compound of formula (A), as hereinbefore described, which expression includes the pharmaceutically acceptable salt and the solvate, e.g., hydrate. Similarly, reference to intermediates, whether or not they themselves are claimed, is meant to embrace the salts, and solvates, where the context so permits. For the sake of clarity, particular instances when the context so permits are sometimes indicated in the text, but these

20

instances are purely illustrative and they are not intended to exclude other instances when the context so permits.

25

"Treating" or "treatment" means prevention, partial alleviation, or cure of the disease. The compound and compositions of this invention are useful in treating conditions that are characterized by the activation of NF- κ B and/or enhanced levels of cytokines and mediators that are regulated by NF- κ B including, but not limited to TNF α and IL-1 β . Inhibition or suppression of NF- κ B and/or NF- κ B-regulated genes such as TNF α may occur locally, for example, within certain tissues of the subject, or more extensively throughout the subject being treated for such a disease. Inhibition or suppression of NF- κ B and/or NF- κ B-regulated genes such as TNF α may occur by one or more mechanisms, e.g., by

30

inhibiting or suppressing any step of the pathway(s) such as inhibition of IKK. The term "NF- κ B-associated condition" refers to diseases that are characterized by activation of NF- κ B in the cytoplasm (e.g., upon phosphorylation of I κ B). The term "TNF α -associated condition" is a condition characterized by enhanced levels of TNF α . In the instant specification, the term NF- κ B-associated condition will include a TNF α -associated condition but is not limited thereto as NF- κ B is involved in

35

the activity and upregulation of other pro-inflammatory proteins and genes. The term "inflammatory or immune diseases or disorders" is used herein to encompass both NF- κ B-associated conditions and

TNF α -associated conditions, e.g., any condition, disease, or disorder that is associated with release of NF- κ B and/or enhanced levels of TNF α , including conditions as described herein.

"Patient" includes both human and other mammals.

5

"Pharmaceutically effective amount" is meant to describe an amount of a compound, composition, medicament or other active ingredient effective in producing the desired therapeutic effect.

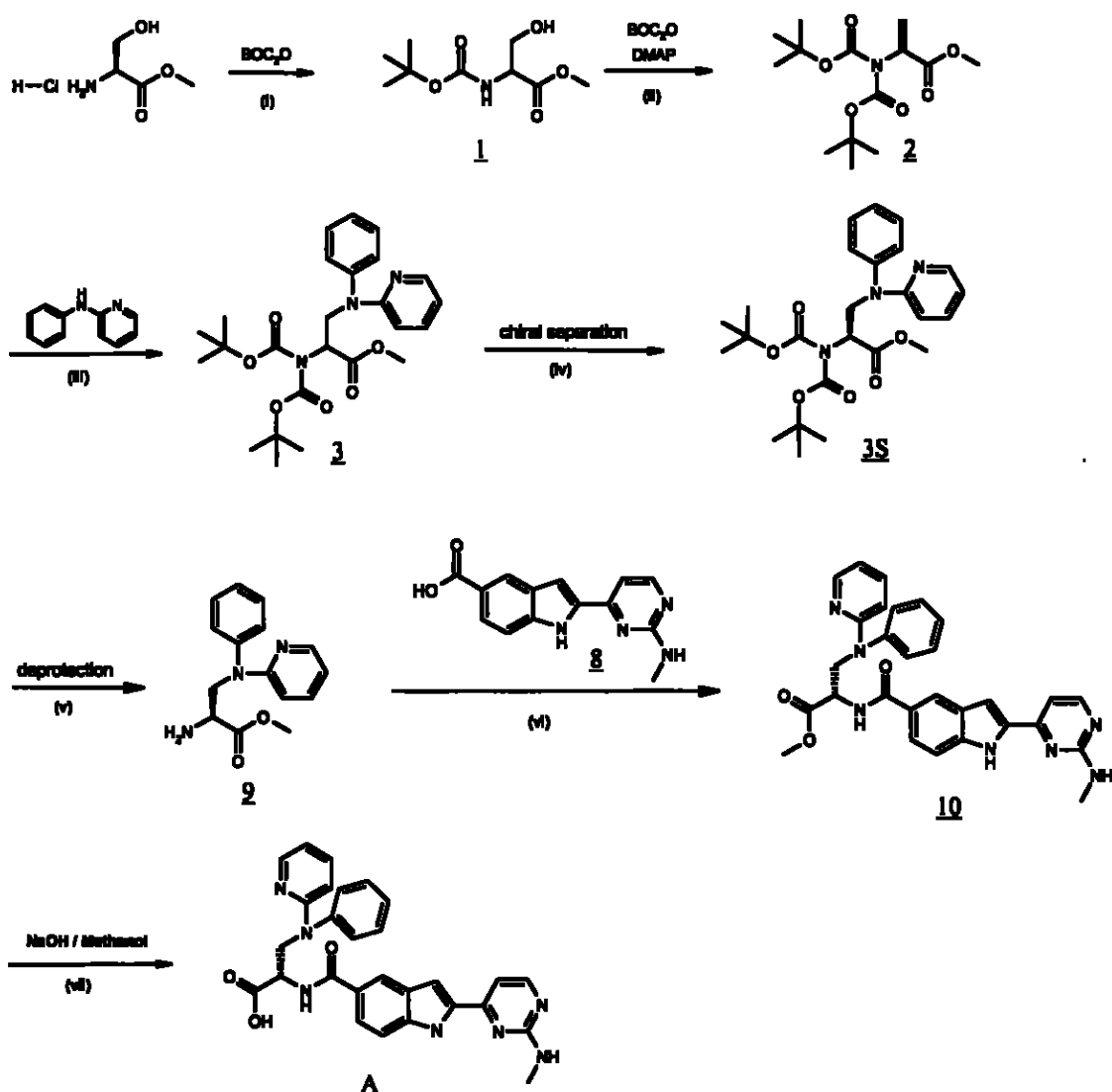
10

"Substantially pure" is meant to refer to the compound where it is substantially free of biological or chemical constituents, e.g., isolated from a biological or chemical composition where biological or chemical components are co-isolated therewith, and wherein the analytical purity for the compound is preferably at least 70%. More preferred is where the analytical purity is at least 90%; even further preferred is where the analytical purity is at least 95%; also "substantially pure" is meant to refer to the compound where it is substantially free of prodrugs, e.g., Compound (B).

15

The invention also relates to a process for preparing the compound of the formula (A), as shown in the following Scheme.

-12-



Starting compounds for the chemical reactions are known or they can be readily prepared using methods known from the literature. US Application Serial No. 10/642,970 describes the preparation of the indole carboxylic acid intermediate (compound 8) used in the coupling step (vi) above. The compounds of the formulae (B), (C) and (D) are prepared as described in US Application Serial No. 10/642,970, which is incorporated herein by reference.

Coupling methods of peptide chemistry that are well known to one skilled in the art (see, e.g., Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], volumes 15/1 and 15/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974, the content of which is incorporated herein by reference), are advantageously used for condensing the compounds. Compounds such as carbonyldiimidazole, carbodiimides such as dicyclohexylcarbodiimide or diisopropylcarbodiimide (DIC), O-((cyano (ethoxycarbonyl)methylene)-amino)-N, N, N', N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TOTU) or polyphosphoric acid (PPA) are suitable for use as condensing agents or coupling reagents.

-13-

The condensations can be carried out under standard conditions. In the condensation, it is necessary for the non-reacting amino groups that are present to be protected with reversible protecting groups. The same applies to carboxyl groups that are not involved in the reaction, with these groups preferably being present, during the condensation, as (C₁-C₆)-alkyl esters, benzyl esters or tert-butyl esters. An amino group protection is not necessary if the amino groups are still present in the form of precursors such as nitro groups or cyano groups and are only formed by hydrogenation after the condensation. After the condensation, the protecting groups that are present are eliminated in a suitable manner. For example, NO₂ groups (guanidino protection in amino acids), benzyloxycarbonyl groups and benzyl groups in benzyl esters can be eliminated by hydrogenation. The protecting groups of the tert-butyl type are eliminated under acidic conditions while the 9-fluorenylmethyloxy-carbonyl radical is removed using secondary amines.

The invention also relates to a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically effective amount of the compound of the formula (A) and a pharmaceutically acceptable carrier.

Embodiments

Because of the pharmacological properties of the compound according to the invention, it is suitable for the treatment of all those patients suffering from or subject to conditions that can be ameliorated by the targeted administration of an inhibitor of IκB kinase to a site where the treatment is better effected by localized versus systemic activity, e.g., asthma, or chronic obstructive pulmonary disorder (COPD).

In practice, the compound of the present invention may be administered in pharmaceutically acceptable dosage form to humans and other animals by topical or systemic administration, including oral, inhalational, rectal, nasal, buccal, sublingual, vaginal, colonic, parenteral (including subcutaneous, intramuscular, intravenous, intradermal, intrathecal and epidural), intracisternal and intraperitoneal. It will be appreciated that the preferred route may vary with for example the condition of the recipient.

Intranasal, intratracheal, or inhalational administration, as well as aerosolization, are particular methods of administering the compound according to the invention.

Combination therapies may improve efficacy and decrease the risk of side effects compared with increasing the dose of a single agent. IKK inhibitors can be combined with bronchodilators including but not limited to short-acting β₂-agonists; long-acting β₂-agonists such as salmeterol and formoterol; anticholinergic agents such as ipratropium bromide and tiotropium bromide. IKK inhibitors can also be combined with methylxanthines such as theophylline.

Inhibitors of IKK2 can be combined with several anti-inflammatory therapies including but not limited to immunomodulators directed at various stages of the inflammatory cascade and directed to ameliorating inflammatory processes. Such therapies include, but are not limited to:

- 5 (A) Inhibitors of cellular recruitment and toxic inflammatory mediators including but not limited to phosphodiesterase-4 inhibitors; inhibitors of p38 mitogen-activated protein kinase; biopharmaceuticals such as anti-tumor necrosis factor-alpha, anti-interleukin-8, and anti-monocyte chemoattractant protein-1; inhibitors of adhesion molecules and chemotactic factors; and molecules that interfere with cell survival and clearance/apoptosis;
- 10 (B) Inhibitors of proteolytic enzymes including but not limited to inhibitors of neutrophil-derived serine proteases such as neutrophil elastase; and inhibitors of matrix metalloproteinases (MMPs) such as MMP-2, MMP-9 and MMP-12;
- (C) Antioxidants including but not limited to N-acetylcysteine and inhibitors or scavengers of reactive oxygen species; and toxic peptides such as defensins that can directly cause cell injury;
- 15 (D) Inhibitors of mucus production including but not limited to inhibitors of mucous genes; and also mucus clearing agents such as expectorants, mucolytics, and mucokinetics; and
- (E) Antibiotic therapy such as with a ketolide, for example Ketek®.

20 The drug combinations of the present invention can be provided to a cell or cells, or to a human patient, either in separate pharmaceutically acceptable formulations administered simultaneously or sequentially, formulations containing more than one therapeutic agent, or by an assortment of single agent and multiple agent formulations. However administered, these drug combinations form a pharmaceutically effective amount of components.

25 The treatment regimen/dosing schedule can be rationally modified over the course of therapy so that the lowest amounts of each of the pharmaceutically effective amount of compounds used in combination which together exhibit satisfactory pharmaceutical effectiveness are administered, and so that administration of such pharmaceutically effective amount of compounds in combination is continued only so long as is necessary to successfully treat the patient.

30 A pharmaceutical composition according to the invention is preferably produced and administered in dosage units, with each unit containing, as the active constituent, a particular dose of the compound. Pharmaceutically acceptable salts of the compound of formula (A) are within the scope of this invention. The term "salt(s)" means acid or base addition salts formed with acids and bases. In addition, the term "salt(s)" include zwitterion salts (inner salts), i.e., as the compound of formula (A)

contains both a basic moiety, such as an amine or a pyridine or imidazole ring, and an acidic moiety, such as a carboxylic acid. Pharmaceutically acceptable (i.e., non-toxic, physiologically acceptable) salts are preferred, such as, for example, acceptable metal and amine salts in which the cation does not contribute significantly to the toxicity or biological activity of the salt. However, other salts may be useful, e.g., in isolation or purification steps that may be employed during preparation, and thus, are contemplated within the scope of the invention. Salts of the compounds of the formula (A) may be formed, for example, by reacting a compound of the formula (A) with an amount of acid or base, such as an equivalent amount, in a medium such as one in which the salt precipitates or in an aqueous medium followed by lyophilization.

10

Acid addition salts are formed with the compound of the invention bearing basic moiety(ies) such as an imino nitrogen, amino or mono or disubstituted group is present. Particular acid addition salts are the pharmaceutically acceptable acid addition salts, i.e., salts whose anion is non-toxic to a patient at a pharmaceutical dose of the salt, and so that the beneficial effects inherent in the free form of the compound are not vitiated by side effects ascribable to the anion. The salts chosen are chosen optimally to be compatible with the customary pharmaceutical vehicles and adapted for the form of applicable administration. Acid addition salts of the compound of this invention can be prepared by reaction of the free form of the molecule bearing the basic moiety with the appropriate acid, by the application or adaptation of known methods. For example, the acid addition salts of the compound of this invention can be prepared either by dissolving the free form of the molecule bearing the base moiety in water or aqueous alcohol solution or other suitable solvents containing the appropriate acid and isolating the salt by evaporating the solution, or by reacting the free form of the molecule bearing the base moiety and acid in an organic solvent, in which case the salt separates directly or can be obtained by concentration of the solution. Some suitable acids for use in the preparation of such salts are hydrochloric acid, hydrobromic acid, phosphoric acid, sulfuric acid, various organic carboxylic and sulfonic acids, such as acetic acid, citric acid, propionic acid, succinic acid, benzoic acid, tartaric acid, fumaric acid, mandelic acid, ascorbic acid, malic acid, methanesulfonic acid, toluenesulfonic acid, mandelic acid, ascorbic acid, malic acid, fatty acids, adipate alginate, ascorbate, aspartate, benzenesulfonate, benzoate, cyclopentanepropionate, digluconate, dodecylsulfate, bisulfate, butyrate, lactate, laurate, lauryl sulfate, maleate, hydroiodide, 2-hydroxy-ethanesulfonate, glycerophosphate, picrate, pivalate, palmoate, pectinate, persulfate, 3-phenylpropionate, thiocyanate, 2-naphthalenesulfonate, undecanoate, nicotinate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, camphorate, camphorsulfonate, and others.

35 The acid addition salts of the compound of this invention can also be used to regenerate the parent compound of the invention from the salts by the application or adaptation of known methods. For

example, the parent compound of the invention can be regenerated from their acid addition salts by treatment with an alkali, e.g., aqueous sodium bicarbonate solution or aqueous ammonia solution.

Base addition salts are formed with the compound of the invention bearing the carboxy moiety.

- 5 Particular base addition salts are the pharmaceutically acceptable base addition salts, i.e., salts whose cation is non-toxic to a patient at a pharmaceutical dose of the salt, so that the beneficial effects inherent in the free form of the compound are not vitiated by side effects ascribable to the anion. The salts chosen are chosen optimally to be compatible with the customary pharmaceutical vehicles and adapted for the form of applicable administration. Base addition salts of the compound of this
- 10 invention can be prepared by reaction of the free form of the molecule bearing the acid moiety with the appropriate base, by the application or adaptation of known methods. For example, the base addition salts of the compound of this invention can be prepared either by dissolving the free form of the molecule bearing the acid moiety in water or aqueous alcohol solution or other suitable solvents containing the appropriate base and isolating the salt by evaporating the solution, or by reacting the
- 15 free form of the molecule bearing the acid moiety and base in an organic solvent, in which case the salt separates directly or can be obtained by concentration of the solution. Some suitable bases for use in the preparation of such salts are those derived from alkali and alkaline earth metal salts or amines such as: sodium hydride, sodium hydroxide, potassium hydroxide, calcium hydroxide, aluminum hydroxide, lithium hydroxide, magnesium hydroxide, zinc hydroxide, ammonia, ethylenediamine, N-methyl-
- 20 glucamine, lysine, arginine, ornithine, choline, N,N'-dibenzylethylenediamine, chloroprocaine, diethanolamine, procaine, N-benzylphenethylamine, diethylamine, piperazine, tris(hydroxymethyl)-aminomethane, tetramethylammonium hydroxide, and the like.

- The base addition salts of the compound of this invention can also be used to regenerate the parent
- 25 compound of the invention from the salts by the application or adaptation of known methods. For example, the parent compound of the invention can be regenerated from their base addition salts by treatment with an acid, e.g., hydrochloric acid.

- In practice, the compound of the present invention is administered in a suitable formulation to patients
- 30 such that its activity is particularly localized. It will be appreciated that the preferred route can be varied depending on the site of the condition for which administration is directed.

- Pharmaceutically acceptable dosage forms refers to dosage forms of the compound of the invention, and includes, for example, powders, suspensions, sprays, inhalants, tablets, emulsions, and solutions,
- 35 particularly suitable for inhalation. Techniques and formulations generally may be found in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, latest edition.

If desired, and for more effective distribution, the compound can be microencapsulated in, or attached to, a slow release or targeted delivery systems such as biocompatible, biodegradable polymer matrices (e.g., poly(d,l-lactide co-glycolide)), liposomes, and microspheres and subcutaneously or intramuscularly injected by a technique called subcutaneous or intramuscular depot to provide continuous slow release of the compound(s) for a period of 2 weeks or longer.

The compound may also be sterilized, for example, by filtration through a bacteria retaining filter, or by incorporating sterilizing agents in the form of sterile solid compositions which can be dissolved in sterile water, or some other sterile medium immediately before use.

10

Formulations suitable for nasal or tracheal administration means formulations that are in a form suitable to be administered nasally or by inhalation to a patient. The formulation may contain a carrier, in a powder form, having a particle size for example in the range 1 to 500 microns (including particle sizes in a range between 20 and 500 microns in increments of 5 microns such as 30 microns, 35 microns, etc.). Suitable formulations wherein the carrier is a liquid, for administration as for example a nasal spray or as nasal drops, include aqueous or oily solutions of the active ingredient. Formulations suitable for aerosol administration may be prepared according to conventional methods and may be delivered with other therapeutic agents. MDI and DPI are feasible means for effecting inhalation therapy by administering a dosage form of the compound of the present invention.

20

Actual dosage levels of active ingredient(s) in the compositions of the invention may be varied so as to obtain an amount of active ingredient(s) that is (are) effective to obtain a desired therapeutic response for a particular composition and method of administration for a patient. A selected dosage level for any particular patient therefore depends upon a variety of factors including the desired therapeutic effect, on the route of administration, on the desired duration of treatment, the etiology and severity of the disease, the patient's condition, weight, sex, diet and age, the type and potency of each active ingredient, rates of absorption, metabolism and/or excretion and other factors.

