

Organización y  
Digitalización CSA Ltda.



CSA125894

**Industria y Comercio**

**SUPERINTENDENCIA**

**PGT**

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-119568-00000-0000

Fecha: 2010-09-28 11:49:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 245

**SOLICITUD**

**PATENTE DE INVENCION**

**10-119568**

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

COMPOSICION FARMACEUTICA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

DOMICILIO

OSAKA, JAPON

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ  
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

**PETITORIO**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-119568-00000-0000

Fecha: 2010-09-28 11:49:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 245**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE  
PCT  
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE  
(71)**Nombre: **TAKEDA PHARMACEUTICAL  
COMPANY LIMITED**Sociedad constituida y existente bajo las  
leyes de Japón.Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome,  
Chuo-ku, Osaka-shi,  
Osaka, 5410045,  
JapónDomicilio: Osaka,  
Japón**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE  
O APODERADO**Nombre: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: [clientes@cavelier.com](mailto:clientes@cavelier.com)

Domicilio: Bogotá, Colombia.

**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 35.456.344T.P 23.555

4

**INVENTOR (ES)  
(72)****1. Tomomichi FUTO**  
c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL  
COMPANY LIMITED  
17-85, Jusohonmachi 2-chome,  
Yodogawa-ku, Osaka-shi,  
Osaka 5328686,  
Japón**3. Rinaldo Laurentius DEJONG**  
3541 Mercer Lane,  
San Diego,  
California 92122,  
Estados Unidos de América**5. Ronald Joseph CHRISTOPHER**  
1059 Snipe Court,  
Carlsbad,  
California 92011,  
Estados Unidos de América**2. Shinichiro NAKAI**  
c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL  
COMPANY LIMITED  
17-85, Jusohonmachi 2-chome,  
Yodogawa-ku, Osaka-shi,  
Osaka 5328686,  
Japón**4. Bumsup LEE**  
5831 Aster Meadows Place,  
San Diego,  
California 92130,  
Estados Unidos de América

5

**PCT (86)**Solicitud Internacional No. PCT/JP2009/054237Fecha: 27 de febrero de 2009Publicación Internacional No. WO 2009/107877 A1Fecha: 03 de septiembre de 2009

6

**Título (54)****COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA**

( folio 249)

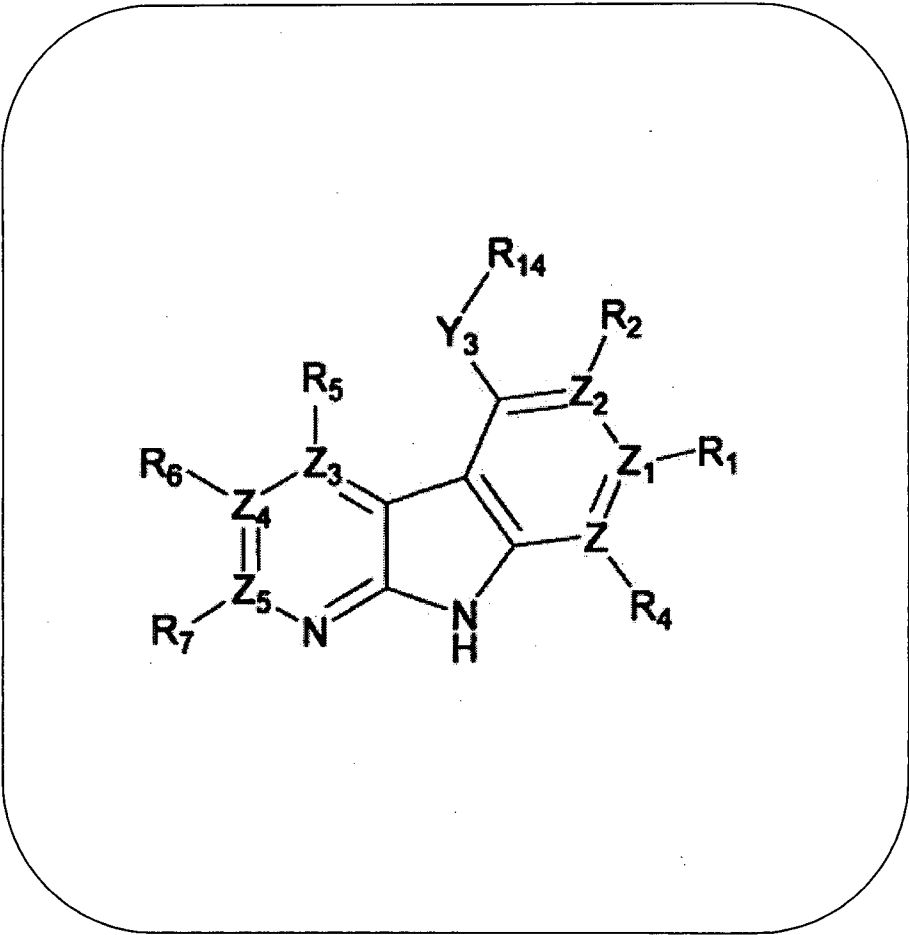
7

**Clasificación Internacional (51) A61K 031/437**

|                                     |                                                                                                                                                                                                               |                     |                                 |                          |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------|--------------------------|
| 8                                   | <b>Prioridad</b><br>SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>                                                                                                                        | (33) País de Origen | (32) Fecha                      | (31) Número de Solicitud |
|                                     |                                                                                                                                                                                                               | US                  | 28 de febrero de 2008           | 61/032,165               |
| 9                                   | Comprobante de pago No.: 10-75,728                                                                                                                                                                            |                     | Fecha: 13 de septiembre de 2010 |                          |
|                                     | Comprobante de pago No.: 10-69,455                                                                                                                                                                            |                     | Fecha: 23 de agosto de 2010     |                          |
|                                     | Comprobante de pago No.: 10-78,442                                                                                                                                                                            |                     | Fecha: 20 de septiembre de 2010 |                          |
|                                     | Comprobante de pago No.: 10-78,546                                                                                                                                                                            |                     | Fecha: 20 de septiembre de 2010 |                          |
| 10                                  | <b>Anexos:</b>                                                                                                                                                                                                |                     |                                 |                          |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.oo.                                                                                                                             |                     |                                 |                          |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Comprobante de pago por 13 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$ 338.000.oo.                                                                                                |                     |                                 |                          |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.                                                                                                       |                     |                                 |                          |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Poderes, si fuere el caso.                                                                                                                                                                                    |                     |                                 |                          |
| <input type="checkbox"/>            | Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.                                                                                                                                              |                     |                                 |                          |
| <input type="checkbox"/>            | Declaraciones.                                                                                                                                                                                                |                     |                                 |                          |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)                                                                                                                        |                     |                                 |                          |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)                                                                                                     |                     |                                 |                          |
| <input type="checkbox"/>            | Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.                                                                                                                                                            |                     |                                 |                          |
| <input type="checkbox"/>            | Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.                                                                                                                                                       |                     |                                 |                          |
| <input type="checkbox"/>            | De ser el caso, copia del contrato de acceso.                                                                                                                                                                 |                     |                                 |                          |
| <input type="checkbox"/>            | De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.                                                                         |                     |                                 |                          |
| <input type="checkbox"/>            | De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.                                                                                                                                               |                     |                                 |                          |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Arte final 12x12                                                                                                                                                                                              |                     |                                 |                          |
| <input type="checkbox"/>            | 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. |                     |                                 |                          |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS                                                                                                                                                                          |                     |                                 |                          |

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : *Luz Clemencia de Paez*  
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

4

**DOCUMENTOS ANEXOS**

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/107877 A1

Descripción:

Páginas 110 en el idioma original

Páginas 97 en español

Reivindicaciones: Número (s) 23

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE  
INTERNACIONAL**

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

## REPRESENTACION Y PODER

## REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

FE

C

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

domiciliado (s) en/of 1-1, Doshomachi 4-chome,  
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka Japan

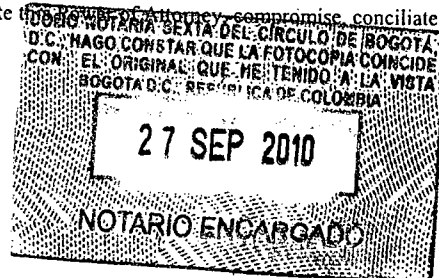
14656  
08085

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

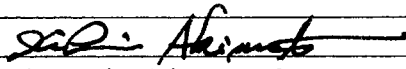
In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute



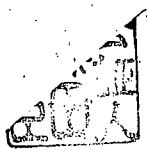
promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir, este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos:

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 14th day of December, 2004  
en/in Osaka, Japan  
por/by

  
Firma Hiroshi Akimoto Ph. D. Signature  
Executive Director  
Member of the Board, General Manager,  
Intellectual Property Dept.  
Authorized Signing Officer





7

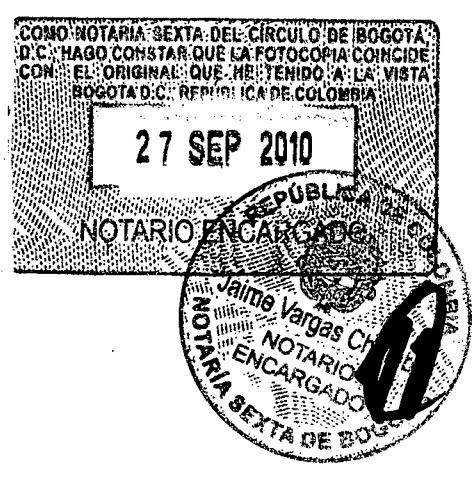
REGISTER NUMBER 334 / 2004

I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same is the true signature of Hiroshi Akimoto, Ph. D., Executive Director, Member of the Board, General Manager, Intellectual Property Department of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Dated this 14th day of December, 2004

10-8, Edobori 1-chome,  
Nishi-ku, Osaka, Japan.

Kiyoomi Fujita  
Kiyoomi Fujita  
Notary attached  
to The Osaka Legal  
Affairs Bureau





## APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

This public document

2. has been signed by **Kiyoomi FUJITA**

3. acting in the capacity of **Notary Public of the Osaka  
Legal Affairs Bureau**

4. bears the seal/stamp of **Kiyoomi FUJITA, Notary Public**

Certified

5. at **Osaka**

6. **DEC. 17. 2004**

7. by the **Ministry of Foreign Affairs**

8. No. **04149**

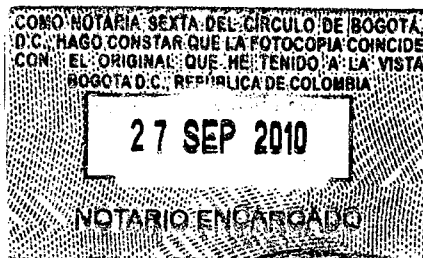
9. Seal/stamp:



10. Signature:

**Tsutomu HIGUCHI**

**For the Minister for Foreign Affairs**



9



大阪法務局所属 公証人役場

認証登簿 平成16年 第 334 号

嘱託人 武田薬品工業株式会社 常務取締役 知的財産部長 秋元浩  
は、本職の面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成 16 年 12 月 14 日

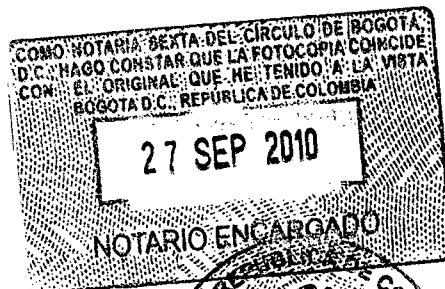
大阪市西区江戸堀1丁目10番8号（帝人殖産ビル内）

公証人 藤田清臣 役場において

大阪法務局所属

公 証 人

藤田清臣





10

# THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPAN.  
FAX : (06) 6944-6248 TEL : (06) 6944-6411  
URL : <http://www.osaka.cci.or.jp/>

November 17, 2004

To whom it may concern:

## CERTIFICATE OF MEMBERSHIP

This is to certify that the undermentioned company is registered as a member of this Chamber.

Company name: Takeda Pharmaceutical Company Limited

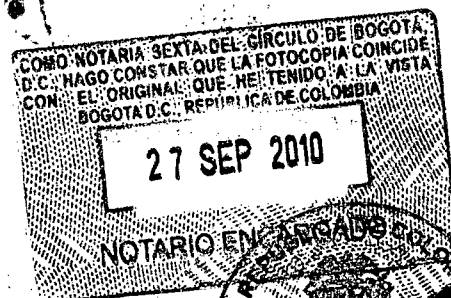
(The former company name in English was  
Takeda Chemical Industries, Ltd.  
until June 29, 2004.)