25

Total daily dose of the compounds of this invention administered to a patient in single or divided doses to about 1000 mg, more particularly from about 50 mg to 300 mg, and, further particularly from about 10 mg to 100 mg. However, higher or lower daily doses can also be appropriate. The daily dose can be administered either by means of a once-only administration in the form of a single dosage unit, or of several smaller dosage units, or by means of the multiple administration of subdivided doses at predetermined intervals. The percentage of active ingredient in a composition may be varied, though it should constitute a proportion such that a suitable dosage shall be obtained. Obviously, several unit dosage forms can be administered at about the same time. A dosage may be administered as frequently

30

35

-18-

as necessary in order to obtain the desired therapeutic effect. Some patients may respond rapidly to a higher or lower dose and may find much weaker maintenance doses adequate. For other patients, it may be necessary to have long-term treatments at the rate of 1 to 4 doses per day, in accordance with the physiological requirements of each particular patient. It goes without saying that, for other patients, it will be necessary to prescribe not more than one or two doses per day.

The formulations can be prepared in unit dosage form by any of the methods well known in the art of pharmacy. Such methods include the step of bringing into association the active ingredient with the carrier that constitutes one or more accessory ingredients. In general the formulations are prepared by uniformly and intimately bringing into association the active ingredient with liquid carriers or finely divided solid carriers or both, and then, if necessary, shaping the product.

Experimental

Mass-spectroscopic methods (FAB-MS, ESI-MS) are used for analyzing. Temperatures are given in degrees Celsius; RT denotes room temperature (from 22°C to 26°C). Abbreviations used are either explained or correspond to customary conventions to one skilled in the art.

The invention is exemplified through the following Examples.

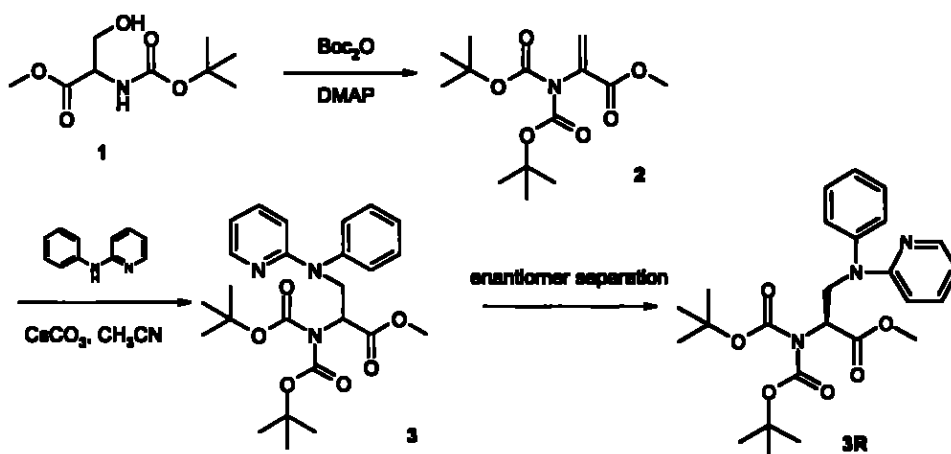
EXAMPLES

PREPARATION 1

Synthesis of Methyl (3-(*N*-phenyl-*N*-2-pyridyl)amino)-2-(di-*tert*-butoxycarbonylamino)propionate (Scheme 1, Compound 3)

25

Scheme 1



Methyl 2-(di-*tert*-butoxycarbonylamino)acrylate (Scheme 1, Compound 2)

50 g (0.228 mol) of (*tert*-butoxycarbonyl)serine (**1**) were dissolved in 300 mL of acetonitrile. 107 g (0.493 mol) of di-*tert*-butyl dicarbonate and 2.64 g (22 mmol) of 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) were added. The mixture was stirred at room temperature overnight, after which the solvent was removed under reduced pressure and the residue was taken up in 500 mL of ethyl acetate. The organic phase was washed with 500 mL of 1 *N* HCl, dried using magnesium sulfate and the organic solvents were removed under reduced pressure. 23 g of acrylate **2** were obtained by crystallizing the residue from 200 mL of heptane at -30°C and then filtering with suction. The mother liquor was concentrated and the residue was dissolved in 140 mL of acetonitrile. 31 g (0.142 mol) of di-*tert*-butyl dicarbonate and 1.26 g (10 mmol) of DMAP were added. After the mixture had been heated at 50°C for 8 h, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was taken up in 500 mL of ethyl acetate. The organic phase was washed with 400 mL of 1 *N* HCl and dried over magnesium sulfate. After the solvent had been removed *in vacuo*, a further 31.5 g of the acrylate **2** were obtained by crystallizing from heptane. Yield: 54.5 g (0.181 mol) 79%. Empirical formula C₁₄H₂₃NO₆; M.W. = 301.34; MS ((2M⁺)+Na⁺) 625.7. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) 1.40 (s, 18 H), 3.74 (s, 3 H), 5.85 (s, 1 H), 6.28 (s, 1 H).

15 **Methyl (3-(*N*-phenyl-*N*-2-pyrldyl)amino)-2-(di-*tert*-butoxycarbonylamino)-proplonate (Scheme 1, Compound **3**)**

4.96 g (16.5 mmol) of acrylate **2** were mixed with 5.6 g (33 mmol) of 2-anilinopyridine and 32.16 g (98.7 mmol) of cesium carbonate. 50 mL of acetonitrile were added and the mixture was stirred at 45°C for 2 days. The solid was filtered off with suction through kieselguhr and washed 3 times with 100 mL portions of acetonitrile. The combined organic phases were evaporated and the residue was chromatographed on silica gel using 1:1 heptane/diethyl ether. 5.66 g (73%) of the ester **3** were obtained. Empirical formula C₂₅H₃₃N₃O₆; M.W. = 471.56; MS (M+H) 472.2.

25 **Separation of the enantiomers** (Scheme 1, Compound **3(S)** and Compound **3(R)**)

Racemic amino ester **3** was prepared from the corresponding acrylic ester **2** and then resolved into enantiomers **3(S)** and **3(R)** by means of preparative HPLC using chiral stationary phases such as Chiralpak AD (Daicel) 100 × 380, RT, flow rate 300 mL/min. The purity of the enantiomers were determined by analytical HPLC such as Chiralpak-AD-H (Daicel) 4.6 × 250, 30°C, flow rate 1 mL/min, room temperature.

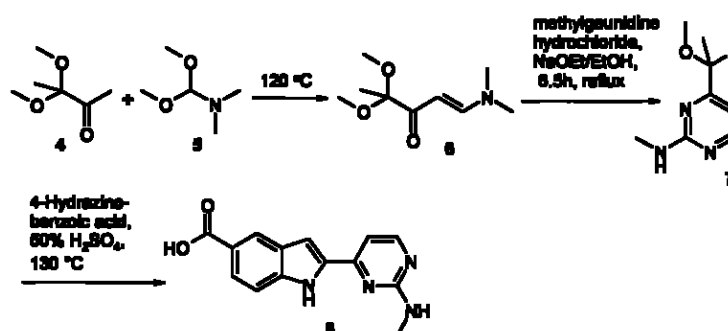
PREPARATION 2

Synthesis of 2-(2-Methylaminopyrimidin-4-yl)-1*H*-indole-5-carboxylic acid (**8**)

(Scheme 2, Compound **8**)

35 **Scheme 2**

-20-



1-Dimethylamino-4,4-dimethoxypent-1-en-3-one (Scheme 2, Compound 6)

100 g (0.76 mol) of 3,3-dimethoxy-2-butanone (4) were stirred together with 90.2 g (0.76 mol) of *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal (5) at 120°C for 48 h. The methanol formed in the reaction was removed continuously from the reaction solution by means of distillation. Crystallization occurred spontaneously when the solution was cooled, with the crystallization being brought to completion by addition of a small amount of heptane. This resulted in 128.24 g of crude product 6 (yield 90%), which was reacted without any further purification. Empirical formula $C_9H_{17}NO_3$; M.W. = 187.24; MS (M+H) 188.2. ^1H NMR (DMSO- d_6) 1.22 (s, 3 H), 2.80 (s, 3 H), 3.10 (s, 9 H), 5.39 (d, J = 15 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 15 Hz, 1 H).

[4-(1,1-Dimethoxyethyl)pyrimidin-2-yl]methylamine (Scheme 2, Compound 7)

1.22 g (53 mmol) of sodium was dissolved in 100 mL of absolute ethanol. 5.8 g (53 mmol) of methylguanidine hydrochloride and 10 g (53 mmol) of 1-dimethylamino-4,4-dimethoxypent-1-en-3-one (6) were added to this solution, while stirring, and the whole was heated at reflux for 4 h. To terminate the reaction, the ethanol was evaporated. The resulting product 7 was used for the subsequent reaction without any further purification. Yield: 11.5 g (58 mmol, quantitative); Empirical formula $C_9H_{13}N_3O_2$; M.W. = 197.24; MS (M+H) 198.2. ^1H NMR (DMSO- d_6) 1.45 (s, 3 H), 2.78 (s, 3 H), 3.10 (s, 6 H), 6.75 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7.0-7.1 (s(b), 1 H), 8.30 (d, J = 3 Hz, 1 H).

2-(2-Methylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-indole-5-carboxylic acid (Scheme 2, Compound 8)

5 g (25 mmol) of [4-(1,1-dimethoxyethyl)pyrimidin-2-yl]methylamine (7) and 3.85 g of 4-hydrazinobenzoic acid were added, at room temperature and while stirring, to 150 mL of 50% sulfuric acid, and the mixture was heated at 130°C for 4 h. The methanol that was formed in the reaction was removed continuously from the reaction solution by means of distillation. After it had been cooled down to 10°C, the reaction mixture was poured onto 200 mL of ice and adjusted to a pH of about 5.5 with concentrated sodium hydroxide solution. The precipitate of sodium sulfate and product mixture formed was filtered off and the filter residue was extracted several times with methanol. The combined methanol extracts were concentrated and the product 8 was purified by

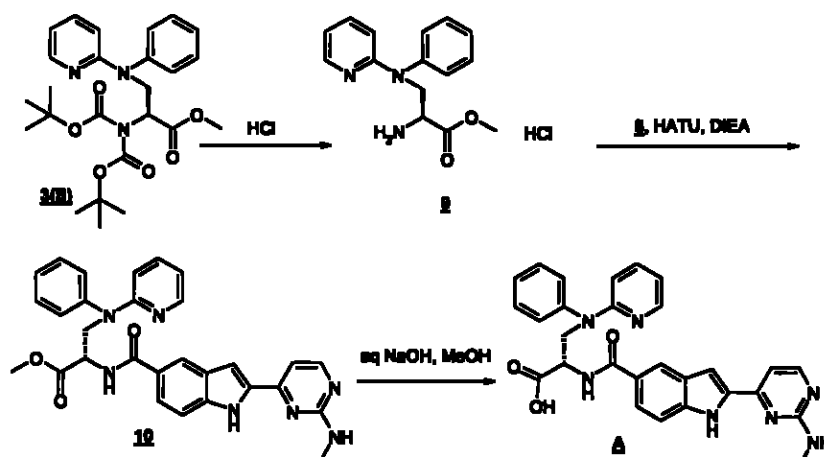
means of flash chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{methanol}$ 9:1). Yield: 0.76 g (11%); Empirical formula $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$; M.W. = 268.28; MS (M+H) 269.1. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 2.95 (s, 3 H), 6.90-7.10 (s(b), 1 H), 7.18 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 7.4 (s, 1 H), 7.58 (d, $J = 4.5$ Hz, 1 H), 7.80 (d, $J = 4.5$ Hz, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.38 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 11.85 (s, 1 H), 12.40-12.60 (s(b), 1 H).

5

EXAMPLE 1

Synthesis of 2-([2-(2-Methylamino-pyrimidin-4-yl)-1*H*-indole-5-carbonyl]-amino)-3-(phenyl-pyridin-2-yl-amino)-propionic acid (**A**)

Scheme 3



10

2-([2-(2-Methylamino-pyrimidin-4-yl)-1*H*-indole-5-carbonyl]-amino)-3-(phenyl-pyridin-2-yl-amino)-propionic acid, methyl ester (Scheme 3, Compound **10**)

2.9 g of the S enantiomer of **3** (**3(S)**) were dissolved in 30 mL of dioxane and the solution was cooled down to 0°C. 30 mL of 4 *N* HCl in dioxane were added, after which the mixture was allowed to come to room temperature and was then stirred for 12 h. The solvent was removed in vacuo. The residue was taken up in 30 mL of DMF (solution A). 2.47 g (9.2 mmol) of the acid **8** were dissolved in 50 mL of DMF and cooled down to 0°C. 4.21 g of HATU and 6.4 mL of DIEA were added. After the mixture had been stirred at 0°C for 45 minutes, it was allowed to come to RT and solution A was added. The mixture was stirred at RT for 12 h. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was partitioned between 300 mL of a saturated solution of NaHCO_3 and 300 mL of ethyl acetate. The aqueous phase was extracted 3 times with 100 mL portions of ethyl acetate and the combined organic phases were washed with 400 mL of a saturated solution of NaCl. The organic phase was dried with magnesium sulfate. The solvents were removed under reduced pressure and the residue was chromatographed on silica gel using 1:3 heptane/ethyl acetate. 1.78 g (55%) of the ester **10** was obtained. Empirical formula $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_3$; M.W. = 521.58; MS (M+H) 522.2.

25

-22-

2-[[2-(2-Methylamino-pyrimidin-4-yl)-1*H*-indole-5-carbonyl]-amino]-3-(phenyl-pyridin-2-yl-amino)-propionic acid (Scheme 3, Compound A)

2.0 g (3.8 mmol) of the methyl ester **10** were dissolved in 200 mL of methanol. 1 mL of 2 *N* aqueous NaOH was added and the mixture was stirred at room temperature for 12 h. After the solvents had been evaporated, the residue was dissolved in water and the pH was adjusted to ~5 using a saturated solution of NaH₂PO₄. The resulting precipitate was filtered off and washed with water. After drying under reduced pressure of about 1 mbar at 40°C, 1.95 g (quantitative yield) of the acid **A** was isolated. Empirical formula C₂₈H₂₅N₃O₃; M.W. = 507.56; MS (M+H) 508.3. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) 2.95 (s, 3 H), 4.22-4.50 (m, 2 H), 4.65-4.72 (m, 1 H), 6.29 – 6.36 (d, 1 H), 6.70 – 6.79 (m, 1 H), 6.90 – 7.10 (sb, 1 H), 7.13-7.19 (m, 1 H), 7.22-7.38 (m, 5 H), 7.40-7.48 (m, 3 H), 7.50-7.55 (m, 1 H), 7.57-7.60 (m, 1 H), 7.96 (bs, 1 H), 8.34 – 8.40 (m, 2 H), 8.80 – 8.90 (d, 1 H), 11.80 (s, 1 H).

IN VITRO TEST PROCEDURE

IKK-Enzyme ELISA

15 The assay buffer has the following composition (50 mM HEPES, 10 mM MgCl₂, 10 mM β-Glycerophosphate, 2 μM Microcystin-LR, 0.01% NP-40, 5 mM DTT).

The IKK enzyme preparation was diluted 1:50 (in-house-made preparation) plus test compound in DMSO (final concentration in well: 2 %).

The assay procedures were as follows:

20 Incubation of enzyme and compound for 30 min;
Addition of 1mM ATP or 50 μM ATP;
pSer36-IκB Peptide (Substrate): 40 μM;
Incubation for 45 min and Addition of anti- pSer32-pSer36-IκB Peptide –antibody;
Incubation for 45 min and transfer to protein-G-coated plate;
25 Incubation for 90 min followed by 3x washing;
Addition of streptavidin-HRP, then incubation 45 min followed by 6x washing;
Addition of TMB and Incubation for 15 min; and
Stop solution and read using photometer.

30

35

The results from the in vitro profiling are shown in Table I below.

Table I

Compound	IC ₅₀ (nM) 1mM ATP	IC ₅₀ (nM) 50μM ATP
A	0.08	0.4
B	56.4	0.8
C	378	16.8
D	3.8	-

In the IKK-enzyme ELISA described above, at a 1 mM ATP, the compound of formula (A) exhibits a
5 705, 4,725 and 47.5 times greater IκB kinase IC₅₀ than Compounds (B), (C) and (D), respectively. This
data demonstrates an unexpectedly significantly superior activity for Compound (A) relative to
Compounds (B), (C) and (D).

IN VIVO TEST PROCEDURES COMPARISON BETWEEN COMPOUNDS A AND B

10 NF-κB-induced gene expression contributes significantly to the pathogenesis of inflammatory diseases
such as asthma and arthritis. IκB kinase (IKK) is the converging point for the activation of NF-κB by a
broad spectrum of inflammatory agonists.

15 IKK is a multisubunit complex that contains two catalytic subunits, IKK-1 (also known as IKK-α) and
IKK-2 (also known as IKK-β), and the regulatory subunit IKK-γ. Gene knock out studies have clearly
demonstrated that IKK-2 or IKK-β subunits of the IKK complex are required for NF-κB activation by
all known pro-inflammatory stimuli including lipopolysaccharide (LPS), and IL-1β. Accordingly, IKK-
β-deficient cells are defective in activation of IKK and NF-κB in response to either tumor necrosis
factor alpha (TNFα) or interleukin-1β (IL-1β).

20 In house bio-imaging data have also shown that IL-1β-induced NF-κB activity in the lung is inhibited
by the administration of a dominant negative form of IKKβ (Adv-IKK-2 DN). Thus a selective
inhibitor of IKK-β would not only be of great interest as a potential anti-inflammatory agent but also as
a valuable tool to understand the mechanisms regulating NF-κB activation by these inflammatory
25 agonists.

A. NF- κ B-Luciferase Reporter Mouse Model

Methods employed for mouse imaging studies with Compound (A) and Compound (B).

General Description

- 5 Compounds were used as nanomilled suspensions in 0.2% Tween-80 in PBS and were dosed through the intranasal route.

- 10 Intranasal drug and inflammatory stimulus administration: Mice are anesthetized in 4% isoflurane gas in oxygen. A volume of 25 μ l is applied to each nostril and the mice are allowed to breathe in the suspension.

- 15 Balb/c female mice at 6-8 weeks of age were used for studies in which AdV-NF κ B-luciferase reporter was instilled in the lung. To image mice, they are anesthetized with 4% isoflurane in oxygen. Luciferin is delivered i.p. at a dose of 150 mg/kg. 10 minutes after luciferin injection, the animals are imaged in an IVIS200 system (Xenogen) with a one-minute bioluminescent exposure. Alternatively, 10-15 minutes post luciferin administration, mice are rapidly euthanized and internal tissues are dissected and imaged *ex vivo*.

B. Dose Response Determination

- 20 1-2 x 10⁸ pfu adenovirus-NF κ B-luciferase is delivered intranasally 3-5 days prior to stimulation (i.n.) with an inflammatory stimulus (IL-1 β or LPS). Animals are dosed i.n. with 0.3-10 mg/kg of compound 30 min- 1 h prior to challenge with 0.5 μ g LPS or 50 ng IL-1 β . Animals are then imaged once or several times from 1h to 24 h after the inflammatory stimulus is administered.
- 25 The results from the in vivo procedures are as follows.
- The effects of Compound (A) and Compound (B) on IL-1 β -induced NF- κ B activation are shown in Figures 1 and 2. While both compound inhibited in a dose-dependent manner NF- κ B activity, Compound (A) showed superior efficacy with an estimated ED₅₀ around 1mg/kg.

30 C. Pharmacokinetic Procedures

- Male Hartley guinea pigs (450-550 g) previously sensitized with ovalbumin were used for the determination of compound levels in lung and plasma. Nanomilled suspensions of Compound (A) and Compound (B) were dosed via intra-tracheal instillation at 0.01, 0.03, 0.1 and 0.3mg/kg. One hour after dosing, animals were euthanized (Euthasol), and 1 mL blood samples were obtained by cardiac
- 35 puncture and collected into heparin-coated syringes. Plasma was separated from the cellular component of the blood by centrifugation, and stored at -80°C until assayed. Lungs were dissected out,

blotted dry, weighted and stored in 20-25 mL glass vials individually at -80°C until assayed for compound levels.

5 Key differences between Compound (A) and Compound (B) pharmacokinetic profiles are illustrated in Figure 3 using the finding from the highest dose group (0.3 mg/kg).

Figure 3 shows that lung exposure to either Compound (A) or Compound (B) after i.t. instillation of Compound (B) is low relative to Compound (A) after i.t. administration, suggesting that Compound (B) is rapidly absorbed from the lung.

10

Figures 3 to 5 also show that Compound (B) would be a weaker candidate for inhalation because 1) It is highly systemically distributed upon exposure, when administered intratracheally; 2) Compound (B) is a prodrug of Compound (A) having a different exposure profile; and 3) Compound (B) produces reduced exposure to Compound (A) in the lung than is obtained by dosing directly with Compound (A).

15

Compound (A) is a stronger inhalation candidate than Compound (B) because 1) Compound (A) has low systemic exposure after i.t. and PO administration; and 2) Compound (A) should have longer lung residency time.

20

In addition, support is found that Compound (B) is highly systemically available when administered orally.

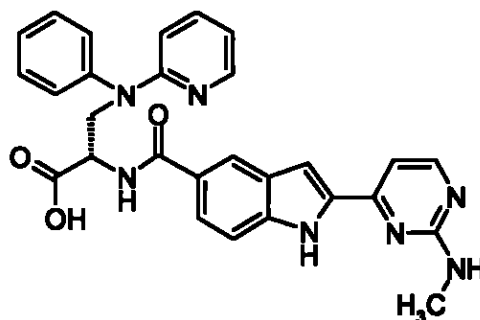
25

The lung to plasma ratio for Compound (A) ranges from 143 to 284 (depending on the dose) whereas the lung to plasma ratio for Compound (B) ranges from 13 to 44 (depending on the dose). These ratios were obtained by dividing the lung compound levels to that of the corresponding plasma levels at the same dose.

-26-

We Claim:

1. A substantially pure compound of formula (A)



5

(A)

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

2. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically effective amount of a compound of formula (A) and a pharmaceutically acceptable carrier.

10

3. A method for treating a patient suffering from, or subject to, a pathological condition that can be ameliorated by inhibiting IKK-2 comprising administering to said patient a pharmaceutically effective amount of the compound according to Claim 1

15

4. The method according to Claim 3 wherein the administering is carried out to result in localized activity.

5. The method according to Claim 3 wherein the pathological condition is asthma, rhinitis, chronic obstructive pulmonary disorder or chronic obstructive pulmonary disorder exacerbations.

20

6. The method according to Claim 3 wherein the administering is intratracheal, intranasal, inhalational, or by aerosolization administration.

7. A method for treating a patient suffering from asthma, comprising administering to the patient a pharmaceutically effective amount of a compound of Claim 1.

25

8. A method for treating a patient suffering from rhinitis, comprising administering to the patient a pharmaceutically effective amount of a compound of Claim 1.

9. A method for treating a patient suffering from chronic obstructive pulmonary disorder, comprising administering to the patient a pharmaceutically effective amount of a compound of Claim 1.

5 10. A method for treating a patient suffering from chronic obstructive pulmonary exacerbations disorder, comprising administering to the patient a pharmaceutically effective amount of a compound of Claim 1.

10 11. The pharmaceutical composition according to claim 2 further comprising a pharmaceutically effective amount of a compound selected from the group consisting of a bronchodilator, a long-acting beta-2 agonist, an anticholinergic agents, a methylxanthine and an anti-inflammatory therapy, in admixture with a pharmaceutically acceptable carrier.

15 12. The pharmaceutical composition according to claim 11, wherein the bronchodilator is a short-acting beta 2-agonist; the long-acting beta 2-agonist is selected from salmeterol and formoterol; the anticholinergic agent is selected from ipratropium bromide and tiotropium bromide; the methylxanthine is theophylline; and the anti-inflammatory therapy is selected from inhibitors of cellular recutiment and toxic inflammatory mediators, inhibitors of proteolytic enzymes, antioxidants, inhibitors of mucus production and antibiotic therapy.

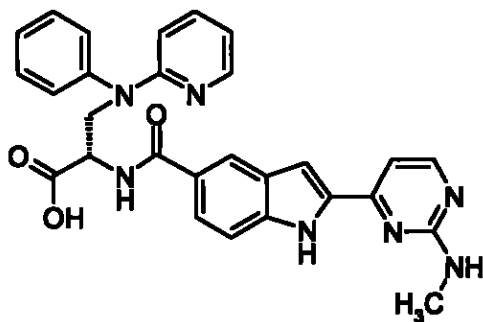
20 13. A method for treating according to claim 3 further comprising administering a pharmaceutically effective amount of a compound selected from the group consisting of a bronchodilator, a long-acting beta-2 agonist, an anticholinergic agents, a methylxanthine and an anti-inflammatory therapy, in admixture with a pharmaceutically acceptable carrier.

25 14. A method for treating according to claim 13 wherein the bronchodilator is a short-acting beta 2-agonist; the long-acting beta 2-agonist is selected from salmeterol and formoterol; the anticholinergic agent is selected from ipratropium bromide and tiotropium bromide; the methylxanthine is theophylline; and the anti-inflammatory therapy is selected from inhibitors of cellular recutiment and
30 toxic inflammatory mediators, inhibitors of proteolytic enzymes, antioxidants, inhibitors of mucus production and antibiotic therapy.

35

ABSTRACT OF THE DISCLOSURE

The present invention is directed to the substantially pure compound of formula (A),



(A)

5 or pharmaceutically acceptable salt, or solvate of said compound; to a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically effective amount of the compound of formula (A), and a pharmaceutically acceptable carrier; and the use of a compound of formula (A) having activity as an inhibitor, preferably a selective inhibitor, of IκB (IKK), particularly IKK-2, and methods related
10 thereto.

FIGURE 1

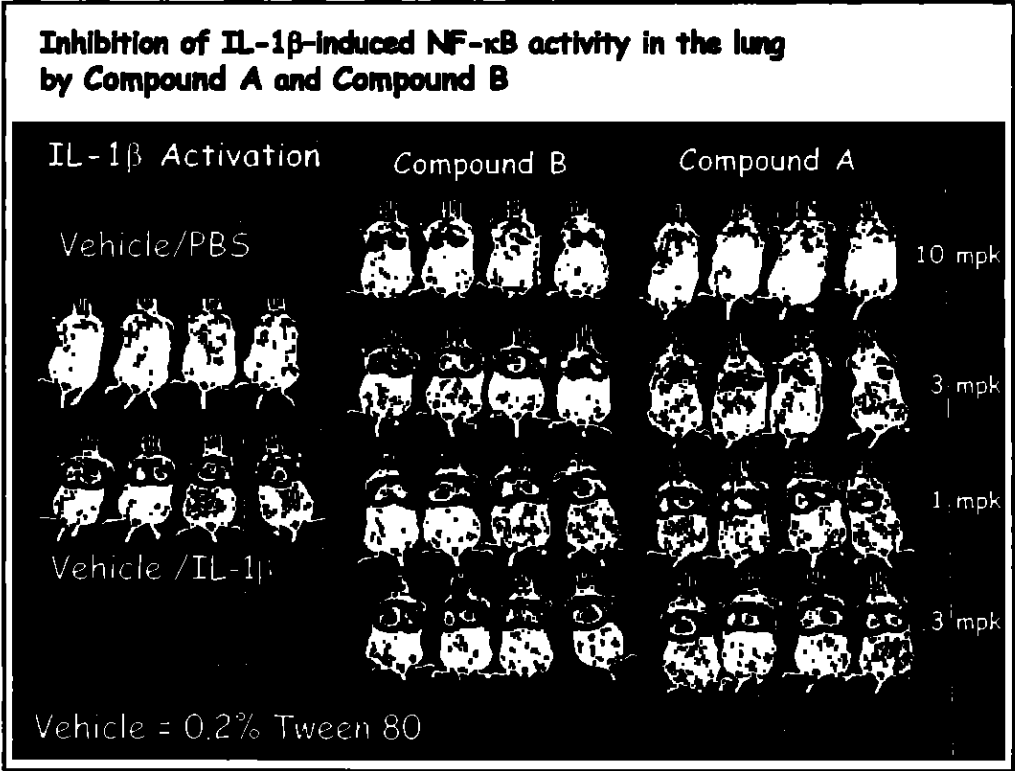


FIGURE 2

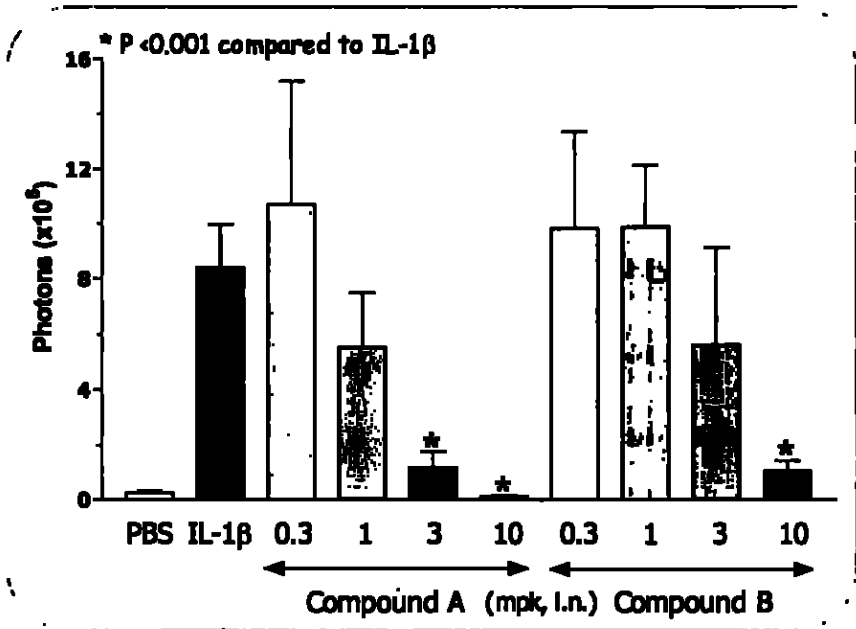


FIGURE 3

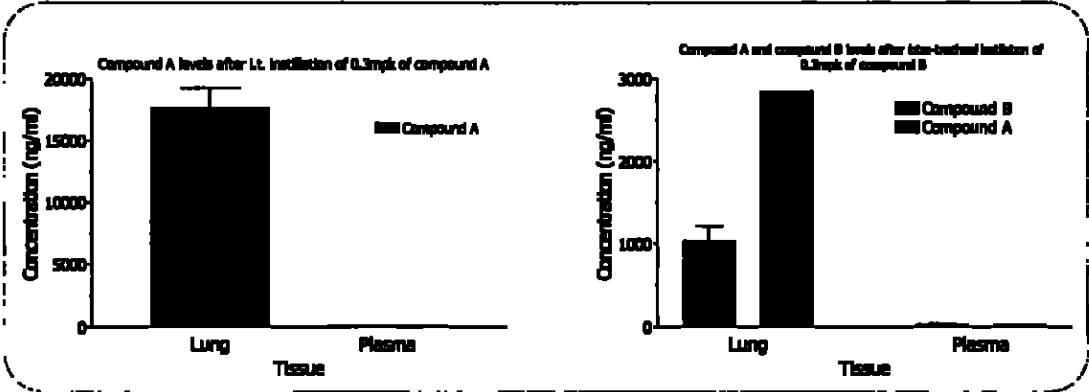


FIGURE 4

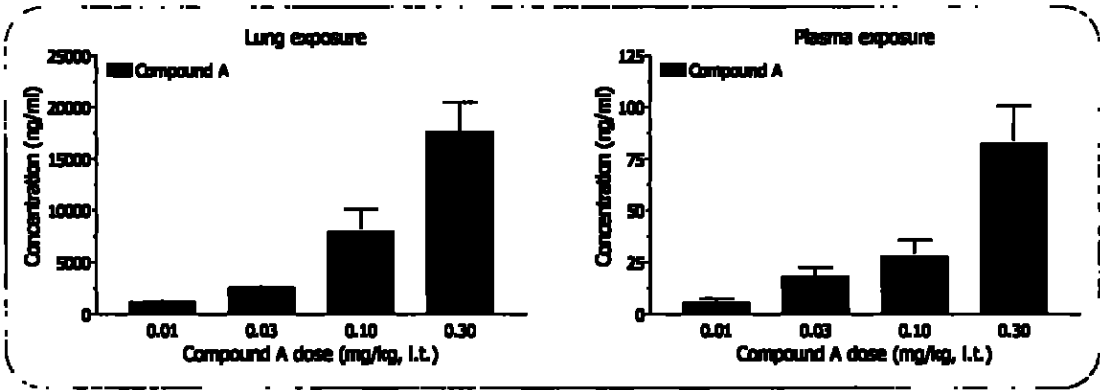
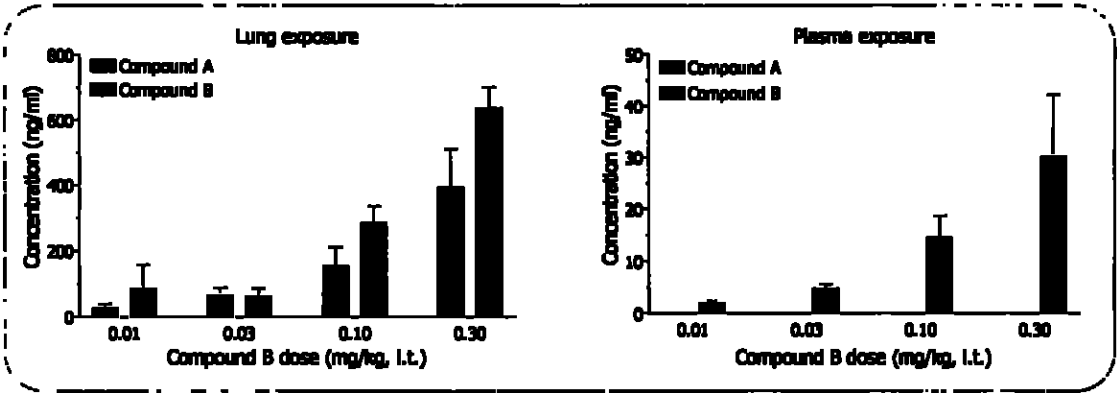


FIGURE 5



**ÁCIDO 2-[[2-(2-METILAMINOPYRIMIDIN-4-IL)-1H-
INDOL-5-CARBONYLAMINO]-3-(FENILPYRIDIN-2-ILAMINO)PROPIÓNICO
SUSTANCIALMENTE PURO COMO INHIBIDOR DE LA CINASA IκB**

5 CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención está dirigida a un derivado de indol, a su preparación, a una composición farmacéutica que comprende el compuesto, a su uso y a sus intermedios.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 El NF-κB es un factor de transcripción heterodimérico que regula la expresión de múltiples genes inflamatorios. La expresión de más de 70 proteínas conocidas está transcripcionalmente regulada por la unión de NF-κB a unos elementos de secuencia específicos en la región promotora de estos genes (Baeuerle y Baichwal, *Advances in Immunology*, 65:111-137, 1997). El NF-κB se ha implicado en muchos procesos patofisiológicos, incluyendo la angiogénesis (Koch et al., *Nature*, 376:517-519, 15 1995), aterosclerosis (Brand et al., *J Clin Inv.*, 97:1715-1722, 1996), choque endotóxico y sepsis (Bohrer et al., *J. Clin. Inv.*, 100:972-985, 1997), enfermedad del intestino inflamatoria (Panés et al., *Am. J. Physiol.*, 269:H1955-H1964, 1995), daños por isquemia/reperfusión (Zwacka et al., *Nature Medicine*, 4:698-704, 1998), e inflamación pulmonar alérgica (Gosset et al., *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 106:69-77, 1995). Por tanto, la inhibición de NF-κB mediante la actuación sobre las 20 proteínas reguladoras en la vía de activación de NF-κB representa una estrategia atractiva para generar compuestos terapéuticos antiinflamatorios debido al papel central de NF-κB en trastornos inflamatorios.

- Las cinasas IκB (IKK) son moléculas señalizadoras reguladoras clave que coordinan la activación de 25 NF-κB. Dos IKK, IKK-1 (IKK-α) e IKK-2 (IKK-β), son cinasas estructuralmente exclusivas que contienen un dominio cinasa N-terminal con un bucle de activación de serina dual, un dominio de cremallera de leucina, y un dominio de hélice-bucle-hélice y un cúmulo de serina C-terminales. Las enzimas IKK muestran relativamente poca homología de secuencia con otras cinasas, y los perfiles tempranos con inhibidores de cinasa conocidos no han identificado compuestos con una potencia 30 sorprendente. Los análisis cinéticos demuestran que la IKK-2 se une y fosforila a IκBα y IκBε con afinidades elevadas y relativamente iguales (Heilker et al., 1999). La IKK-2 recombinante fosforila el péptido 26-42 de IκBα con casi la misma afinidad que la IκBα de longitud completa, sin embargo, el complejo de la enzima IKK nativa fosforila la IκBα de longitud completa de una manera 25.000 veces más eficaz, lo cual sugiere que existen importantes secuencias reguladoras en la región C-terminal de 35 IκBα, u otras proteínas reguladoras en el complejo de la enzima IKK que aceleran la velocidad de la catálisis (Burke et al., *Journal of Biological Chemistry*, 274:36146-36152, 1999). La fosforilación de

-2-

I κ B α se produce a través de un mecanismo cinético secuencial aleatorio, lo cual significa que ATP o I κ B α puede unirse primero a IKK-2, y que ambos deben estar unidos antes de que pueda producirse la fosforilación de I κ B α (Peet y Li, Journal of Biological Chemistry, 274:32655-32661, 1999). La IKK-2 se une al ATP con una afinidad exclusivamente alta (K_i =130 nM), comparada con otras serina-treonina-cinasas, como p38 y JNK, lo cual indica quizás un bolsillo de unión al ATP exclusivo que refleja la relativamente poca actividad frente a muchos inhibidores de cinasas de amplia especificidad, cuando se ensayan frente a la IKK-2. Hasta la fecha no se ha indicado ninguna estructura cristalina de la IKK-2. Sin embargo, la formación de modelos por homología ha identificado 3 dominios estructurales, que incluyen un dominio cinasa N-terminal con un bucle de activación, un dominio de cremallera de leucina que probablemente media en la formación de homo/heterodímeros de IKK-1 e IKK-2, y una hélice-bucle-hélice C-terminal con una cola rica en serina. La activación de IKK-2 depende de la fosforilación de la serina 177 y 181 en el bucle de activación o T. Las mutaciones de la alanina suprimen la actividad, mientras que las mutaciones del glutamato producen una enzima constitutivamente activa (Mercurio et al., Science, 278:860-866, 1997; Delhase et al., Science, 284:303-313, 1999).