Address: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan

Membership Number: KT-01-00080

The Osaka Chamber of Commerce & Industry

  
Yoshinobu Kobayashi  
Authorized Signatory



NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -4 A 2:33

Jefe de Legalizaciones  
SANTO DOMINGO DE BOGOTÁ D.C.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ  
HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA  
EL ORIGINAL QUE HE TENIDO  
BOGOTÁ D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japón, DICIEMBRE 20, 2004  
No. 299

El encargado de las funciones consulares de Colombia  
CERTIFICA:

Que el (la) Señor(a) YOSHINOBU KOBAYASHI, quien autoriza el  
presente documento, es la persona legalmente facultada para  
representar en la fecha señalada al (a la) CAMARA DE  
COMERCIO E INDUSTRIA, OSAKA y que la firma y sello que en el  
documento aparecen como suyos son las que usa y acostumbra  
para sus actos oficiales.

El Encargado de Funciones Consulares no asume responsabilidad  
alguna por el contenido del documento.

Firma del Encargado de Funciones Consulares

RAFAEL RICARDO OROZCO  
Segundo Secretario

Derechos: US\$23.00

DE RELACIONES  
EXTERIORES

085749

NOTA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPENA  
LAS FUNCIONES CONSULARES





総第 3603 号



# 証 明

大阪法務局所属公証人

藤田清臣

平成 16 年 12 月 14 日付

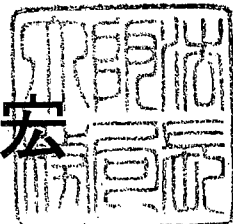
平成 16 年 登簿 第 334 号

この認証の付与は、在職中の公証人が  
その権限に基づいてしたものであり、  
かつ、その押印は、真実のものであること  
を証明する。

平成 16 年 12 月 17 日

平成 年 月 日

大阪法務局長 梅津和宏

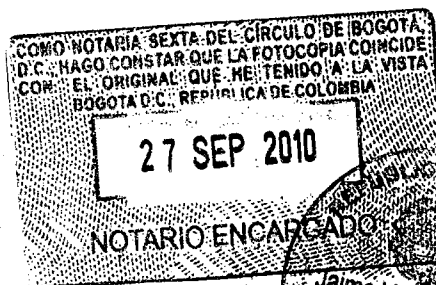


## CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has  
been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka,  
Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 04.12.17

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau



TRADUCCIÓN OFICIAL No. 02.04/05b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento por medio del cual **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED** domiciliado en el 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón, otorga derechos de Representación y Poder a los Doctores EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, tpa. 23555; y GERMÁN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.

Dado y firmado el 14 de diciembre de 2004 en Osaka, Japón.

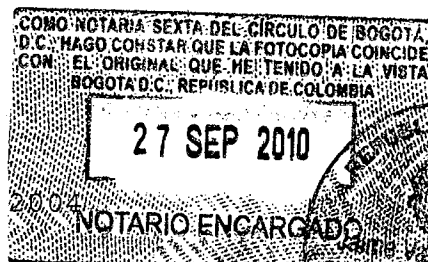
Firma Ilegible

Firma Hiroshi Akimoto Ph. D.  
Director Ejecutivo  
Miembro de la Junta, Gerente General,  
Departamento de Propiedad Intelectual  
Signatario Autorizado

REGISTRO NÚMERO 334 / 2004

Por el presente certifico que este documento fue firmado ante mí y que la firma que aparece en el mismo es la firma auténtica de Hiroshi Akimoto, Ph. D., Director Ejecutivo, Miembro de la Junta, Gerente General, Departamento de Propiedad Intelectual de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Expedido hoy 14 de diciembre de 2004



10-8, Edobori 1-chome

Nishi-ku, Osaka, Japón

Firma ilegible

Kiyoomi Fujita  
Notario adjunto a la  
Oficina de Asuntos Legales de Osaka

DOCUMENTO ANTERIOR EN JAPONÉS

(Anexo)

Texto en Japonés

CERTIFICADO

El presente es para certificar que el Certificado Notarial anexo ha sido suscrito por un notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 04.12.17

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

**APOSTILLA**

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

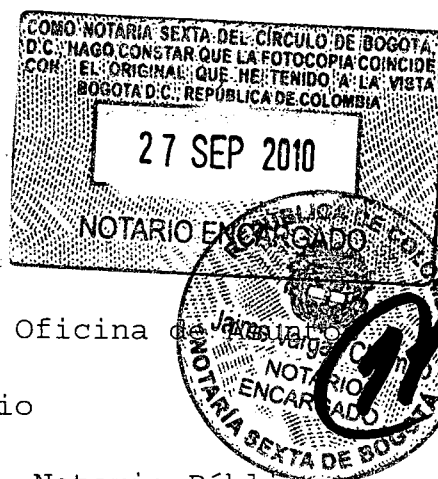
1. País: **JAPÓN**

Este documento público

2. ha sido firmado por Kiyoomi FUJITA

3. actuando en calidad de Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

4. lleva el sello/estampilla de Kiyoomi FUJITA, Notario Público



14

La Cámara de Comercio e Industria de Osaka

Firma Ilegible

Yoshinobu Kobayashi

Signatario Autorizado

(Respaldo)

Certificado No. 299 del 20 de diciembre de 2004 expedido por la EMBAJADA DE COLOMBIA en Tokio, Japón, en donde se certifica que YOSHINOBU KOBAYASHI está legalmente facultado para firmar a nombre de la Cámara de Comercio e Industria de Osaka y que su firma en el anterior documento es auténtica.

Firmado por RAFAEL RICARDO OROZCO, Segundo Secretario.

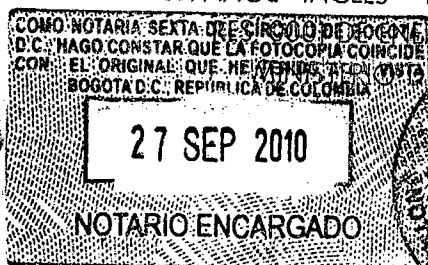
Pagados los derechos consulares.