La IKK-1 y la IKK-2 aparecen, ambas, como heterodímeros y como homodímeros de IKK-2, y están asociadas con un complejo enzimático citoplásmico de 700-900 kDa denominado el "señalsoma de IKK" (Mercurio et al., Science, 278:860-866, 1997). Otro componente, IKKAP-1 o NEMO/IKK γ , no tiene función catalítica aparente, pero se asocia directamente con la IKK-2 y resulta necesario para la activación completa de NF- κ B (Mercurio et al., Mol Cell Biol, 19:1526-1538, 1999). Se ha demostrado que muchos mediadores inmunológicos e inflamatorios, incluyendo TNF α , lipopolisacárido (LPS), IL-1 β , CD3/CD28 (presentación al antígeno), CD40L, FasL, infección vírica, y estrés oxidante, conducen a la activación de NF- κ B. Aunque los complejos de receptores que transducen estos estímulos diversos son muy diferente en sus componentes proteicos, se entiende que cada uno de estos acontecimientos de estimulación conduce a la activación de las IKK y NF- κ B.

El complejo de IKK parece ser el integrador central de diversas señales inflamatorias que conducen a la fosforilación de I κ B. Las IKK se activan en restos serina duales mediante cinasas cadena arriba, incluyendo la cinasa que induce NF- κ B, NIK (Malinin et al., Nature, 385:540-544, 1997), y MEKK-1 (Yujiri et al., Science, 282:1911-1914, 1998). Las actividades diferenciales de NIK y MEKK-1 siguen sin estar claras, aunque los datos iniciales indican que estas cinasas pueden activar preferentemente la IKK-1 y la IKK-2, respectivamente. La IKK activada fosforila una proteína inhibidora citoplásmica, I κ B, que se une a NF- κ B, enmascarando, con ello, una señal de localización nuclear presente en las proteínas Rel (Cramer et al., Structure, 7: R1-R6, 1999). La fosforilación por IKK de I κ B en las serinas 32 y 36 forma un motivo estructural reconocido por la ligasa E3, β TRCp (Yaron et al., Nature,

396:590-594, 1998). El anclaje de β TRcP produce la formación de un complejo de ligasa que poliubiquitina I κ B, marcándolo con ello para su degradación por el proteosoma 26S. Entonces el NF- κ B libre es identificado por proteínas de transporte nucleares, que lo transloca al núcleo en donde se puede asociar con elementos reguladores específicos de secuencia sobre promotores de genes.

5

Aunque ambas cinasas pueden fosforilar I κ B in vitro, los primeros estudios que utilizaron mutantes genéticos indican que la IKK-2, pero no la IKK-1, es esencial para la activación de NF- κ B por estímulos proinflamatorios, como IL-1 β y TNF α . Además, sólo los mutantes catalíticamente inactivos de IKK-2 bloquean la expresión de genes regulados por NF- κ B, como la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1) y la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1) (Mercurio et al, Science, 278:860-866, 1997). Los estudios de animales knockout (desactivados) para detectar IKK-1 e IKK-2 demuestran estos descubrimientos iniciales (Hu et al., Science, 284:316-320, 1999; Li et al., Genes & Development, 13:1322-1328, 1999; Li et al., Science, 284:321-324, 1999; Takeda et al., Science, 84:313-316, 1999; Tanaka et al., Immunity, 10:421-429, 1999). Los animales IKK-1⁻ nacían vivos pero morían al cabo de horas. Los cachorros mostraban anomalías cutáneas debidas a una proliferación y diferenciación defectuosa, pero no mostraban una deficiencia grande en la activación inducida por citoquinas de NF- κ B. Por contraste, los embriones IKK-2⁻ morían en el día 14-16 de embarazo por degeneración hepática y apoptosis, que mostraba un sorprendente parecido con la observada en animales Rel A knockout (desactivado) (Beg et al., Nature, 376:167-170, 1995). Además, los fibroblastos embrionicos de animales IKK-2⁻ mostraban una activación de NF- κ B muy reducida después de la estimulación con citoquinas, mientras que los IKK-1⁻ no.

Por consiguiente, los experimentos en células y animales indican que la IKK-2 es un regulador central del papel proinflamatorio de NF- κ B, mientras que la IKK-2 se activa en respuesta a estímulos inmunológicos e inflamatorios y las vías de señalización. Muchos de estos mediadores inmunológicos e inflamatorios, incluyendo IL-1 β , LPS, TNF α , CD3/CD28 (presentación al antígeno), CD40L, FasL, infección vírica, y estrés oxidante, desempeñan un papel importante en enfermedades respiratorias. Además, la expresión ubicua de NF- κ B, junto con su respuesta a múltiples estímulos, significa que casi todos los tipos celulares presentes en el pulmón son una diana potencial para acceder a una terapia anti-NF- κ B/IKK-2. Esto incluye el epitelio alveolar, las células cebadas, los fibroblastos, el endotelio vascular, y los leucocitos de infiltración, incluyendo neutrófilos, macrófagos, linfocitos, eosinófilos y basófilos. Mediante la inhibición de la expresión de genes, como la ciclooxigenasa-2 y 12-lipoxigenasa (síntesis de mediadores inflamatorios), transportador del péptido TAP-1 (procesamiento de antígenos), cadenas invariables MHC de clase I H-2K y clase II (presentación al antígeno), E-selectina y molécula de adhesión de células vasculares (reclutamiento de leucocitos), interleuquinas-1, 2, 6, 8 (citoquinas), RANTES, eotaxina, GM-CSF (quimioquinas), y superóxido dismutasa y NADPH-

quinona-oxidorreductasa (especies de oxígeno reactivo), se cree que los inhibidores de IKK-2 muestran una amplia actividad antiinflamatoria.

La solicitud de patente WO 94/12478, cuyo contenido se incorpora en la presente memoria por referencia, describe, entre otros, derivados de indol que inhiben la agregación de plaquetas sanguíneas. Las solicitudes de patente WO 01/00610 y WO 01/30774, cuyo contenido se incorpora en la presente memoria por referencia, describen derivados de indol y derivados de benzimidazol, que son capaces de modular el NF- κ B. Como se describió antes, el NF- κ B es un factor de transcripción heterodimérico que es capaz de activar un gran número de genes que codifican, entre otras, citoquinas proinflamatorias, como IL-1, IL-2, TNF α o IL-6. El NF- κ B está presente en el citosol de células, en donde forma un complejo con su inhibidor que aparece en la naturaleza, I κ B. Las estimulación de las células, por ejemplo mediante citoquinas, conduce a que el I κ B se fosforile y, posteriormente, se degrade de forma proteolítica. Esta degradación proteolítica conduce a la activación del NF- κ B, que entonces migra hacia el núcleo de la célula, en donde activa un gran número de genes proinflamatorios.

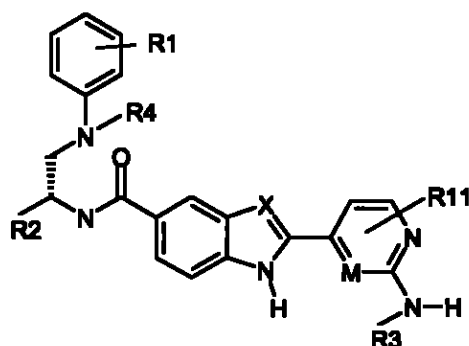
En enfermedades como la artritis reumatoide, osteoartritis, asma, trastorno pulmonar obstructivo crónico (COPD), rinitis, esclerosis múltiple, infarto cardíaco, enfermedades de Alzheimer, diabetes de tipo II, enfermedad del intestino inflamatoria o aterosclerosis, el NF- κ B se activa más allá de su grado normal. También se indica que la inhibición del NF- κ B es útil para tratar el cáncer, por sí solo, o junto con terapia citostática. La inhibición de la cadena de señales que activan el NF- κ B en diversos puntos, o interfiriendo directamente en la transcripción del gen mediante glucocorticoides, salicilatos o sales de oro, ha demostrado ser útil para tratar el reumatismo.

La primera etapa en la cascada de señales mencionada antes es la degradación de I κ B. Esta fosforilación está regulada por la cinasa I κ B específica. Hasta la fecha, se sabe que los inhibidores de la cinasa I κ B, con frecuencia, presentan la desventaja de no ser específicos para inhibir sólo una clase de cinasas. Por ejemplo, la mayoría de los inhibidores de la cinasa I κ B inhiben varias cinasas diferentes al mismo tiempo, porque las estructuras de los dominios catalíticos de estas cinasas son similares. Por consiguiente, los inhibidores actúan de una manera no deseable sobre muchas enzimas, incluyendo las que poseen la función vital.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) es una enfermedad inflamatoria debilitante de los pulmones, que se caracteriza por un desarrollo progresivo de una limitación del flujo de aire que no es totalmente reversible (Pauwels et al., 2001). La limitación del flujo de aire está asociada con una

- respuesta inflamatoria anómala de los pulmones a partículas nocivas o gases, provocada principalmente por fumar cigarrillos. Aunque la COPD afecta a los pulmones, también produce consecuencias sistémicas significativas. El término "COPD" incluye la bronquitis obstructiva crónica, con la obstrucción de las vías respiratorias pequeñas, y enfisema, con un agrandamiento de los espacios vacíos y la destrucción del parénquima pulmonar, la pérdida de elasticidad pulmonar, y el cierre de las vías respiratorias pequeñas. La bronquitis crónica, por contraste, se define por la presencia de una tos productiva (debida a la hipersecreción de moco) con una duración de más de tres meses durante más de dos años consecutivos. Existen algunas pruebas epidemiológicas de que la hipersecreción de moco está acompañada por una obstrucción de flujo de aire, quizás como resultado de la obstrucción de las vías respiratorias periféricas. La mayoría de los pacientes con COPD tienen los tres trastornos patológicos (bronquitis obstructiva crónica, enfisema, y formación de tapones de moco), pero la extensión relativa del enfisema y la bronquitis obstructiva dentro de pacientes individuales puede variar, Vestbo et al., 1996; Barnes, 2004a, Barnes, 2004b; Hogg, 2004.
- 15 En países industrializados, la costumbre de fumar cigarrillos es responsable de la mayoría de los casos de COPD, pero en los países en desarrollo otros contaminantes medioambientales (en particular, con dióxido de azufre y partículas) y ciertos productos químicos del entorno laboral (como el cadmio), son causas importantes. El ser fumador pasivo también es un factor de riesgo.
- 20 Los pacientes con COPD están predispuestos a exacerbaciones, es decir, un empeoramiento agudo de sus síntomas respiratorios. Una exacerbación de la COPD es un acontecimiento en el desarrollo natural de la enfermedad, caracterizado por un cambio en la línea de base de la disnea del paciente, tos y/o esputo más allá de una variabilidad diaria, suficiente para garantizar un cambio en el tratamiento (Rodríguez-Roisin, 2000; Burge y Wedzicha, 2003).
- 25 Se cree que las infecciones traqueobronquiales son una causa común de la exacerbación de la COPD, aunque existe controversia acerca de la naturaleza del agente infeccioso, así como su papel exacto (Wedzicha, 2002; White et al., 2003). Además, las exacerbaciones de la COPD están asociadas, evidentemente, con los niveles de partículas respirables y contaminantes medioambientales del aire, y éstos se han asociado a la proporción de admisiones hospitalarias (Rennard y Farmer, 2004).
- 30 La frecuencia de exacerbaciones está asociada con la gravedad de la enfermedad en la COPD. Las exacerbaciones pueden afectar, de forma adversa, a la historia natural de estos trastornos, quizás contribuyendo a una mayor proporción de disminución de la función pulmonar, efectos sistémicos y mortalidad prematura. Por desgracia, hasta la fecha, no existe una definición ampliamente aceptada de lo que constituye una exacerbación de la COPD (Rodríguez-Roisin, 2000). La intensidad y
- 35

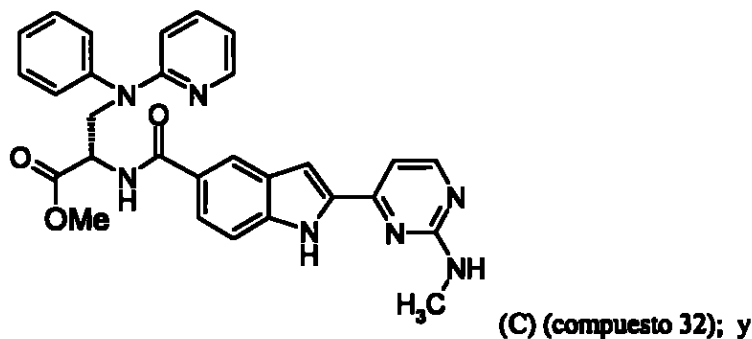
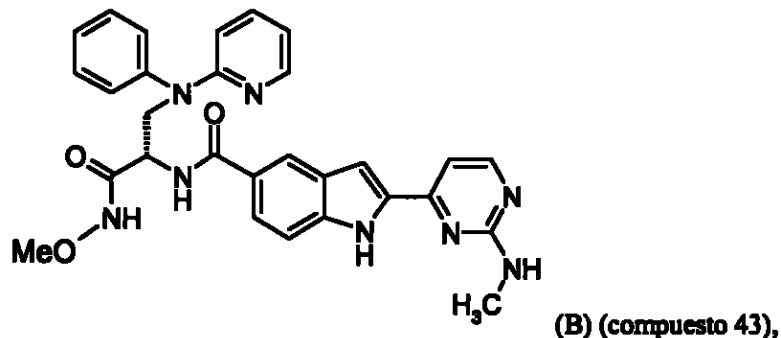
- duración de los síntomas aumentados requerida para calificarlos como una "exacerbación" son difíciles de definir. En efecto, existen varias definiciones coexistentes, y muchos ensayos clínicos emplean criterios sustancialmente diferentes, o describen mal la(s) definición(es) utilizada(s) para diagnosticar la exacerbación. El criterio clínico más ampliamente citado utilizado en la
- 5 caracterización de la exacerbación aguda de la COPD es el descrito por Anthonisen et al. (1987). En ese estudio, las exacerbaciones se dividieron en tres grupos: las exacerbaciones de tipo 1 se caracterizan por una mayor falta de aliento, un mayor volumen del esputo, y una purulencia del esputo nueva o mayor; el tipo 2 incluye dos de estos síntomas; y el tipo 3 consiste en uno cualquiera de estos síntomas junto con al menos otra característica, incluyendo dolor de garganta o descarga
- 10 nasal en los últimos cinco días; fiebre sin explicación; mayor silbido de la respiración; más tos; o un aumento de 20% en la frecuencia respiratoria o cardíaca comparado con la línea de base. Estos criterios se han utilizado como referencia desde entonces, y todas las etiologías propuestas de la exacerbación necesitan establecer su relación con estas características clave.
- 15 También se indica que la inhibición del NF- κ B es útil para tratar enfermedades hipoproliferativas, p.ej., tumores sólidos y leucemias, por sí sola o junto con terapia citostática. La inhibición de la cadena de señales que activan el NF- κ B en diversos puntos, o interfiriendo directamente en la transcripción del gen mediante glucocorticoides, salicilatos o sales de oro, ha demostrado ser útil para tratar el reumatismo.
- 20 La solicitud de patente WO 01/30774 describe derivados de indol, y la solicitud de EEUU n° de serie 10/642.970 describe derivados de indol y benzimidazol que son capaces de modular el NF- κ B y que muestran un fuerte efecto inhibitor sobre la cinasa I κ B. En concreto, la solicitud de EEUU n° de serie 10/642.970 describe derivados de indol y benzimidazol de fórmula (I), su preparación,



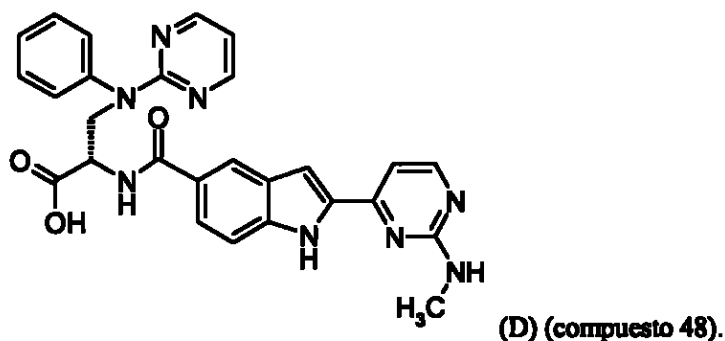
(I)

composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, y métodos para la profilaxis y terapia de una enfermedad asociada con una mayor actividad de la cinasa I κ B kinase, que comprende

administrar estos compuestos. Además, la solicitud de EEUU n° de serie 10/642.970 describe los siguientes compuestos de fórmulas (B), (C) y (D):



5



Sin embargo, la solicitud de EEUU n° de serie 10/642.970 no describe, específicamente, el compuesto de fórmula (I) en donde M es N, R1 es hidrógeno, R2 es carboxilo (-COOH), R3 es metilo, R4 es piridin-2-ilo, R11 es hidrógeno, y X es CH.

10

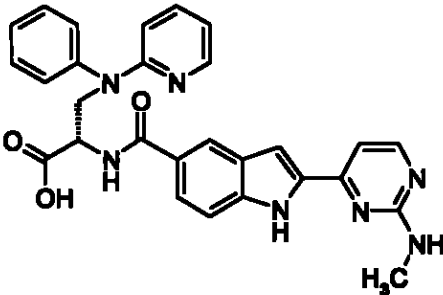
En vista de lo mencionado antes, existe la necesidad de un inhibidor de la cinasa IκB que actúe a través de la inhibición selectiva de la IKK, en particular un inhibidor de IKK-2. También sería deseable obtener este inhibidor que muestre una actividad localizada, en oposición a una actividad sistémica. Este inhibidor debería tener utilidad para tratar un paciente que sufra o esté sometido a trastornos (enfermedades) patológicos mediados por IKK-2, p.ej., asma o trastorno pulmonar obstructivo crónico (COPD), que puede mejorarse mediante la administración dirigida del inhibidor.

15

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a un compuesto que tiene actividad como inhibidor, preferiblemente como inhibidor selectivo, de IκB (IKK), en particular IKK-2, y a una composición y a métodos relacionados con ello.

En particular, la presente invención está dirigida al compuesto sustancialmente puro de fórmula (A):



(A)

o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de dicho compuesto.

Además, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (A), y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Además, la presente invención está dirigida al uso de un compuesto de fórmula (A) como inhibidor de la cinasa IκB.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIGURA 1 muestra un dibujo de estudios de formación de imágenes en ratones en el modelo de ratón indicador de NF-κB-luciferasa, en donde se tratan animales con la disolución de vehículo/PBS (animales de control negativo), y en donde unos animales presentan activación de NF-κB inducida por IL-1β sin ningún compuesto presente [vehículo/IL-1β] o con dosis crecientes (0,3 mpk, 1 mpk, 3 mpk y 10 mpk) del compuesto (A) o compuesto (B).