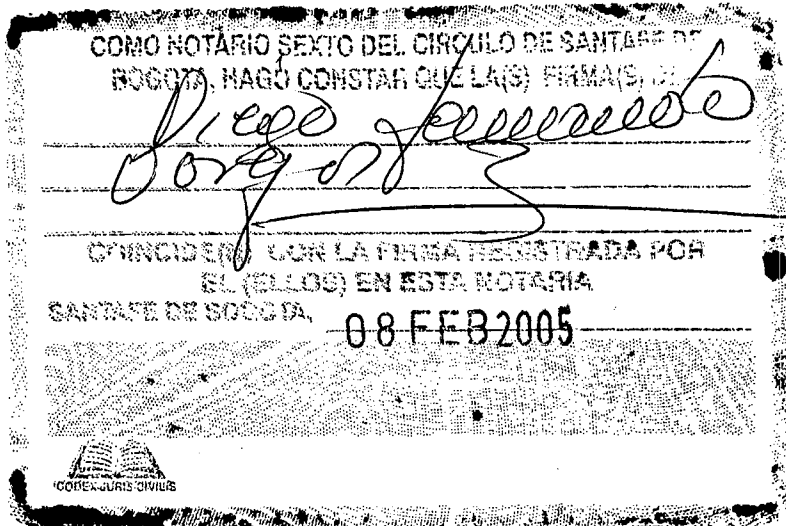
Legalización de la firma anterior con el No. 085749 expedida por el Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores en Santafe de Bogotá el 4 de febrero de 2005.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ/ID-6472/WPCL002G/COLO 14656-845-001-0

*Diego F. Vargas*  
**DIEGO F. VARGAS Z.**  
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL





NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -8 P 2:40

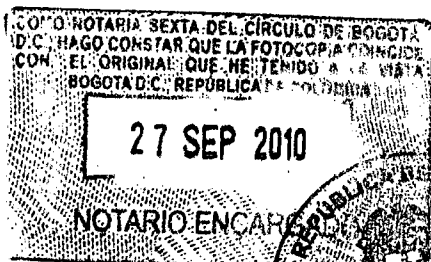
*ucb*  
JEFE DE LEGALIZACIONES  
BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE  
RELACIONES EXTERIORES

313395

*Diego Vargas*  
CUYA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO QUE SE EMPEÑA  
LAS FUNCIONES INDICADAS



15

Certificado

5. en Osaka 6. DIC 17 DE 2004
7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores
8. No. 04149

*Diego F. Vargas*  
**DIEGO F. VARGAS**  
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL  
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999  
MINISTERIO DE JUSTICIA

9. Sello/estampilla

10. Firma:



Firma Ilegible

Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores

LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE OSAKA  
2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPÓN  
FAX: (06) 6944-6248 TEL: 6944-5412 6411  
URL: <http://www.osaka.cci.or.jp/>

Noviembre 17 de 2004

A quién pueda interesar:

CERTIFICADO DE MEMBRESÍA

El presente es para certificar que la siguiente compañía está registrada como miembro de esta Cámara.

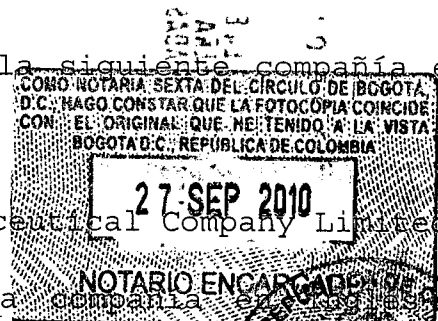
Nombre de la compañía: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(El nombre anterior de la compañía en español fue

Takeda Chemical Industries, Ltd. hasta el 29 de junio de 2004)

Dirección: 1-1, Doshomachi-chome, Chuo-ku, Osaka

Número de Membresía: KT-01-00080



NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

08 FEB - 8 P 2:39

*ucs*  
Jefe de LEGALIZACIONES  
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE  
RELACIONES EXTERIORES

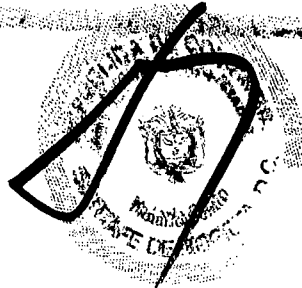
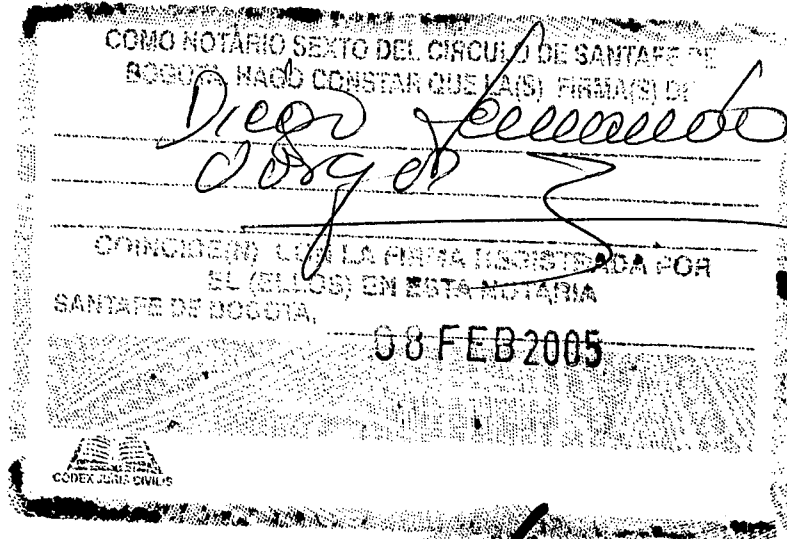
3133911

*Diego Vargas*  
Cada firma aparece en el  
documento de manera  
las funciones indicadas

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTÁ  
D.C. HA GO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE  
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA  
BOGOTÁ D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA

27 SEP 2010

NOTARIO ENCARGADO



# CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com  
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI  
CARRERA 4 No. 72 - 35  
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611  
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E. S. D.