La FIGURA 2 muestra un dibujo de estudios de formación de imágenes en ratones en el modelo de ratón indicador de NF-κB-luciferasa, que muestra los niveles de bioluminiscencia para animales

tratados con la disolución de vehículo/PBS (animales de control negativo), y en donde unos animales presentan activación de NF-κB inducida por IL-1β sin ningún compuesto presente [vehículo/IL-1β] o con dosis crecientes (0,3 mpk, 1 mpk, 3 mpk y 10 mpk) del compuesto (A) o compuesto (B).

- 5
- La FIGURA 3, a la izquierda, muestra una gráfica de los niveles del compuesto Compound (A) después de una instilación i.t. de 0,3 mg/kg del compuesto (A) en tejido pulmonar y plasmático; y a la derecha muestra una gráfica de los niveles del compuesto Compound (A) y el compuesto (B) después de una instilación i.t. de 0,3 mg/kg del compuesto (B) en tejido pulmonar y plasmático.
- 10
- La FIGURA 4, a la izquierda, muestra una gráfica de la exposición pulmonar del compuesto (A) después de la administración de dosis crecientes (0,01 mpk, 0,03 mpk, 0,10 mpk y 0,30 mpk) del compuesto (A); y a la derecha muestra una gráfica de la exposición plasmática del compuesto (A) después de la administración de dosis crecientes (0,01 mpk, 0,03 mpk, 0,10 mpk y 0,30 mpk) del compuesto (A).
- 15
- La FIGURA 5, a la izquierda, muestra una gráfica de la exposición pulmonar de los compuestos (A) y (B) después de la administración de dosis crecientes (0,01 mpk, 0,03 mpk, 0,10 mpk y 0,30 mpk) del compuesto (B); y a la derecha muestra una gráfica de la exposición plasmática de los compuestos (A) y (B) después de la administración de dosis crecientes (0,01 mpk, 0,03 mpk, 0,10 mpk y 0,30 mpk) del
- 20
- compuesto (B).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Lista de abreviaturas

Como se utilizaron antes y a lo largo de la descripción de la invención, se entenderá que las siguientes abreviaturas, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados:

- 25
- Boc₂O

carbonato de di-*tert*-butilo
- DIEA

N,N-diisopropiletilamina
- DMAP

4-dimetilaminopiridina
- DMF

dimetilformamida
- 30

DMSO

dimetilsulfóxido

ESI-MS

espectrometría de masas de ionización por electropulverización

FAB-MS

espectrometría de masas de bombardeo de átomos rápidos

HATU

hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio
- 35

HPLC

cromatografía líquida de alta resolución

PBS

disolución salina tamponada con fosfato

	i.n.	por vía intranasal
	PO	oral
	i.p.	intraperitoneal
	i.t.	intratraqueal
5	microcistina-LR	toxina hepática producida por ciertas cianobacterias del género Anabaena y Oscillatoria
	mbr	milibares
	mpk	mg/kg
	HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetansulfónico
10	DTT	ditiotreitól
	ATP	adenosina trifosfato
	estreptavidina-HRP	conjugado de estreptavidina-peroxidasa de rábano
	TMB	tetrametilbenzidina
	pfu	unidades formadoras de placa
15	MDI	inhalador de dosis dosificada
	DPI	inhalador de polvo seco

Definiciones

Como se utilizaron antes y a lo largo de la descripción de la invención, se entenderá que los siguientes términos y expresiones, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados.

Un "compuesto de la invención", y la expresiones equivalentes, significan el compuesto de fórmula (A), como se describió en la presente antes, cuya expresión incluye la sal farmacéuticamente aceptable y el solvato, p.ej., hidrato. De forma similar, la referencia a intermedios, tanto como si ellos mismos se reivindican como si no, pretende incluir las sales y solvatos, cuando el contexto lo permita. Para aumentar la claridad, los casos concretos en los que el contexto lo permita se indican, a veces, en el texto, pero estos casos son puramente ilustrativos y no pretenden excluir otros casos en los que el contexto lo permita.

"Tratar" o "tratamiento" significa prevención, alivio parcial o curación de la enfermedad. El compuesto y las composiciones de esta invención son útiles para tratar trastornos que se caracterizan por la activación de NF-κB y/o unos niveles mayores de citoquinas y mediadores que son regulados por NF-κB que incluyen, pero no se limitan a TNFα e IL-1β. La inhibición o supresión de NF-κB y/o genes regulados por NF-κB, como TNFα puede producirse de forma local, por ejemplo, dentro de ciertos tejidos del sujeto, o de modo más extenso en todo el sujeto que se está tratando para dicha enfermedad. La inhibición o supresión de NF-κB y/o genes regulados por NF-κB, como TNFα, puede

producirse mediante uno o más mecanismos, p.ej., mediante la inhibición o supresión de cualquier etapa de la(s) vía(s), como la inhibición de IKK. La expresión "trastorno asociado a NF- κ B" se refiere a enfermedades que se caracterizan por la activación de NF- κ B en el citoplasma (p.ej., tras la fosforilación de I κ B). La expresión "trastorno asociado a TNF α " es un trastorno caracterizado por

5 unos niveles mayores de TNF α . En la presente memoria descriptiva, la expresión "trastorno asociado a NF- κ B" incluye un trastorno asociado a TNF α , pero no está limitada a éste, puesto que el NF- κ B está implicado en la actividad y sobreexpresión de otras proteínas y genes proinflamatorios. La expresión "enfermedades o trastornos inflamatorios o inmunológicos" se utiliza en la presente para incluir los

10 trastornos asociados con NF- κ B y los trastornos asociados con TNF α , p.ej., cualquier trastorno, enfermedad o afección que está asociada con la liberación de NF- κ B y/o unos niveles mayores de TNF α , incluyendo trastornos según se describen en la presente.

Un "paciente" incluye a seres humanos y a otros mamíferos.

15 Se pretende que una "cantidad farmacéuticamente eficaz" describa una cantidad de un compuesto, composición, medicamento u otro ingrediente activo eficaz para producir el efecto terapéutico deseado.

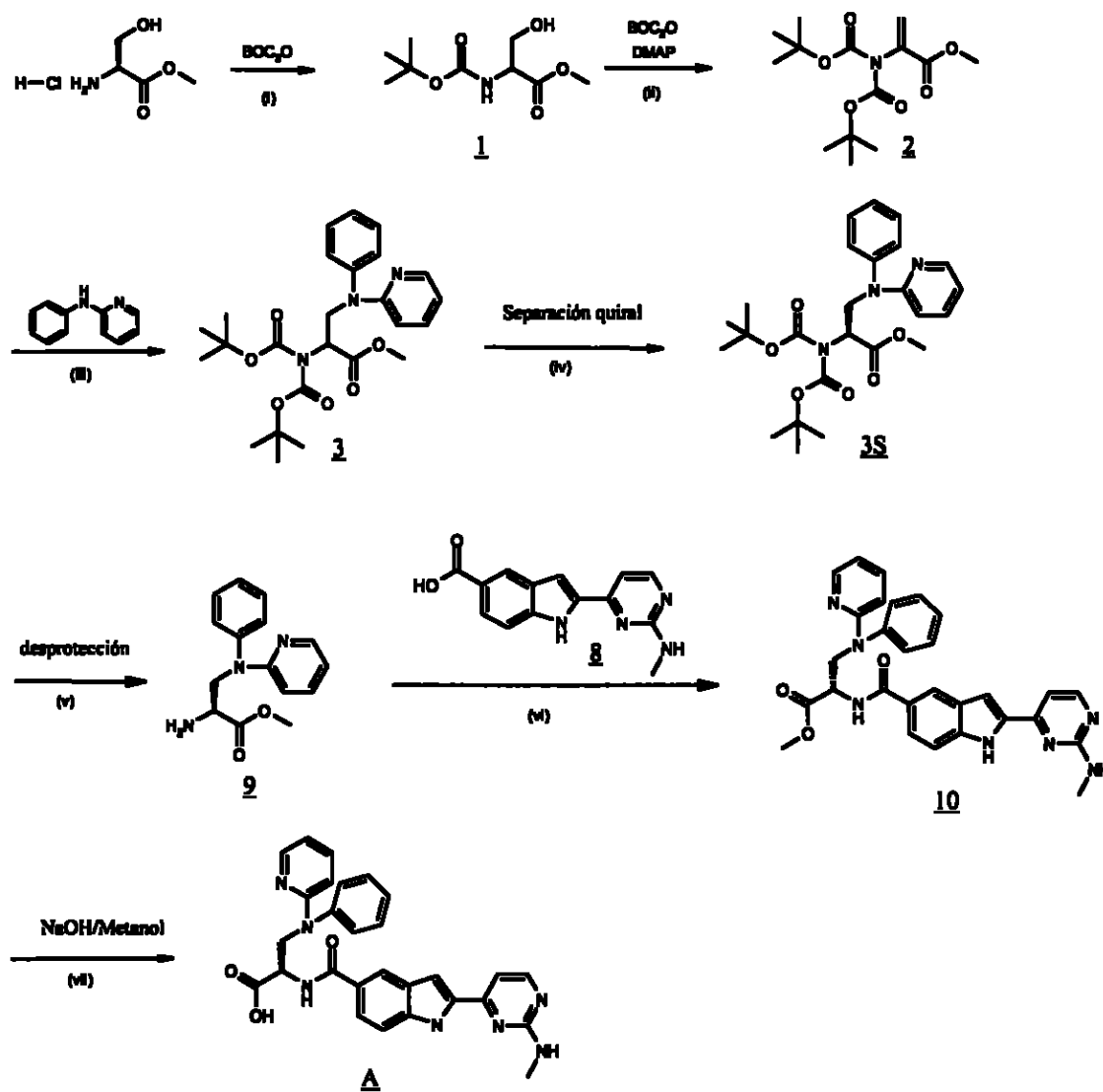
Se pretende que "sustancialmente puro" se refiera al compuesto que está sustancialmente libre de

20 constituyentes biológicos o químicos, p.ej., aislado de una composición biológica o química en donde los componentes biológicos o químicos están coaislados, y en donde la pureza analítica del compuesto es preferiblemente al menos 70%. Resulta más preferido cuando la pureza analítica es al menos 90%; resulta aún más preferido cuando la pureza analítica es al menos 95%; también se pretende que

25 "sustancialmente puro" se refiera al compuesto cuando está sustancialmente exento de profármacos, p.ej., el compuesto (B).

La invención también se refiere a un proceso para preparar el compuesto de fórmula (A), como se muestra en el siguiente esquema.

-12-



Los compuestos de partida para las reacciones químicas son conocidos, o pueden prepararse con facilidad utilizando métodos conocidos en la bibliografía. La solicitud de patente de EEUU n° de serie 10/642.970 describe la preparación del intermedio de ácido indolcarboxílico (compuesto **8**) utilizado en la etapa de acoplamiento (vi) anterior. Los compuestos de fórmulas (B), (C) y (D) se preparan como se describe en la solicitud de patente de EEUU n° de serie 10/642.970, que se incorpora en la presente memoria por referencia.

Los métodos de acoplamiento de la química de péptidos que son muy conocidos por los expertos en la técnica (véase, p.ej., Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Métodos de Química Orgánica], volúmenes 15/1 y 15/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974, cuyo contenido se incorpora en la presente memoria por referencia), se utilizan de forma ventajosa para condensar los compuestos. Los compuestos como carbonildiimidazol, carbodiimidas como diciclohexilcarbodiimida o diisopropilcarbodiimida (DIC), tetrafluoroborato de O-((ciano(etoxicarbonil)metileno)amino)-N, N, N',

N'-tetrametiluronio (TOTU) o poli(ácido fosfórico) (PPA) son adecuados para utilizar como agentes condensantes o reactivos de acoplamiento.

Las condensaciones pueden realizarse bajo condiciones convencionales. En la condensación es necesario que los grupos amino presentes que no reaccionan se protejan con grupos protectores reversibles. Lo mismo se aplica a los grupos carboxilo que no están implicados en la reacción, estando estos grupos presentes preferiblemente, durante la condensación, como ésteres de alquilo (C₁-C₆), ésteres bencílicos o ésteres terc-butílicos. No es necesaria una protección del grupo amino si los grupos amino aún están presentes en forma de precursores, como grupos nitro o grupos ciano, y sólo se forman mediante hidrogenación después de la condensación. Después de la condensación, los grupos protectores que están presentes se eliminan de una forma adecuada. Por ejemplo, los grupos NO₂ (protección del guanidino en aminoácidos), grupos benciloxicarbonilo y grupos bencilo en ésteres bencílicos pueden eliminarse mediante hidrogenación. Los grupos protectores de tipo terc-butilo se eliminan bajo condiciones ácidas, mientras que el radical 9-fluorenilmetiloxicarbonilo se elimina utilizando aminas secundarias.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (A), y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Realizaciones

Debido a las propiedades farmacológicas del compuesto según la invención, éste resulta adecuado para el tratamiento de todos los pacientes que sufren o están sujetos a trastornos que pueden mejorarse mediante la administración dirigida de un inhibidor de la cinasa IκB a un sitio en el que el tratamiento se realiza mejor por actividad localizada frente a sistémica, p.ej., asma o trastorno pulmonar obstructivo crónico (COPD).

En la práctica, el compuesto de la presente invención puede administrarse en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable a seres humanos y otros animales mediante administración tópica o sistémica, incluyendo la administración oral, mediante inhalación, rectal, nasal, bucal, sublingual, vaginal, colónica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), intracisternal e intraperitoneal. Se apreciará que la vía preferida puede variar, por ejemplo, según el trastorno del receptor.

La administración intranasal, intratraqueal o mediante inhalación, así como la formación de aerosoles, son métodos concretos de administrar el compuesto según la invención.

35

Las terapias de combinación pueden mejorar la eficacia y disminuir el riesgo de efectos secundarios, comparadas con el aumento de la dosis de un agente único. Los inhibidores de IKK pueden combinarse con broncodilatadores que incluyen, pero no se limitan a β_2 -agonistas de acción corta; β_2 -agonistas de acción prolongada, como salmeterol y formoterol; agents anticolinérgicos, como bromuro de ipratropio y bromuro de tiotropio. Los inhibidores de IKK también pueden combinarse con metilxantinas, como teofilina.

- Los inhibidores de IKK2 pueden combinarse con varias terapias antiinflamatorias que incluyen, pero no se limitan a inmunomoduladores dirigidos a diversas etapas de la cascada inflamatoria, y dirigidos a aliviar los procesos inflamatorios. Estas terapias incluyen, pero no se limitan a:
- 10 (A) inhibidores del reclutamiento celular y mediadores inflamatorios tóxicos que incluyen, pero no se limitan a inhibidores de fosfodiesterasa-4; inhibidores de la proteína-quinasa activada por mitógenos p38; compuestos biofarmacéuticos, como el antifactor alfa de necrosis tumoral, la antiinterleuquina-8, y la antiproteína 1 quimioatrayente de monocitos; inhibidores de moléculas de adhesión y factores quimiotácticos; y moléculas que interfieren con la supervivencia celular y la eliminación/apoptosis.;
 - 15 (B) inhibidores de enzimas proteolíticas que incluyen, pero no se limitan a inhibidores de serina-proteasas derivadas de neutrófilos, como elastasa de neutrófilos; e inhibidores de metaloproteinasas de matriz (MMP) como MMP-2, MMP-9 y MMP-12;
 - (C) antioxidantes que incluyen, pero no se limitan a N-acetilcisteína, e inhibidores o captadores de especies de oxígeno reactivo; y péptidos tóxicos como defensinas que pueden provocar directamente
 - 20 daños celulares;
 - (D) inhibidores de la producción de moco que incluyen, pero no se limitan a inhibidores de genes mucosos; y también agentes de eliminación de moco como expectorantes, mucolíticos y mucocinéticos; y
 - (E) terapia de antibióticos como con un cetólido, por ejemplo Ketek®.

25 Las combinaciones de fármacos de la presente invención pueden administrarse a una célula o células, o a un paciente humano, en formulaciones farmacéuticamente aceptables por separado administradas de modo simultáneo o secuencial, formulaciones que contienen más de un agente terapéutico, o mediante una mezcla de formulaciones de un único agente y múltiples agentes. Sea cual sea la forma de

30 administración, estas combinaciones de fármacos forman una cantidad farmacéuticamente eficaz de componentes.

El régimen de tratamiento/programa de dosificación puede modificarse, de forma razonable, a lo largo del desarrollo de la terapia de modo que las cantidades menores de cada una de las cantidades

farmacéuticamente eficaces de los compuestos utilizados en la combinación, que juntos muestran una eficacia farmacéutica satisfactoria, se administran, y de modo que la administración de esta cantidad farmacéuticamente eficaz de los compuestos en la combinación continúa sólo el tiempo necesario para tratar al paciente con éxito.

5

Una composición farmacéutica según la invención se produce y administra preferiblemente en unidades de dosificación, conteniendo cada unidad, como constituyente activo, una dosis concreta del compuesto. Las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (A) se encuentran dentro del alcance de esta invención. El término "sal(es)" significa sales de adición de ácidos o bases formadas con ácidos y bases. Además, el término "sal(es)" incluye sales de iones bipolares (sales internas), es decir, el compuesto de fórmula (A) contiene un resto básico, como una amina o un anillo de piridina o imidazol, y un resto ácido, como ácido carboxílico. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, fisiológicamente aceptables no tóxicas) como, por ejemplo, sales metálicas y de amina aceptables en las que el catión no contribuye de forma significativa a la toxicidad o actividad biológica de la sal. Sin embargo otras sales pueden ser útiles, p.ej., en las etapas de aislamiento o purificación que pueden emplearse durante la preparación y, por tanto, se contempla que se encuentran dentro del alcance de la invención. Las sales de los compuestos de fórmula (A) pueden formarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (A) con una cantidad de ácido o base, como una cantidad equivalente, en un medio como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

10

15

20

Las sales de adición de ácidos se forman con el compuesto de la invención que porta un resto(s) básico(s), como nitrógeno de imino, amino o un grupo mono- o disustituido. Las sales de adición de ácidos concretas son las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, es decir, las sales cuyo anión no es tóxico para el paciente a la dosis farmacéutica de la sal, y de forma que los efectos beneficiosos inherentes a la forma libre del compuesto no se ven viciados por los efectos secundarios atribuibles al anión. Las sales se eligen de forma óptima para que sean compatibles con los vehículos farmacéuticos acostumbrados y se adaptan a una forma de administración aplicable. Las sales de adición de ácidos del compuesto de esta invención pueden prepararse haciendo reaccionar la forma libre de la molécula que porta el resto básico con el ácido apropiado, mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos. Por ejemplo, las sales de adición de ácidos del compuesto de esta invención pueden prepararse disolviendo la forma libre de la molécula que porta el resto básico en agua o una disolución acuosa alcohólica u otros disolventes adecuados que contienen el ácido apropiado, y aislando la sal mediante evaporación de la disolución, o haciendo reaccionar la forma libre de la molécula que porta el resto básico y el ácido en un disolvente orgánico, en cuyo caso la sal se separa directamente, o pueden obtenerse mediante concentración de la disolución. Algunos ácidos

25

30

35

adecuados para utilizar en la preparación de estas sales son el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, diversos ácidos carboxílicos y sulfónicos orgánicos, como el ácido acético, ácido cítrico, ácido propiónico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido ascórbico, ácido málico, ácido metansulfónico, ácido toluensulfónico, ácido mandélico, ácido ascórbico, ácido málico, ácidos grasos, alginato de adipato, ascorbato, aspartato, bencensulfonato, benzoato, ciclopentanpropionato, digluconato, dodecilsulfato, bisulfato, butirato, lactato, laurato, laurilsulfato, maleato, hidroyoduro, 2-hidroxietansulfonato, glicerofosfato, picrato, pivalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, tiocianato, 2-naftalensulfonato, undecanoato, nicotinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, canforato, camforsulfonato y otros.