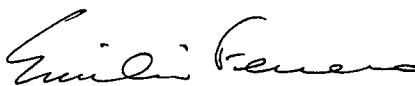
Poderdante : **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**

Poder conferido el : 14/12/2004

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



**NOTARIA SEXTA DE BOGOTA**  
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL  
Bogotá, D.C. **05 NOV 2009**  
Ante mi AMPARO QUINTERO ARTURO,  
NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE  
BOGOTÁ, D.C.  
Comparecido(aron) *Guillermo Fariñas*  
*Williamson Luz Clemente*  
*Suarez de Paez*  
Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.  
*438019 TP 31929*  
*35456344 TP 23565*  
y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)  
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y  
que el contenido del mismo es cierto.  
En constancia se firma esta diligencia.

*Guillermo Fariñas*  
*Luz Clemente Suarez de Paez*



COMO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ  
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE  
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA  
BOGOTÁ D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA  
**27 SEP 2010**  
NG ENCARGADO



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

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
3 September 2009 (03.09.2009)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2009/107877 A1**

(51) International Patent Classification:  
*A61K 31/437* (2006.01) *A61K 47/48* (2006.01)  
*A61K 31/724* (2006.01) *A61P 31/00* (2006.01)

(21) International Application Number:  
PCT/JP2009/054237

(22) International Filing Date:  
27 February 2009 (27.02.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
61/032,165 28 February 2008 (28.02.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED** [JP/JP]; 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045 (JP).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **FUTO, Tomomichi** [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5328686 (JP). **NAKAI, Shinichiro** [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5328686 (JP). **DE JONG, Rinaldo Laurentius** [US/US]; 3541 Mercer Lane, San Diego, California, 92122 (US). **LEE, Bumsup** [US/US]; 5831 Aster Meadows Place, San Diego, Califor-

nia, 92130 (US). **CHRISTOPHER, Ronald Joseph** [US/US]; 1059 Snipe Court, Carlsbad, California, 92011 (US).

(74) Agent: **TAKASHIMA, Hajime**; Meiji Yasuda Seimei Osaka Midosuji Bldg., 1-1, Fushimimachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410044 (JP).

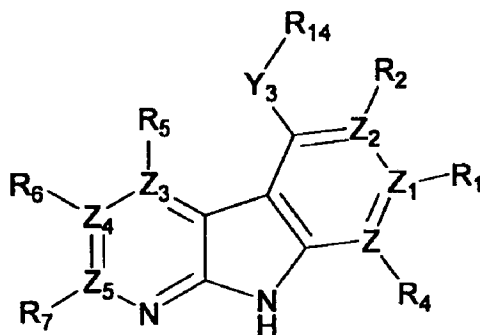
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION



(57) Abstract: The present invention provides a pharmaceutical composition, wherein solubility and stability of a water-insoluble or slightly water-soluble compound represented by formula (I): wherein each symbol is as defined in the specification, are improved, by combination of the above-mentioned compound and a cyclodextrin derivative and a method for improving solubility, stability and the like of the above-mentioned compound.

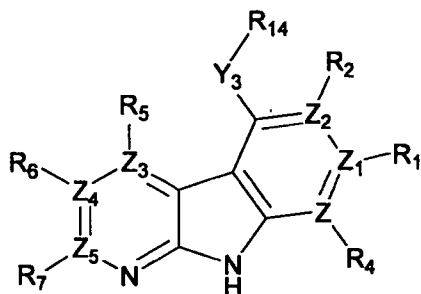
WO 2009/107877 A1

**DESCRIPTION****PHARMACEUTICAL COMPOSITION****TECHNICAL FIELD**

The present invention relates to a pharmaceutical composition wherein solubility or stability of a water-insoluble or slightly water-soluble compound is improved, and a method for improving solubility or stability of the compound.

**BACKGROUND OF THE INVENTION**

WO2007/044779 and US2007/0117816 describe that a compound represented by the formula:



wherein

Z, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> and Z<sub>5</sub> are each independently selected from the group consisting of C and N;

R<sub>1</sub> is -Y<sub>1</sub>-R<sub>12</sub>, or R<sub>1</sub> is absent when Z<sub>1</sub> is N;

R<sub>2</sub> is -Y<sub>2</sub>-R<sub>13</sub>, or R<sub>2</sub> is absent when Z<sub>2</sub> is N, or R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are taken together to form a ring;

Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> and Y<sub>3</sub> are each independently absent or a linker providing 1 or 2 atom separation between R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub> or R<sub>14</sub> and the ring to which Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> or Y<sub>3</sub> is attached, wherein the atoms of the linker providing the separation are selected from the group consisting of carbon, oxygen, nitrogen, and sulfur;

R<sub>4</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, carbonyloxy,

19

alkoxy, carbonyl, amino, (C<sub>1-5</sub>)alkylamino, (C<sub>1-5</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-5</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-6</sub>)cycloalkyl and hetero(C<sub>3-6</sub>)cycloalkyl, each substituted or unsubstituted, with the proviso that R<sub>4</sub> is absent when the atom to which it is bound is N;

R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> are each independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, aryl, heteroaryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted, with the proviso that each of R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> is absent when the atom to which it is bound is N;

R<sub>7</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, halo, hydroxy, alkoxy, amino and (C<sub>1-5</sub>)alkyl, each substituted or unsubstituted, with the proviso that R<sub>7</sub> is absent when the atom to which it is bound is N;

R<sub>12</sub> and R<sub>13</sub> are each independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-</sub>

<sub>12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, aryl, heteroaryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted, or R<sub>12</sub> and R<sub>13</sub> are taken together to form a ring; and

R<sub>14</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, aryl, heteroaryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted,

with the provisos that (a) -Y<sub>3</sub>-R<sub>14</sub> is not H when Z, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> and Z<sub>5</sub> are all C; R<sub>5</sub> is a substituted amino group; and R<sub>2</sub> is methoxy or R<sub>7</sub> is methyl or amino; and (b) R<sub>14</sub> is not 3-chlorophenyl when R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> and R<sub>7</sub> are each H; Z and Z<sub>2</sub> are each N; R<sub>2</sub> and R<sub>4</sub> are absent; Z<sub>1</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> and Z<sub>5</sub> are all C; and Y<sub>3</sub> is NH,

a salt thereof and a prodrug thereof, have a Kinase-inhibiting effect and are useful as a prophylactic and therapeutic agent against the diseases including cancer, inflammation, inflammatory bowel disease, psoriasis, transplant rejection, amyotrophic lateral sclerosis, corticobasal degeneration, Down syndrome, Huntington's Disease, Parkinson's Disease, postencephalatic parkinsonism, progressive supranuclear palsy, Pick's Disease, Niemann-Pick's Disease, stroke, head trauma and other chronic neurodegenerative diseases, Bipolar Disease, affective disorders, depression, schizophrenia, cognitive disorders, hair loss, contraceptive medication, mild Cognitive Impairment, Age-Associated Memory Impairment, Age-Related Cognitive Decline, Cognitive Impairment No Dementia, mild cognitive decline, mild neurocognitive decline, Late-Life