Las sales de adición de ácidos del compuesto de esta invención también pueden utilizarse para regenerar el compuesto de origen de la invención a partir de las sales mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos. Por ejemplo, el compuesto de origen de la invención puede regenerarse a partir de sus sales de adición de ácidos mediante un tratamiento con un álcali, p.ej., una disolución acuosa de bicarbonato de sodio o una disolución acuosa de amoníaco.

Las sales de adición de bases se forman con los compuestos de la invención que portan el resto carboxi. Las sales de adición de bases concretas son las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables, es decir, las sales cuyo catión no es tóxico para el paciente a la dosis farmacéutica de la sal, de forma que los efectos beneficiosos inherentes a la forma libre del compuesto no se ven viciados por los efectos secundarios atribuibles al anión. Las sales se eligen de forma óptima para que sean compatibles con los vehículos farmacéuticos acostumbrados y se adaptan a una forma de administración aplicable. Las sales de adición de bases del compuesto de esta invención pueden prepararse haciendo reaccionar la forma libre de la molécula que porta el resto ácido con la base apropiada, mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos. Por ejemplo, las sales de adición de bases del compuesto de esta invención pueden prepararse disolviendo la forma libre de la molécula que porta el resto ácido en agua o una disolución acuosa alcohólica u otros disolventes adecuados que contienen la base apropiada, y aislando la sal mediante evaporación de la disolución, o haciendo reaccionar la forma libre de la molécula que porta el resto ácido y la base en un disolvente orgánico, en cuyo caso la sal se separa directamente o pueden obtenerse mediante concentración de la disolución. Algunas bases adecuadas para utilizar en la preparación de estas sales son las derivadas de sales de metal alcalino-térreo o aminas, como hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio, hidróxido de cinc, amoníaco, etilendiamina, N-metilglucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-

dibenciletilendiamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-bencilfenetilamina, dietilamina, piperazina, tris(hidroximetil)aminometano, hidróxido de tetrametilamono y similares.

5 Las sales de adición de bases del compuesto de esta invención también pueden utilizarse para regenerar el compuesto de origen de la invención a partir de las sales mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos. Por ejemplo, el compuesto de origen de la invención puede regenerarse a partir de sus sales de adición de bases mediante un tratamiento con un ácido, p.ej., ácido clorhídrico.

10 En la práctica, el compuesto de la presente invención se administra en una formulación adecuada a pacientes, de forma que su actividad se localiza de forma concreta. Se apreciará que la vía preferida dependerá del sitio del trastorno al cual se dirige la administración.

15 Las formas de dosificación farmacéuticamente aceptables se refieren a las formas de dosificación del compuesto de la invención e incluyen, por ejemplo, polvos, suspensiones, pulverizados, inhalantes, comprimidos, emulsiones y disoluciones particularmente adecuadas para la inhalación. Las técnicas y formulaciones pueden encontrarse, en general, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, última edición.

20 Si se desea, y para una distribución más eficaz, el compuesto puede microencapsularse dentro, o unirse a sistemas de administración de liberación lenta o dirigida, como matrices de polímeros biodegradables y biocompatibles (p.ej., poli(co-glicólido de d,l-lactida)), liposomas y microesferas, e inyectarse por vía subcutánea o intramuscular mediante una técnica denominada depot subcutáneo o intramuscular, para proporcionar una liberación lenta continua del(los) compuesto(s) durante un periodo de 2 semanas o mayor.

25 El compuesto también puede esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retiene a las bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en agua estéril, o algún otro medio estéril inmediatamente antes del uso.

30 Las formulaciones adecuadas para la administración nasal o traqueal significan unas formulaciones que estén en una forma adecuada para ser administrada por vía nasal o mediante inhalación al paciente. La formulación puede contener un vehículo, en forma de polvo, que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 1 a 500 micras (incluyendo los tamaños de partícula en un intervalo entre 35 20 y 500 micras en incrementos de 5 micras, como 30 micras, 35 micras, etc.). Las formulaciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para su administración, por ejemplo, como un

pulverizado nasal o gotas nasales, incluyen disoluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para la administración en aerosol pueden prepararse según métodos convencionales, y pueden administrarse con otros agentes terapéuticos. MDI y DPI son medios factibles para realizar una terapia de inhalación mediante la administración de una forma de dosificación del compuesto de la presente invención.

Los niveles de dosificación reales del(los) ingrediente(s) activo(s) en las composiciones de la invención pueden variarse para obtener una cantidad del(los) ingrediente(s) activo(s) que es(son) eficaz(eficaces) para obtener una respuesta terapéutica deseada para una composición concreta y un método de administración al paciente. Un nivel de dosificación seleccionada para cualquier paciente concreto, por tanto, depende de una diversidad de factores, incluyendo el efecto terapéutico deseado, la vía de administración, la duración deseada del tratamiento, la etiología y gravedad de la enfermedad, la condición del paciente, el peso, el sexo, la dieta y edad, el tipo y potencia de cada ingrediente activo, las velocidades de absorción, metabolismo y/o excreción, y otros factores.

Una dosis diaria total de los compuestos de esta invención administrada a un paciente en dosis unitarias o divididas es aproximadamente 1000 mg, más particularmente de aproximadamente 50 mg a 300 mg, y aún más particularmente de aproximadamente 10 mg a 100 mg. Sin embargo también pueden resultar apropiadas unas dosis diarias mayores o menores. La dosis diaria puede administrarse mediante una administración única en forma de una unidad de dosificación unitaria, o de varias unidades de dosificación menores, o mediante la administración múltiple de dosis subdivididas en intervalos predeterminados. El porcentaje de ingrediente activo en una composición puede variarse, aunque debería constituir una proporción de modo que se obtenga una dosificación adecuada. Obviamente pueden administrarse varias formas de dosificación unitarias aproximadamente al mismo tiempo. Una dosificación puede administrarse con tanta frecuencia como sea necesaria para obtener el efecto terapéutico deseado. Algunos pacientes pueden responder con rapidez a una dosis mayor o menor, y pueden encontrar adecuada una dosis de mantenimiento mucho más débil. Para otros pacientes puede resultar necesario realizar tratamientos a largo plazo con una proporción de 1 a 4 dosis diarias, según los requerimientos fisiológicos de cada paciente concreto. Se entiende que, para otros pacientes, será necesario prescribir no más de una o dos dosis diarias.

Las formulaciones pueden prepararse en una forma de dosificación unitaria mediante cualquier método conocido en la técnica de la farmacia. Estos métodos incluyen la etapa de poner en asociación el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación, de manera uniforme e íntima, el ingrediente activo

con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si resulta necesario, moldear el producto.

Parte experimental

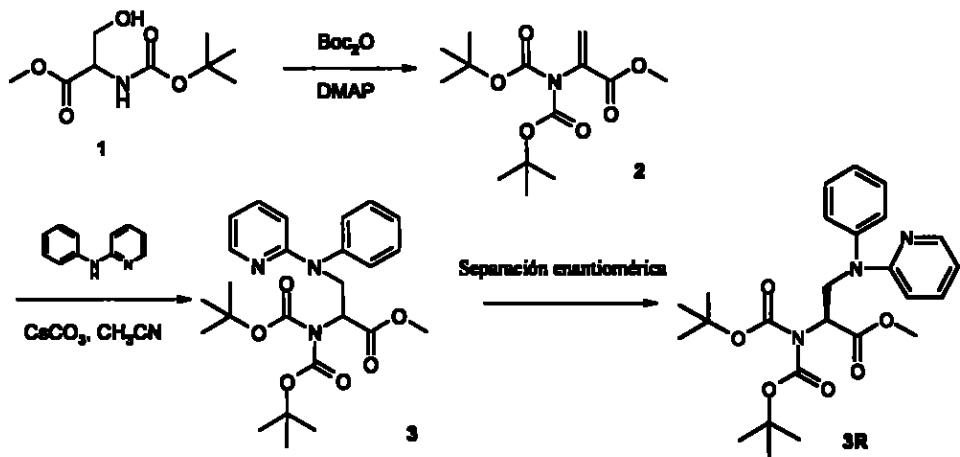
- 5 Para analizar se utilizaron métodos espectroscópicos de masas (FAB-MS, ESI-MS). Las temperaturas se indican en grados Celsius; TA indica temperatura ambiente (de 22°C a 26°C). Las abreviaturas utilizadas se explican o se corresponden con convenciones acostumbradas para los expertos en la técnica.
- 10 La invención se ejemplifica mediante los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS

PREPARACIÓN 1

- 15 Síntesis de (3-(*N*-fenil-*N*-2-piridil)amino)-2-(di-*tert*-butoxicarbonilamino)propionato de metilo (esquema 1, compuesto 3)

Esquema 1



2-(di-*tert*-butoxicarbonilamino)acrilato de metilo (esquema 1, compuesto 2)

- 20 Se disolvieron 50 g (0,228 mol) de (*tert*-butoxicarbonil)serina (1) en 300 ml de acetonitrilo. Se añadieron 107 g (0,493 mol) de dicarbonato de di-*tert*-butilo y 2,64 g (22 mmol) de 4-(dimetilamino)piridina (DMAP). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después de lo cual el disolvente se eliminó bajo presión reducida, y el residuo se suspendió en 500 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con 500 ml de HCl 1 *N*, se secó utilizando sulfato de magnesio y los disolventes orgánicos se eliminaron bajo presión reducida. Se obtuvieron 23 g del acrilato 2 mediante cristalización del residuo en 200 ml de heptano a -30°C y después filtrando con succión. El licor madre se concentró y el residuo se disolvió en 140 ml de acetonitrilo. Se añadieron
- 25

31 g (0,142 mol) de dicarbonato de di-*tert*-butilo y 1,26 g (10 mmol) de DMAP. Después de calentar la mezcla a 50°C durante 8 h, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se suspendió en 500 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con 400 ml de HCl 1 N y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de que el disolvente se haya eliminado al vacío se obtuvieron 31,5 g más del acrilato **2** mediante cristalización en heptano. Rendimiento: 54,5 g (0,181 mol), 79%. Fórmula empírica $C_{14}H_{23}NO_6$; P.M. = 301,34; MS ((2M⁺)+Na⁺) 625,7. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆), 1,40 (s, 18 H), 3,74 (s, 3 H), 5,85 (s, 1 H), 6,28 (s, 1 H).

(3-(*N*-fenil-*N*-2-piridil)amino)-2-(di-*tert*-butoxicarbonilamino)propionato de metilo (esquema 1, compuesto **3**)

Se mezclaron 4,96 g (16,5 mmol) del acrilato **2** con 5,6 g (33 mmol) de 2-anilinopiridina y 32,16 g (98,7 mmol) de carbonato de cesio. Se añadieron 50 ml de acetonitrilo y la mezcla se agitó a 45°C durante 2 días. El sólido se eliminó mediante filtración con succión a través de diatomita y se lavó 3 veces con porciones de 100 ml de acetonitrilo. Las fases orgánicas reunidas se evaporaron y el residuo se cromatografió en gel de sílice, utilizando heptano/éter dietílico 1:1. Se obtuvieron 5,66 g (73%) del éster **3**. Fórmula empírica $C_{23}H_{33}N_3O_6$; P.M. = 471,56; MS (M+H) 472,2.

Separación de los enantiómeros (esquema 1, compuesto **3(S)** y compuesto **3(R)**)

Se preparó el aminoéster racémico **3** a partir del correspondiente éster acrílico **2** y después se separó en los enantiómeros **3(S)** y **3(R)** mediante HPLC preparativa utilizando fases estacionarias quirales, como Chiralpak AD (Daicel) 100 × 380, a temperatura ambiente, caudal 300 ml/min. La pureza de los enantiómeros se determinó mediante HPLC analítica, como Chiralpak-AD-H (Daicel) 4,6 × 250, 30°C, caudal 1 ml/min, temperatura ambiente.

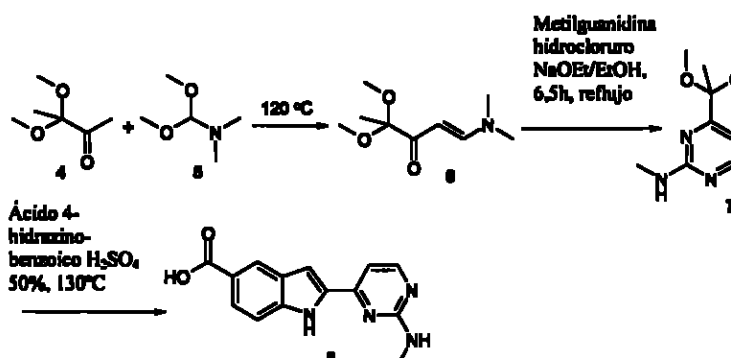
25

PREPARACIÓN 2

Síntesis de ácido 2-(2-metilaminopirimidin-4-il)-1*H*-indol-5-carboxílico (**8**)

(Esquema 2, compuesto **8**)

Esquema 2



1-dimetilamino-4,4-dimetoxipent-1-en-3-ona (esquema 2, compuesto 6)

Se agitaron 100 g (0,76 mol) de 3,3-dimetoxi-2-butanona (4) junto con 90,2 g (0,76 mol) de *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (5) a 120°C durante 48 h. El metanol formado en la reacción se eliminó de modo continuo de la disolución de reacción mediante destilación. La cristalización se produjo de forma espontánea cuando la disolución se enfrió, y se completó la cristalización mediante la adición de una pequeña cantidad de heptano. Esto produjo 128,24 g del producto bruto 6 (rendimiento 90%), que se hizo reaccionar sin mayor purificación. Fórmula empírica C₉H₁₇NO₃; P.M. = 187,24; MS (M+H) 188,2. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆), 1,22 (s, 3 H), 2,80 (s, 3 H), 3,10 (s, 9 H), 5,39 (d, *J* = 15 Hz, 1 H), 7,59 (d, *J* = 15 Hz, 1 H).

[4-(1,1-dimetoxietil)pirimidin-2-il]metilamina (esquema 2, compuesto 7)

Se disolvieron 1,22 g (53 mmol) de sodio en 100 ml de etanol absoluto. Se añadieron 5,8 g (53 mmol) hidrocloreto de metilguanidina y 10 g (53 mmol) de 1-dimetilamino-4,4-dimetoxipent-1-en-3-ona (6) a esta disolución mientras se agita, y todo se calentó a reflujo durante 4 h. Para terminar la reacción se evaporó el etanol. El producto resultante 7 se utilizó para la posterior reacción sin mayor purificación. Rendimiento: 11,5 g (58 mmol, cuantitativo); Fórmula empírica C₉H₁₅N₃O₂; P.M. = 197,24; MS (M+H) 198,2. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆), 1,45 (s, 3 H), 2,78 (s, 3 H), 3,10 (s, 6 H), 6,75 (d, *J* = 3 Hz, 1 H), 7,0-7,1 (s(a), 1 H), 8,30 (d, *J* = 3 Hz, 1 H).

Ácido 2-(2-metilaminopirimidin-4-il)-1H-indol-5-carboxílico (esquema 2, compuesto 8)

Se añadieron 5 g (25 mmol) de [4-(1,1-dimetoxietil)pirimidin-2-il]metilamina (7) y 3,85 g de ácido 4-hidrazinobenzoico, a temperatura ambiente y mientras se agita, a 150 ml de ácido sulfúrico al 50%, y la mezcla se calentó a 130°C durante 4 h. El metanol que se formó en la reacción se retiró de forma continua de la disolución de reacción mediante destilación. Después de enfriar hasta 10°C, la mezcla de reacción se vertió en 200 ml de hielo y se ajustó a un pH de aproximadamente 5,5 con una disolución de hidróxido de sodio concentrada. El precipitado formado de sulfato de sodio y mezcla de producto se retiró mediante filtración, y el residuo del filtro se extrajo varias veces con metanol. Los extractos de metanol reunidos se concentraron, y el producto 8 se purificó mediante cromatografía de

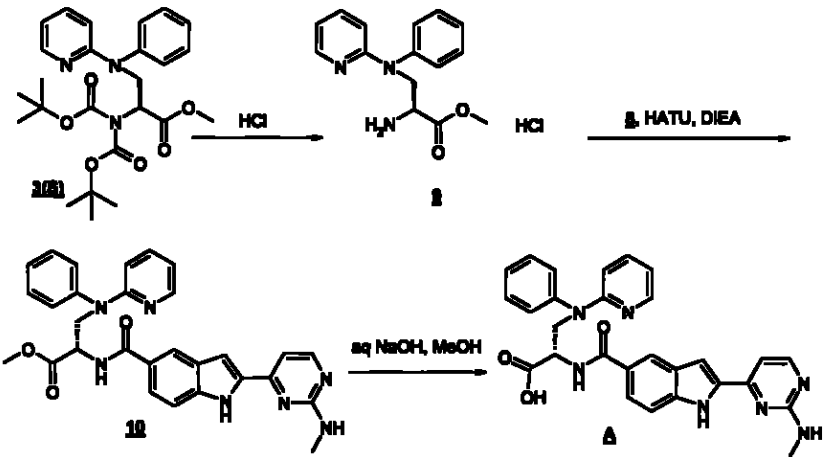
resolución rápida (CH₂Cl₂/metanol 9:1). Rendimiento: 0,76 g (11%); Fórmula empírica C₁₄H₁₂N₄O₂; P.M. = 268,28; MS (M+H) 269,1. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆), 2,95 (s, 3 H), 6,90-7,10 (s(a), 1 H), 7,18 (d, *J* = 3 Hz, 1 H), 7,4 (s, 1 H), 7,58 (d, *J* = 4,5 Hz, 1 H), 7,80 (d, *J* = 4,5 Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,38 (d, *J* = 3 Hz, 1 H), 11,85 (s, 1 H), 12,40-12,60 (s(a), 1 H).