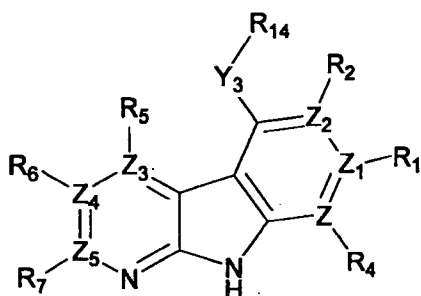
Forgetfulness, memory impairment and cognitive impairment, androgenetic alopecia, dementia related diseases, Alzheimer's Disease, conditions associated with kinases, arthritis and the like.

# DISCLOSURE OF THE INVENTION

The present invention aims at providing a pharmaceutical composition, wherein solubility, stability and the like of the above-mentioned compound are improved, and a method for improving solubility, stability and the like of the above-mentioned compound.

In view of the above-mentioned problems, the present inventors have conducted intensive studies and unexpectedly succeeded in obtaining a pharmaceutical composition, wherein solubility, stability and the like of said compound are markedly improved, by combination of the above-mentioned compound and a cyclodextrin derivative. Based on this finding, the present inventors have further investigated and completed the present invention.

Accordingly, the present invention provides  
[1] a pharmaceutical composition comprising;  
i) a compound represented by formula (I):



wherein

Z, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> and Z<sub>5</sub> are each independently selected from the group consisting of C and N;

R<sub>1</sub> is -Y<sub>1</sub>-R<sub>12</sub>, or R<sub>1</sub> is absent when Z<sub>1</sub> is N;

R<sub>2</sub> is -Y<sub>2</sub>-R<sub>13</sub>, or R<sub>2</sub> is absent when Z<sub>2</sub> is N, or R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are taken together to form a substituted or unsubstituted ring;

$Y_1$ ,  $Y_2$  and  $Y_3$  are each independently absent or a linker providing 1 or 2 atom separation between  $R_{12}$ ,  $R_{13}$  or  $R_{14}$  and the ring to which  $Y_1$ ,  $Y_2$  or  $Y_3$  is attached, wherein the atoms of the linker providing the separation are selected from the group consisting of carbon, oxygen, nitrogen and sulfur;

$R_4$  is selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, carbonyloxy, alkoxy, carbonyl, amino,  $(C_{1-5})$ alkylamino,  $(C_{1-5})$ alkyl, halo $(C_{1-5})$ alkyl, carbonyl $(C_{1-3})$ alkyl, sulfonyl $(C_{1-3})$ alkyl, amino $(C_{1-5})$ alkyl, aryl $(C_{1-5})$ alkyl, heteroaryl $(C_{1-5})$ alkyl,  $(C_{3-6})$ cycloalkyl and hetero $(C_{3-6})$ cycloalkyl, each substituted or unsubstituted, with the proviso that  $R_4$  is absent when the atom to which it is bound is N;

$R_5$  and  $R_6$  are each independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, amino,  $(C_{1-10})$ alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl,  $(C_{1-10})$ alkyl, halo $(C_{1-10})$ alkyl, carbonyl $(C_{1-3})$ alkyl, thiocarbonyl $(C_{1-3})$ alkyl, sulfonyl $(C_{1-3})$ alkyl, sulfinyl $(C_{1-3})$ alkyl, amino $(C_{1-10})$ alkyl, imino $(C_{1-3})$ alkyl,  $(C_{3-12})$ cycloalkyl $(C_{1-5})$ alkyl, hetero $(C_{3-12})$ cycloalkyl $(C_{1-5})$ alkyl, aryl $(C_{1-10})$ alkyl, heteroaryl $(C_{1-5})$ alkyl,  $(C_{9-12})$ bicycloaryl $(C_{1-5})$ alkyl, hetero $(C_{8-12})$ bicycloaryl $(C_{1-5})$ alkyl,  $(C_{3-12})$ cycloalkyl, hetero $(C_{3-12})$ cycloalkyl,  $(C_{9-12})$ bicycloalkyl, hetero $(C_{3-12})$ bicycloalkyl, aryl, heteroaryl,  $(C_{9-12})$ bicycloaryl and hetero $(C_{4-12})$ bicycloaryl, each substituted or unsubstituted, with the proviso that each of  $R_5$  and  $R_6$  is absent when the atom to which it is bound is N;

$R_7$  is selected from the group consisting of hydrogen, halo, hydroxy, alkoxy, amino and  $(C_{1-5})$ alkyl, each substituted or unsubstituted, with the proviso that  $R_7$  is absent when the atom to which it is bound is N;

$R_{12}$  and  $R_{13}$  are each independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio,

oxy, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, aryl, heteroaryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted, or R<sub>12</sub> and R<sub>13</sub> are taken together to form a substituted or unsubstituted ring; and

R<sub>14</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, aryl, heteroaryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted,

with the provisos that (a) -Y<sub>3</sub>-R<sub>14</sub> is not H when Z, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> and Z<sub>5</sub> are all C; R<sub>5</sub> is a substituted amino group; and R<sub>2</sub> is methoxy or R<sub>7</sub> is methyl or amino; and (b) R<sub>14</sub> is not 3-chlorophenyl when R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> and R<sub>7</sub> are each H; Z and Z<sub>2</sub> are each N; R<sub>2</sub> and R<sub>4</sub> are absent; Z<sub>1</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> and Z<sub>5</sub> are all C; and Y<sub>3</sub> is NH,

a salt thereof or a prodrug thereof,

- ii) at least one cyclodextrin derivative and
- iii) water,

[2] the composition of the above-mentioned [1], wherein the compound represented by the formula (I) described in the

above-mentioned [1] is 5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide,

[3] the composition of the above-mentioned [1], which is used as an injectable composition,

[4] the composition of the above-mentioned [1], which is a non-emulsified composition,