5

EJEMPLO 1

Síntesis de ácido 2-[[2-(2-metilaminopirimidin-4-il)-1*H*-indol-5-carbonil]amino]-3-(fenilpiridin-2-ilamino)propiónico (**A**)

Esquema 3



10

Éster metílico del ácido 2-[[2-(2-metilaminopirimidin-4-il)-1*H*-indol-5-carbonil]amino]-3-(fenilpiridin-2-ilamino)propiónico (esquema 3, compuesto **10**)

Se disolvieron 2,9 g del enantiómero *S* de **3** (**3** (*S*)) en 30 ml de dioxano, y la disolución se enfrió hasta 0°C. Se añadieron 30 ml de HCl 4 *N* en dioxano, después de lo cual se dejó que la mezcla alcanzase la temperatura ambiente y después se agitó durante 12 h. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se suspendió en 30 ml de DMF (disolución A). Se disolvieron 2,47 g (9,2 mmol) del ácido **8** en 50 ml de DMF y se enfrió hasta 0°C. Se añadieron 4,21 g de HATU y 6,4 ml de DIEA. Después de que la mezcla se agitase a 0°C durante 45 minutos, se dejó que alcanzase la temperatura ambiente y se añadió la disolución A. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre 300 ml de una disolución saturada de NaHCO₃ y 300 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo tres veces con porciones de 100 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas reunidas se lavaron con 400 ml de una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio. Los disolventes se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice utilizando heptano/acetato de etilo 1:3. Se obtuvieron 1,78 g (55%) del éster **10**. Fórmula empírica C₂₉H₂₇N₇O₃; P.M. = 521,58; MS (M+H) 522,2.

25

Ácido 2-([2-(2-metilaminopirimidin-4-il)-1H-indol-5-carbonil]amino)-3-(fenilpiridin-2-ilamino)propiónico (esquema 3, compuesto A)

Se disolvieron 2,0 g (3,8 mmol) del éster metílico **10** en 200 ml de metanol. Se añadió 1 ml de NaOH acuoso 2 N y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de evaporar los disolventes, el residuo se disolvió en agua y el pH se ajustó a aproximadamente 5 utilizando una disolución saturada de NaH₂PO₄. El precipitado resultante se retiró mediante filtración y se lavó con agua. Después de secar bajo presión reducida de aproximadamente 1 mbar a 40°C, se aislaron 1,95 g (rendimiento cuantitativo) del ácido **A**. Fórmula empírica C₂₈H₂₃N₇O₃; P.M. = 507,56; MS (M+H) 508,3. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆), 2,95 (s, 3 H), 4,22-4,50 (m, 2 H), 4,65-4,72 (m, 1 H), 6,29 – 6,36 (d, 1 H), 6,70 – 6,79 (m, 1 H), 6,90 – 7,10 (sa, 1 H), 7,13-7,19 (m, 1 H), 7,22-7,38 (m, 5 H), 7,40-7,48 (m, 3 H), 7,50-7,55 (m, 1 H), 7,57-7,60 (m, 1 H), 7,96 (sa, 1 H), 8,34 – 8,40 (m, 2 H), 8,80 – 8,90 (d, 1 H), 11,80 (s, 1 H).

PROCEDIMIENTO DE ENSAYO IN VITRO

15 ELISA de la enzima IKK

El tampón de ensayo tenía la siguiente composición (HEPES 50 mM, MgCl₂ 10 mM, β-glicerofosfato 10 mM, microcistina-LR 2 μM, NP-40 al 0,01%, DTT 5 mM).

La preparación de enzima IKK se diluyó 1:50 (preparación preparada in situ) más compuesto de ensayo en DMSO (concentración final en el pocillo: 2 %).

20 El procedimiento de ensayo es como sigue:

- incubación de enzima y el compuesto durante 30 min;
- adición de ATP 1 mM o ATP 50 μM;
- péptido pSer36-IκB (sustrato): 40 μM;
- incubación durante 45 min y adición de anticuerpo anti-péptido pSer32-pSer36-IκB;
- 25 incubación durante 45 min y traslado a una placa revestida con proteína G;
- incubación durante 90 min, seguida de 3x lavados;
- adición de estreptavidina-HRP, después incubación durante 45 min, seguida de 6x lavados;
- adición de TMB e incubación durante 15 min; y
- 30 disolución de detención y lectura utilizando un fotómetro.

30

35

Los resultados del análisis in vitro aparecen en la tabla I a continuación.

Tabla I

Compuesto	IC ₅₀ (nM) ATP 1mM	IC ₅₀ (nM) ATP 50μM
A	0,08	0,4
B	56,4	0,8
C	378	16,8
D	3,8	-

- 5 En el ELISA de la enzima IKK descrito antes, a ATP 1 mM, el compuesto de fórmula (A) muestra una IC₅₀ de la cinasa IκB 705, 4,725 y 47,5 veces mayor que los compuestos (B), (C) y (D), respectivamente. Estos datos demuestran una actividad inesperada y significativamente superior del compuesto (A) con relación a los compuestos (B), (C) y (D).
- 10 **COMPARACIÓN MEDIANTE PROCEDIMIENTOS DE ENSAYO IN VIVO ENTRE LOS COMPUESTOS A Y B**
- La expresión génica inducida por NF-κB contribuye significativamente a la patogénesis de enfermedades inflamatorias, como asma y artritis. La cinasa IκB (IKK) es el punto convergente para la activación de NF-κB por un amplio espectro de agonistas inflamatorios.
- 15 La IKK es un complejo de múltiples subunidades que contiene dos subunidades catalíticas, IKK-1 (también denominada IKK-α) e IKK-2 (también denominada IKK-β), y la subunidad reguladora IKK-γ. Estudios de desactivación de genes (knockout) han demostrado claramente que las subunidades IKK-2 o IKK-β del complejo IKK son necesarias para la activación de NF-κB por todos los estímulos
- 20 proinflamatorios conocidos, incluyendo el lipopolisacárido (LPS), e IL-1β. Por consiguiente, las células deficientes en IKK-β son deficientes en la activación de IKK y NF-κB en respuesta al factor alfa de necrosis tumoral (TNFα) o la interleuquina-1β (IL-1β).
- Los datos de formación de bioimágenes in situ también han demostrado que la actividad NF-κB
- 25 inducida por IL-1β en el pulmón es inhibida por la administración de una forma negativa dominante de IKKβ (Adv-IKK-2 DN). Por tanto, un inhibidor selectivo de IKK-β no sólo sería de gran interés como agente antiinflamatorio potencial, sino también sería una herramienta valiosa para comprender los mecanismos que regulan la activación de NF-κB por estos agonistas inflamatorios.

5 A. Modelo de ratón indicador de luciferasa-NF- κ B

Métodos empleados para los estudios de formación de imágenes en ratones con el compuesto (A) y el compuesto (B).

Descripción general

- 10 Los compuestos se utilizaron como suspensiones nanotrituradas en Tween 80 al 0,2% en PBS, y se dosificaron a través de la vía intranasal.

- Administración del fármaco por vía Intranasal y estímulos inflamatorios: Los ratones se anestesiaron con gas isoflurano al 4% en oxígeno. Se aplicó un volumen de 25 μ l a cada orificio nasal y se dejó que
15 los ratones aspiraran la suspensión.

- Se utilizaron ratones Balb/c hembra de 6-8 semanas para los estudios, en los que se instiló en el pulmón un indicador de AdV-NF κ B-luciferasa. Para obtener las imágenes de los ratones se anestesiaron con isoflurano al 4% en oxígeno. La luciferina se administró i.p. a una dosis de 150
20 mg/kg. Diez minutos después de la inyección de luciferina, se formaron las imágenes de los animales en un sistema IVIS200 (Xenogen) con una exposición bioluminiscente de un minuto. Como alternativa, a los 10-15 minutos después de la administración de luciferina, se les practicó una eutanasia rápida a los ratones y los tejidos internos se diseccionan y se formaron las imágenes *ex vivo*.

25 B. Determinación de dosis-respuesta

- Se administraron $1-2 \times 10^8$ pfu de adenovirus-NF κ B-luciferasa por vía intranasal 3-5 días antes de la estimulación (i.n.) con un estímulo inflamatorio (IL-1 β o LPS). Los animales se dosificaron i.n. con 0,3-10 mg/kg del compuesto de 30 min-1 h antes de la exposición a 0,5 μ g de LPS o 50 ng de IL-1 β . Entonces se formó una imagen del animal una o varias veces de 1 h a 24 h después de administrar el
30 estímulo inflamatorio.

Los resultados de los procedimientos *in vivo* son los siguientes.

- Los efectos del compuesto (A) y el compuesto (B) sobre la activación de NF- κ B inducida por IL-1 β se muestran en las figuras 1 y 2. Aunque ambos compuestos inhibían la actividad NF- κ B de una manera
35 dependiente de la dosis, el compuesto (A) mostró una eficacia superior con una ED₅₀ estimada de aproximadamente 1 mg/kg.

C. Procedimientos farmacocinéticos

Se utilizaron cobayas Hartley macho (450-550 g), previamente sensibilizados con ovoalbúmina, para la determinación de los niveles de compuesto en pulmón y plasma. Se dosificaron suspensiones nanotrituradas del compuesto (A) y el compuesto (B) mediante instilación intratraqueal a 0,01, 0,03, 5 0,1 y 0,3mg/kg. Una hora después de la dosificación, se practicó la eutanasia a los animales (Euthasol), y se obtuvieron muestras sanguíneas de 1 ml mediante punción cardíaca y se recogieron en jeringas revestidas con heparina. El plasma se separó del componente celular de la sangre mediante centrifugación, y se conservó a -80°C hasta que se ensayó. Los pulmones se retiraron mediante disección, se secaron con papel secante, se pesaron y se conservaron en viales de vidrio de 20-25 ml de 10 modo individual a -80°C hasta que se ensayaron para determinar los niveles del compuesto.

Las diferencias clave entre los perfiles farmacocinéticos del compuesto (A) y compuesto (B) se ilustran en la figura 3 utilizando los descubrimientos del grupo de dosis mayor (0,3 mg/kg).

15 La figura 3 demuestra que la exposición pulmonar al compuesto (A) o el compuesto (B) después de la instilación i.t. del compuesto (B) es baja con relación al compuesto (A) después de la administración i.t., lo cual sugiere que el compuesto (B) se absorbe con rapidez desde el pulmón.

20 Las figuras 3 a 5 también demuestran que el compuesto (B) sería un candidato más débil para la inhalación, porque 1) se distribuye muy sistémicamente después de la exposición, cuando se administra por vía intratraqueal; 2) el compuesto (B) es un profármaco del compuesto (A) que tiene un perfil de exposición diferente; y 3) el compuesto (B) produce una exposición reducida al compuesto (A) en el pulmón que la que se obtiene dosificando directamente el compuesto (A).

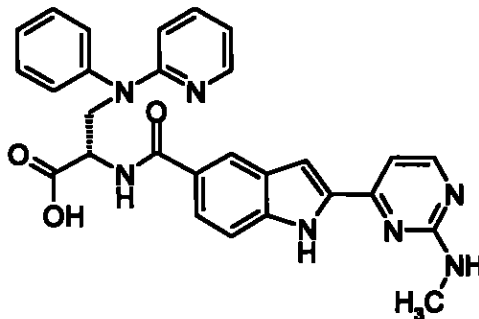
25 El compuesto (A) es un candidato más fuerte para la inhalación que el compuesto (B), porque 1) el compuesto (A) tiene una exposición sistémica baja después de la administración i.t. y oral; y 2) el compuesto (A) debería tener un mayor tiempo de residencia pulmonar.

30 Además, existen apoyos para afirmar que el compuesto (B) esta muy sistemáticamente disponible cuando se administra por vía oral.

35 La razon entre pulmón a plasma para el compuesto (A) varía entre 143 y 284 (dependiendo de la dosis), mientras que la razón entre pulmón a plasma para el compuesto (B) varía entre 13 y 44 (dependiendo de la dosis). Estas razones se obtuvieron dividiendo los niveles pulmonares del compuesto entre los correspondientes niveles plasmáticos a la misma dosis.

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto sustancialmente puro de fórmula (A)



5

(A)

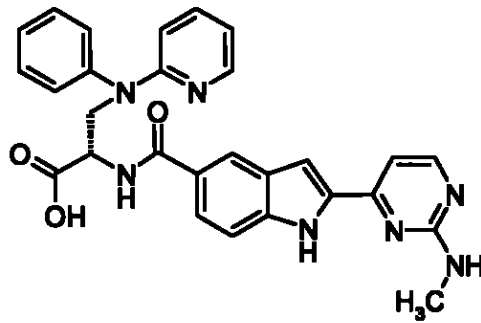
o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato.

2. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (A) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 3. Un método para tratar un paciente que sufre o está sometido a un trastorno patológico que puede mejorarse mediante la inhibición de IKK-2, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto según la reivindicación 1.
- 15 4. El método según la reivindicación 3, en el que la administración se realiza para producir una actividad localizada.
5. El método según la reivindicación 3, en el que el trastorno patológico es asma, rinitis, trastorno pulmonar obstructivo crónico, o exacerbaciones del trastorno pulmonar obstructivo crónico.
- 20 6. El método según la reivindicación 3, en el que la administración es por vía intratraqueal, intranasal, mediante inhalación, o mediante administración de un aerosol.
7. Un método para tratar a un paciente que padece asma, que comprende administrar al paciente una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.
- 25 8. Un método para tratar a un paciente que padece rinitis, que comprende administrar al paciente una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

9. Un metodo para tratar a un paciente que padece el trastorno pulmonar obstructivo crónico, que comprende administrar al paciente una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.
- 5 10. Un metodo para tratar a un paciente que padece el trastorno de exacerbaciones pulmonares obstructivas crónicas, que comprende administrar al paciente una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.
- 10 11. La composición farmacéutica según la reivindicación 2, que comprende además una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un broncodilatador, un beta-2-agonista de acción prolongada, un agente anticolinérgico, una metilxantina, y una terapia antiinflamatoria, mezclados con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15 12. La composición farmacéutica según la reivindicación 11, en la que el broncodilatador es un beta-2-agonista de acción corta; el beta-2-agonista de acción larga se selecciona de salmeterol y formoterol; el agente anticolinérgico se selecciona de bromuro de ipratropio y bromuro de tiotropio; la metilxantina es teofilina; y la terapia antiinflamatoria se selecciona de inhibidores del reclutamiento celular y mediadores inflamatorios tóxicos, inhibidores de enzimas proteolíticas, antioxidantes, inhibidores de la producción de moco, y terapia de antibióticos.
- 20 13. Un método para tratamiento según la reivindicación 3, que comprende además administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un broncodilatador, un beta-2-agonista de acción prolongada, un agente anticolinérgico, una metilxantina, y una terapia antiinflamatoria, mezclados con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 14. Un método para tratamiento según la reivindicación 13, en el que el broncodilatador es un beta-2-agonista de acción corta; el beta-2-agonista de acción larga se selecciona de salmeterol y formoterol; el agente anticolinérgico se selecciona de bromuro de ipratropio y bromuro de tiotropio; la metilxantina es teofilina; y la terapia antiinflamatoria se selecciona de inhibidores del reclutamiento celular y mediadores inflamatorios tóxicos, inhibidores de enzimas proteolíticas, antioxidantes, inhibidores de la producción de moco, y terapia de antibióticos.
- 30
- 35

RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

La presente invención está dirigida al compuesto sustancialmente puro de fórmula (A),



(A)

5 (A)

o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de dicho compuesto; a una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (A), y un vehículo farmacéuticamente aceptable; y al uso de un compuesto de fórmula (A) que tiene actividad como inhibidor, preferiblemente un inhibidor selectivo, de I κ B (IKK), en particular IKK-2, y a métodos

10 relacionados con ello.

FIGURA 1

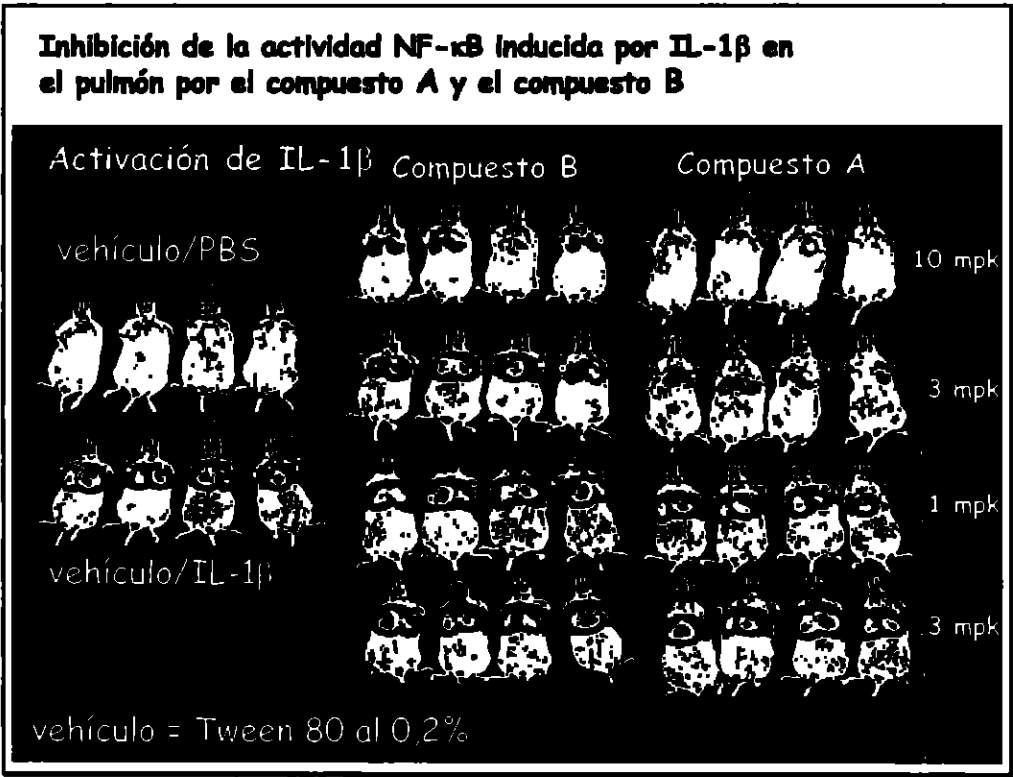


FIGURA 2

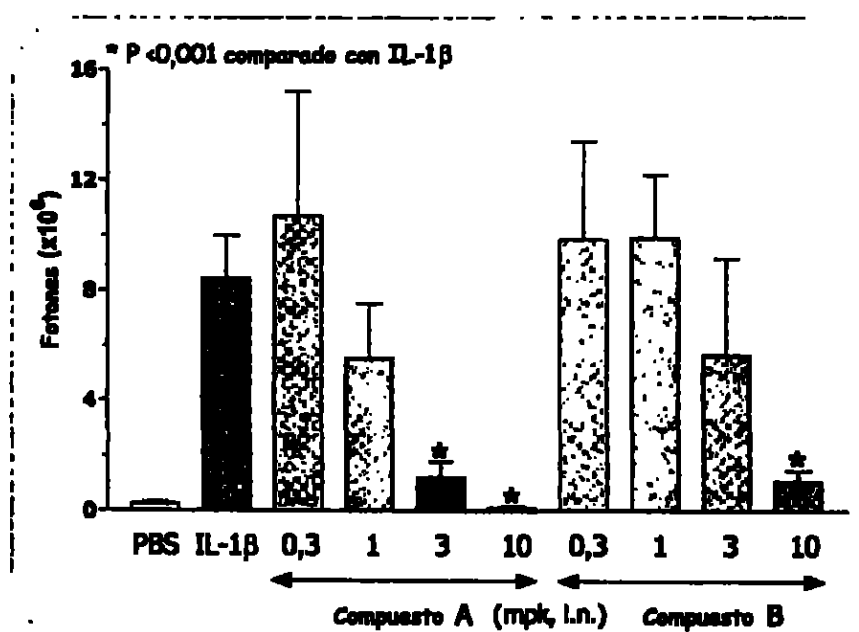


FIGURA 3

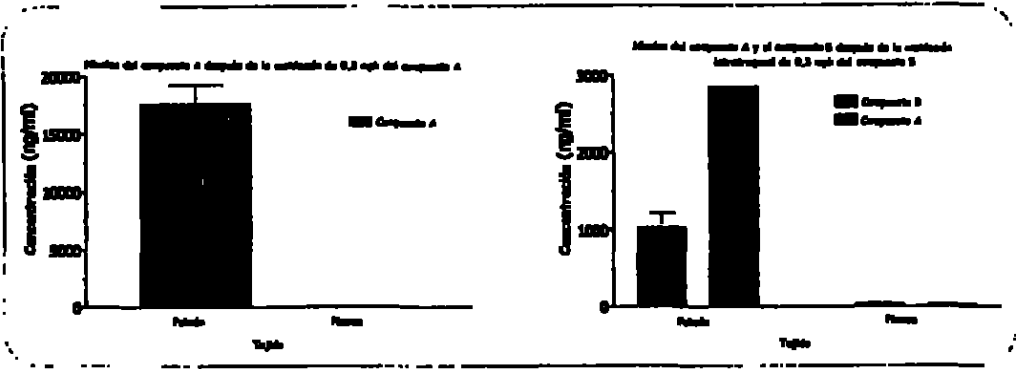


FIGURA 4

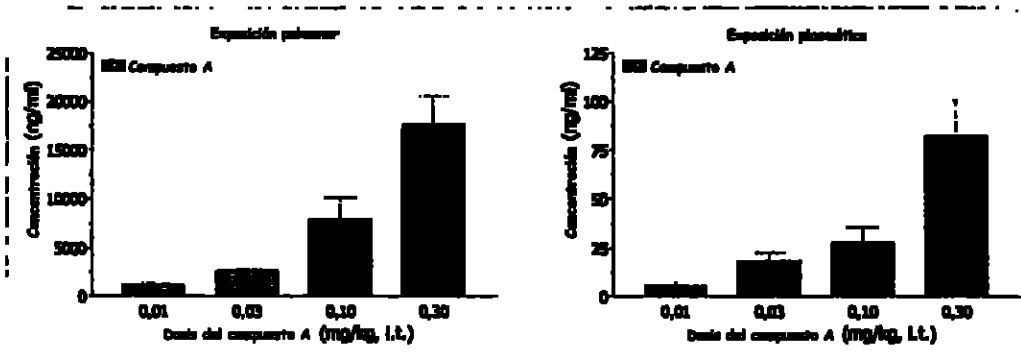
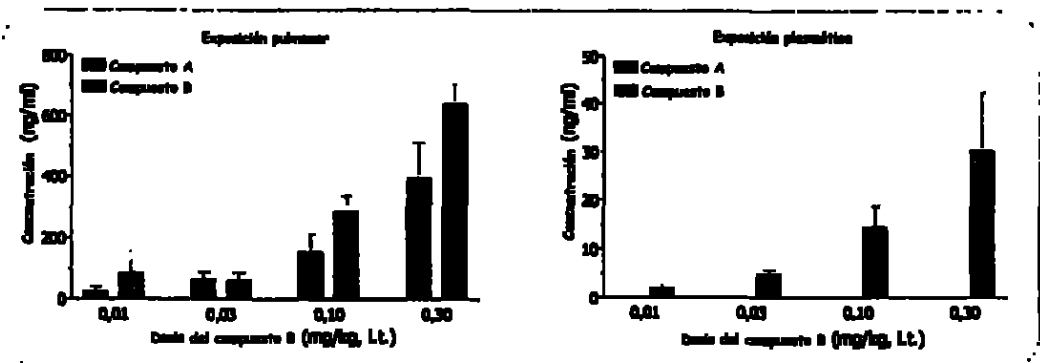


FIGURA 5



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference US20040087WO		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA416
International application No. PCT/US2005/016381		International filing date (day/month/year) 11.05.2005	Priority date (day/month/year) 12.05.2004	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D401/14 A61K31/506 A61P11/06				
Applicant AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.				
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 10.02.2006		Date of completion of this report 15.05.2006		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80288 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tz: 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Kollmannsberger, M Telephone No. +49 89 2399- 		

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US2005/016381

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on (replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):

Description, Pages

1-25 as originally filed

Claims, Numbers

1-14 as originally filed

Drawings, Sheets

15-55 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (specify):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (specify):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
N PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2005/016381

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:
- ☐ the entire international application,
 - ☒ claims Nos. 3-10,13,14
because:
 - ☒ the said international application, or the said claims Nos. 3-10,13,14 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
see separate sheet
 - ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
 - ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
 - ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
 - ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
 - the written form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - the computer readable form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
 - ☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**International application No.
PCT/US2005/016381

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-14
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-14
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1,2,11,12
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):**see separate sheet**

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2005/016381

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 3-10,13,14 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

V-1. State of the art:

The following documents is considered relevant:

D1: WO 2004/022553 A (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH) 18 March 2004 (2004-03-18)

V-2. Novelty (Art. 33(2) PCT)

Compound (A) according to claim 1 is not specifically disclosed in D1. Synthesis intermediate 32 (pages 23,28 of D1) which is the corresponding methyl ester, is not hydrolysed to the acid form in D1.

V-3. Inventive Step (Art. 33(3) PCT)

The problem to be solved by the present application, starting from D1) can be seen as the provision of IKK-2 inhibitors with improved properties. The general formula of

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2005/016381

D1 (see claims) encompasses the claimed compound (A). Compound 43 of D1 (named comparative compound (B) in the present description) is considered the structurally closest example compound (the comparative compounds C and D mentioned in the present description are disclosed as synthesis intermediates in D1). Compound 43 (B) is also the most active of D1 (cf. table on page 44). It is not considered obvious from D1 that compound (A) as claimed in claimed 1 exhibits advantageous properties compared to compound 43 of D1. These properties have been substantiated in the description (cf. tests on page 23 and figures).

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

PCT

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)

(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Archivo de referencia del solicitante o del agente US20040087WO	PARA ACCION POSTERIOR Ver Formato PCT/IPEA/416	
Solicitud Internacional No. PCT/US2005/016381	Fecha de presentación Internacional (día/mes/año) 11.05.2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 12.05.2004
Clasificación Internacional de Patente (CIP) o Clasificación Nacional y CIP INV. C07D401/14 A61K31/506 A61P11/06		
Solicitante: AVENTIS PHARMACEUTICALS, INC.		
1 Este Informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de acuerdo con el Artículo 36. 2 Este INFORME consiste en un total de <u>6</u> hojas, incluyendo esta carátula. 3 Este reporte también está acompañado por ANEXOS que comprenden: a ☐ Se envía al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de _____ hojas, como sigue: ☐ hojas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este Informe y/o hojas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 807 de las Instrucciones Administrativas) ☐ hojas que reemplazarán hojas anteriores, pero que esta Autoridad considera que contiene modificaciones que van más allá de lo revelado en la solicitud internacional tal como fue presentada, como se indica en el numeral 4 del cuadro No. I y del cuadro suplementario. b ☐ (enviados solamente a la Oficina Internacional) un total de (indique el tipo y el número del portador(es) electrónico(s)) _____, contiene la lista de secuencias y/o tablas relacionadas, solamente en formato de lectura en computador, como se indica en el cuadro suplementario relacionado con la lista de secuencias (ver sección 802 de las Instrucciones administrativas)		
4 Este Informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Base del Informe II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, altura inventiva y aplicación industrial IV ☐ Carencia de unidad de la invención V ☒ Declaración razonada según artículo 35(2) con relación a la novedad, altura inventiva o aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan tal declaración VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional		

Fecha de presentación de la demanda 10.02.2006	Fecha de completamiento de este informe 15.05.2006
Nombre y dirección de correo del IPEA/ Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel.: +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 epmu d Fax.: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Kollmannsberger, M Teléfono No. 49 89 2399 -

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/016381

I. Base del Informe

1 Con relación al idioma, todos los elementos antes marcados se pusieron a disposición y se suministraron a esta autoridad en el idioma en el que se presentó la solicitud internacional, a menos que se indique de otra forma en este punto.

- ☐ Estos elementos se pusieron a disposición o se suministraron a esta autoridad en el siguiente idioma el cual es el idioma de la traducción am paraho propósito de:
- ☐ búsqueda Internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1(b)).
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (bajo la Regla 12.4).
 - ☐ examen preliminar Internacional (bajo las Reglas 55.2 y/o 55.3)

2 Con relación a los elementos de la solicitud Internacional dicho reporte se basa en (Las hojas de reemplazo que se han suministrado a la Oficina de Recepción en respuesta a una invitación según el artículo 14, se denominan en este informe como "presentadas originalmente" y no se anexas a este informe)

Descripción, páginas

1 - 25 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, números

1 - 14 como se presentaron originalmente

Dibujos, hojas

1/5 - 5/5 como se presentaron originalmente

3 ☐ Las modificaciones han dado como resultado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas .
- ☐ las reivindicaciones, Nos. .
- ☐ los dibujos, hojas/fig. .
- ☐ la lista de secuencias _____
- ☐ cualquier tabla(s) relacionada con la lista de secuencias _____

4 ☐ Este informe ha sido establecido como si (parte de) las modificaciones no han sido hechas, ya que se consideran que han ido más allá de lo revelado que fue presentado, como se indica en la casilla suplementaria (Regla 70.2 (c)).

- ☐ la descripción, páginas .
- ☐ las reivindicaciones, Nos. .
- ☐ los dibujos, hojas/fig. .
- ☐ la lista de secuencias _____
- ☐ cualquier tabla(s) relacionada con la lista de secuencias _____

Si el numeral 4 aplica, algunas o todas las páginas pueden marcarse como "reemplazadas".

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/016381

III. No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, altura inventiva y aplicación Industrial

1 El cuestionamiento de si la invención reclamada parece ser novedosa, tiene nivel inventivo (no es obvia), o tiene aplicación Industrial, no se ha examinado para:

...

☒ Reivindicaciones Nos. 3-10, 13, 14

porque:

☒ Dicha solicitud internacional o dichas reivindicaciones 3-10, 13, 14 se relacionan con el siguiente tema que no requiere de un examen preliminar internacional (especifico)

ver hoja separada

...

V. Declaración razonada bajo el artículo 35(2) con relación a la novedad, altura inventiva o aplicación Industrial: citas y explicaciones que apoyan tal declaración.

1 Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones	1 - 14	Si
	Reivindicaciones		No
Altura Inventiva (IS)	Reivindicaciones	1 - 14	Si
	Reivindicaciones		No
Aplicción Industrial (IA)	Reivindicaciones	1, 2, 11, 12	Si
	Reivindicaciones		No

2 Citas y explicaciones (Regla 70.7):

Ver hoja separada

INF RME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL DE PATENTABILIDAD (hoja anexa)	Solicitud Internacional No. PCT/ US2005/016381

Item III.

No se establece opinión con respecto a la novedad, al nivel inventivo y la aplicación industrial.

Esta autoridad considera que las reivindicaciones 3-10,13,14 se relacionan con un tema contenido en las provisiones de la regla 67.1 (iv) del PCT. En consecuencia, no se dará ninguna opinión con respecto a la aplicación industrial del objeto de éstas reivindicaciones. (Art.34 (4) (a) (I) PCT).

Item V.

Declaración motivada con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que fundamentan tal declaración

V-1 Estado de la técnica

Los siguientes documentos se consideran relevantes:

D1: WO 2004/022553 A (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH) Marzo 18 de 2004 (2004-03-18).

V-2 Novedad (Art.33(2)PCT)

El Compuesto (A) de acuerdo con la reivindicación 1 no se encuentra específicamente revelado en D1. La síntesis del intermedio 32 (páginas 23,28 de D1), la cual es el correspondiente metil ester no se hidroliza hasta la forma ácida en D1.

V-3 Nivel Inventivo (Art.33(3)PCT)

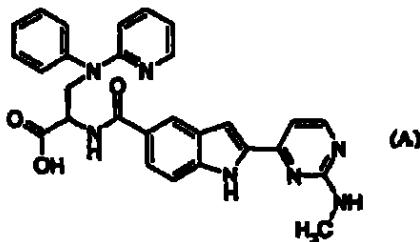
El problema a resolver por la presente solicitud, comenzando a partir de D1 puede verse como la provisión de inhibidores IKK-2 con propiedades mejoradas. La formula general de D1 (ver reivindicaciones) abarca el compuesto (A) reivindicado. El compuesto 43 de D1 (llamado compuesto (B) comparativo en la presente descripción) se considera como el compuesto ejemplo más cercano estructuralmente. (Los compuestos comparativos C y D mencionados en la presente descripción se revelan como los intermediarios de la síntesis en D1). El compuesto 43 (B) también es el más activo de D1 (tabla cf de la página 44). La presente invención no se considera que sea obvia de D1, el compuesto (A) tal como se reclama en la reivindicación 1 exhibe propiedades ventajosas comparadas con el compuesto 43 de D1. Estas propiedades han sido sustentadas en la descripción. (ensayos cf. en la página 23 y figuras).

90
88

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 06 - 120566 (22) Fecha de solicitud: 29/11/06 (30) Prioridad (31) N° Prioridad (32) Fecha (33) País 60/570.148 12/05/2004 US		(51) Int. Cl.: C07D 401/14, A61K 31/506, A61P 11/06 (71) Solicitante(s) AVENTIS PHARMACEUTICALS, INC. (72) Inventor(es) EL-BDAOUI HADDAD, OLAF RITZELER, DAVID J. ALDOUS, PAUL JOSEPH COX (74) Apoderado: DR. LUIS PATIÑO LEYVA	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 12/12/06 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 11/05/2005 N° de solicitud PCT/US2005/016381		(87) Publicación internacional Fecha: 01/12/2005 N° publicación: WO 2005/113544	
(54) Título: ACIDO 2-[[2-(2-METILAMINOPYRIMIDIN-4-IL)-1H-INDOL-5-CARBONIL]AMINO]-3-(FENILPYRIDIN-2-ILAMINO)PROPIONICO SUSTANCIALMENTE PURO COMO INHIBIDOR DE LA CINASA IKB			

Reivindicación(es):

Un compuesto sustancialmente puro de la fórmula (A)



o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato.

Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (A) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

To:

KNIGHT, Julie, Anne
sanofi-aventis
Route 202-206
P. O. Box 6800
Bridgewater, NJ 08807-0800
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 13 July 2005 (13.07.2005)	
Applicant's or agent's file reference US20040087WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2005/016381	International filing date (day/month/year) 11 May 2005 (11.05.2005)
International publication date (day/month/year)	Priority date (day/month/year) 12 May 2004 (12.05.2004)
Applicant AVENTIS PHARMACEUTICALS INC. et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
12 May 2004 (12.05.2004)	60/570,148	US	27 June 2005 (27.06.2005)

NO ACTION DUE file

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, SwitzerlandAuthorized officer
Sylvaine DESCLoux (Fax 338-87-20)

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. (41-22) 338.89.70
Telephone No. +41 22 338 8437

Form PCT/IB/304 (January 2004)

CIG7BCY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference US20040087WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2005/016381	International filing date (day/month/year) 11/05/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 12/05/2004
Applicant AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

- b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US2005/016381

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/14 A61K31/506 A61P11/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/022553 A (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH) 18 March 2004 (2004-03-18) claims page 28; compound 43 page 44; table	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 July 2005

Date of mailing of the international search report

09/08/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5918 Patentkanal 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 051 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kollmannsberger, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/016381

92/99

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 3-10,13,14 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

national Application No.

PCT/US2005/016381

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004022553 A	18-03-2004	DE 10237722 A1	19-08-2004
		AU 2003263196 A1	29-03-2004
		CA 2498559 A1	18-03-2004
		WO 2004022553 A1	18-03-2004
		EP 1530568 A1	18-05-2005

95
93

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

To:

see form PCT/ISA/220

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 belowInternational application No.
PCT/US2005/018381International filing date (day/month/year)
11.05.2005Priority date (day/month/year)
12.05.2004International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D401/14, A61K31/508, A61P11/06Applicant
AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
☐ Box No. II Priority
☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☐ Box No. IV Lack of unity of invention
☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
☐ Box No. VI Certain documents cited
☐ Box No. VII Certain defects in the international application
☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

ACTION DUE

DUE DATE

prepare Reply To Written Opinion - 2/12/06
Reply To Written " - 5/12/06

3/12/06

Name and mailing address of the ISA:

European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2339 - 0 Tx: 523858 epmu d
Fax: +49 89 2339 - 4465

Authorized Officer

Kollmannsberger, M

Telephone No. +49 89 2339-7364

Jes 8/11/05
JAK

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2005/016381

95

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the International application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the International application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ in written format
 - ☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in computer readable form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2005/016381

98
96

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 3-10,13,14

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 3-10,13,14 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

99
97

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2005/016381

**Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/a.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or
Industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-14
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-14
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1,2,11,12
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 3-10,13,14 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

V-1. State of the art:

The following documents is considered relevant:

D1: WO 2004/022553 A (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH) 18 March 2004
(2004-03-18)

V-2. Novelty (Art. 33(2) PCT)

Compound (A) according to claim 1 is not specifically disclosed in D1. Synthesis intermediate 32 (pages 23,28 of D1) which is the corresponding methyl ester, is not hydrolysed to the acid form in D1.

V-3. Inventive Step (Art. 33(3) PCT)

The problem to be solved by the present application, starting from D1) can be seen as the provision of IKK-2 inhibitors with improved properties. The general formula of D1 (see claims) encompasses the claimed compound (A). Compound 43 of D1 (named

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2005/016381

comparative compound (B) in the present description) is considered the structurally closest example compound (the comparative compounds C and D mentioned in the present description are disclosed as synthesis intermediates in D1). Compound 43 (B) is also the most active of D1 (cf. table on page 44). It is not considered obvious from D1 that compound (A) as claimed in claimed 1 exhibits advantageous properties compared to compound 43 of D1. These properties have been substantiated in the description (cf. tests on page 23 and figures).

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [4]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◆ Descripción de la invención [X]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha 29 de Nov 2006

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

101, 13

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
PATINO LEYVA LUIS
Apoderado(a) y/o Representante de
AVENTIS PHARMACEUTICALS, INC.

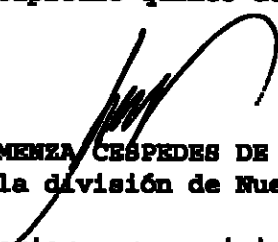
REFERENCIA	Radicación No.	6 120566
	Solicitud internacional	PCT/US2005/016381
	Fecha inicio fase nacional	12/12/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	14717

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMONA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 22 DIC. 2006 salvado