[5] the composition of the above-mentioned [1], further comprising at least one pharmaceutically acceptable substance selected from a solubilizer, a suspending agent, an isotonic agent, a buffering agent, a local anesthetics and a pH adjusting agent,

[6] the composition of the above-mentioned [1], wherein pH of the composition is 2 to 5,

[7] the composition of the above-mentioned [1], which comprises about 0.01 to about 10 mol of the cyclodextrin derivative per 1 mol of the compound of the formula (I) described in the above-mentioned [1],

[8] the composition of the above-mentioned [1], wherein the cyclodextrin derivative is at least one selected from a hydroxyalkyl cyclodextrin, a glucosyl cyclodextrin, a maltosyl cyclodextrin and a sulfoalkyl ether cyclodextrin,

[9] the composition of the above-mentioned [1], wherein the cyclodextrin derivative is at least one selected from a hydroxyalkyl cyclodextrin, a glucosyl cyclodextrin, a maltosyl cyclodextrin and a sulfoalkyl ether cyclodextrin, and a salt thereof,

[10] the composition of the above-mentioned [1], wherein the cyclodextrin derivative is sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin sodium salt,

[11] the composition of the above-mentioned [1], wherein the content of the cyclodextrin derivative in the pharmaceutical composition is about 0.01 to about 90 w/v%,

[12] the composition of the above-mentioned [1], which is an agent for preventing or treating of cancer, inflammation, inflammatory bowel disease, psoriasis, transplant rejection, amyotrophic lateral sclerosis, corticobasal degeneration, Down syndrome, Huntington's Disease, Parkinson's Disease,

postencephalic parkinsonism, progressive supranuclear palsy, Pick's Disease, Niemann-Pick's Disease, stroke, head trauma and other chronic neurodegenerative diseases, Bipolar Disease, affective disorders, depression, schizophrenia, cognitive disorders, hair loss, contraceptive medication, mild Cognitive Impairment, Age-Associated Memory Impairment, Age-Related Cognitive Decline, Cognitive Impairment No Dementia, mild cognitive decline, mild neurocognitive decline, Late-Life Forgetfulness, memory impairment, cognitive impairment, androgenetic alopecia, dementia related diseases, Alzheimer's Disease or conditions associated with kinases,

[13] a pharmaceutical composition comprising;

i) 5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide or a salt thereof,

ii) sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin or a salt thereof, and

iii) water,

[14] a pharmaceutical composition comprising;

i) 5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide or a salt thereof,

ii) sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin or a salt thereof,

iii) water and

iv) citric acid,

which is an injectable composition, having a pH of about 2 to about 4,

[15] the composition of the above-mentioned [14], which is prepared by a method comprising;

i) dissolving a) 5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide or a salt thereof, b) sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin or a salt thereof and c) citric acid in water to obtain a solution, and

ii) adjusting pH of the solution to about 2 to about 4,

[16] a pharmaceutical composition comprising;

i) 5 to 40 mg/mL of 5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide or a salt thereof,

ii) 2 to 30 w/v% of sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin or a salt

thereof,

iii) water and

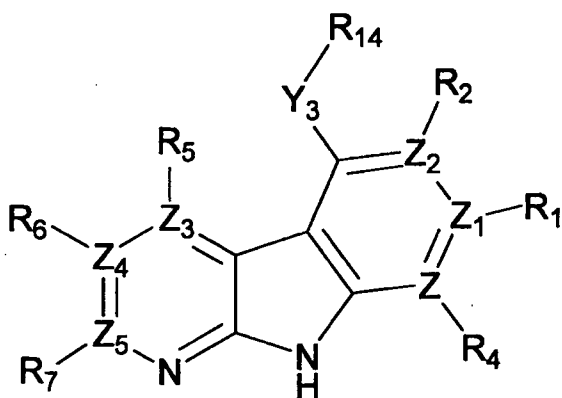
iv) 10 to 100 mmol/L of citric acid,

which is an injectable composition, having a pH of about 2 to about 4,

[17] the composition of any one of the above-mentioned [13] - [16], wherein the sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin or a salt thereof is sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin sodium salt,

[18] a pharmaceutical composition comprising;

i) a compound represented by formula (I):



wherein

Z, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> and Z<sub>5</sub> are each independently selected from the group consisting of C and N;

R<sub>1</sub> is -Y<sub>1</sub>-R<sub>12</sub>, or R<sub>1</sub> is absent when Z<sub>1</sub> is N;

R<sub>2</sub> is -Y<sub>2</sub>-R<sub>13</sub>, or R<sub>2</sub> is absent when Z<sub>2</sub> is N, or R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are taken together to form a substituted or unsubstituted ring;

Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> and Y<sub>3</sub> are each independently absent or a linker providing 1 or 2 atom separation between R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub> or R<sub>14</sub> and the ring to which Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> or Y<sub>3</sub> is attached, wherein the atoms of the linker providing the separation are selected from the group consisting of carbon, oxygen, nitrogen and sulfur;

R<sub>4</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, carbonyloxy, alkoxy, carbonyl, amino, (C<sub>1-5</sub>)alkylamino, (C<sub>1-5</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-5</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl,

amino(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-6</sub>)cycloalkyl and hetero(C<sub>3-6</sub>)cycloalkyl, each substituted or unsubstituted, with the proviso that R<sub>4</sub> is absent when the atom to which it is bound is N;

R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> are each independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, aryl, heteroaryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted, with the proviso that each of R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> is absent when the atom to which it is bound is N;

R<sub>7</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, halo, hydroxy, alkoxy, amino and (C<sub>1-5</sub>)alkyl, each substituted or unsubstituted, with the proviso that R<sub>7</sub> is absent when the atom to which it is bound is N;

R<sub>12</sub> and R<sub>13</sub> are each independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, aryl, heteroaryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl,

each substituted or unsubstituted, or  $R_{12}$  and  $R_{13}$  are taken together to form a substituted or unsubstituted ring; and

$R_{14}$  is selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, amino,  $(C_{1-10})$ alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl,  $(C_{1-10})$ alkyl, halo $(C_{1-10})$ alkyl, carbonyl $(C_{1-3})$ alkyl, thiocarbonyl $(C_{1-3})$ alkyl, sulfonyl $(C_{1-3})$ alkyl, sulfinyl $(C_{1-3})$ alkyl, amino $(C_{1-10})$ alkyl, imino $(C_{1-3})$ alkyl,  $(C_{3-12})$ cycloalkyl $(C_{1-5})$ alkyl, hetero $(C_{3-12})$ cycloalkyl $(C_{1-5})$ alkyl, aryl $(C_{1-10})$ alkyl, heteroaryl $(C_{1-5})$ alkyl,  $(C_{9-12})$ bicycloaryl $(C_{1-5})$ alkyl, hetero $(C_{8-12})$ bicycloaryl $(C_{1-5})$ alkyl,  $(C_{3-12})$ cycloalkyl, hetero $(C_{3-12})$ cycloalkyl,  $(C_{9-12})$ bicycloalkyl, hetero $(C_{3-12})$ bicycloalkyl, aryl, heteroaryl,  $(C_{9-12})$ bicycloaryl and hetero $(C_{4-12})$ bicycloaryl, each substituted or unsubstituted,

with the provisos that (a)  $-Y_3-R_{14}$  is not H when  $Z$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$  and  $Z_5$  are all C;  $R_5$  is a substituted amino group; and  $R_2$  is methoxy or  $R_7$  is methyl or amino; and (b)  $R_{14}$  is not 3-chlorophenyl when  $R_1$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  and  $R_7$  are each H;  $Z$  and  $Z_2$  are each N;  $R_2$  and  $R_4$  are absent;  $Z_1$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$  and  $Z_5$  are all C; and  $Y_3$  is NH,

a salt thereof or a prodrug thereof, and

ii) sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin sodium salt,

[19] a pharmaceutical composition comprising;

i) 5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide or a salt thereof, and

ii) sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin or a salt thereof,

[20] a pharmaceutical composition comprising;

i) 5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide or a salt thereof, and

ii) sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin sodium salt,

[21] a method for preventing or treating cancer, inflammation, inflammatory bowel disease, psoriasis, transplant rejection, amyotrophic lateral sclerosis, corticobasal degeneration, Down syndrome, Huntington's Disease, Parkinson's Disease,

29

postencephalic parkinsonism, progressive supranuclear palsy, Pick's Disease, Niemann-Pick's Disease, stroke, head trauma and other chronic neurodegenerative diseases, Bipolar Disease, affective disorders, depression, schizophrenia, cognitive disorders, hair loss, contraceptive medication, mild Cognitive Impairment, Age-Associated Memory Impairment, Age-Related Cognitive Decline, Cognitive Impairment No Dementia, mild cognitive decline, mild neurocognitive decline, Late-Life Forgetfulness, memory impairment, cognitive impairment, androgenetic alopecia, dementia related diseases, Alzheimer's Disease or conditions associated with kinases, which comprises administering an effective amount of the composition of the above-mentioned [1] to a mammalian species in need thereof, [22] a method of improving solubility in water of the compound of the formula (I) described in the above-mentioned [1], a salt thereof or a prodrug thereof, which comprises combining the compound of the formula (I), a salt thereof or a prodrug thereof with at least one cyclodextrin derivative, [23] a method of improving stability in water of the compound of the formula (I) described in the above-mentioned [1], a salt thereof or a prodrug thereof, which comprises combining the compound of the formula (I), a salt thereof or a prodrug thereof with at least one cyclodextrin derivative.

#### DEFINITIONS

Unless otherwise stated, the following terms used in the specification and claims shall have the following meanings for the purposes of this Application.

"Alicyclic" means a moiety comprising a non-aromatic ring structure. Alicyclic moieties may be saturated or partially unsaturated with one, two or more double or triple bonds. Alicyclic moieties may also optionally comprise heteroatoms such as nitrogen, oxygen and sulfur. The nitrogen atoms can be optionally quaternized or oxidized and the sulfur atoms can be optionally oxidized. Examples of alicyclic moieties include, but are not limited to moieties with C<sub>3-8</sub> rings such as

30

cyclopropyl, cyclohexane, cyclopentane, cyclopentene, cyclopentadiene, cyclohexene, cyclohexadiene, cycloheptane, cycloheptene, cycloheptadiene, cyclooctane, cyclooctene, and cyclooctadiene.

"Aliphatic" means a moiety characterized by a straight or branched chain arrangement of constituent carbon atoms and may be saturated or partially unsaturated with one, two or more double or triple bonds.

"Alkoxy" means an oxygen moiety having a further alkyl substituent. The alkoxy groups of the present invention can be optionally substituted.

"Alkyl" represented by itself means a straight or branched, saturated or unsaturated, aliphatic radical having a chain of carbon atoms, optionally with oxygen (See "oxaalkyl"), oxoalkyl (See "oxoalkyl"), sulfur (See "thioalkyl"), or nitrogen atoms (See "azaalkyl") between the carbon atoms. C<sub>x</sub> alkyl and C<sub>x-y</sub> alkyl are typically used where X and Y indicate the number of carbon atoms in the chain. For example, C<sub>1-6</sub> alkyl includes alkyls that have a chain of between 1 and 6 carbons (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, isobutyl, tert-butyl, vinyl, allyl, 1-propenyl, isopropenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-methylallyl, ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, and the like). Alkyl represented along with another radical (e.g., as in arylalkyl, heteroarylalkyl) means a straight or branched, saturated or unsaturated aliphatic divalent radical having the number of atoms indicated or when no atoms are indicated means a bond (e.g., (C<sub>6-10</sub>)aryl(C<sub>1-3</sub>)alkyl includes benzyl, phenethyl, 1-phenylethyl, 3-phenylpropyl, 2-thienylmethyl, 2-pyridinylmethyl and the like).

"Alkenyl" means a straight or branched, carbon chain that contains at least one carbon-carbon double bond. Examples of alkenyl include vinyl, allyl, isopropenyl, pentenyl, hexenyl,

31

heptenyl, 1-propenyl, 2-butenyl, 2-methyl-2-butenyl, and the like.

"Alkynyl" means a straight or branched, carbon chain that contains at least one carbon-carbon triple bond. Examples of alkynyl include ethynyl, propargyl, 3-methyl-1-pentynyl, 2-heptynyl and the like.

"Alkylene", unless indicated otherwise, means a straight or branched, saturated or unsaturated, aliphatic, divalent radical.  $C_x$  alkylene and  $C_{x-y}$  alkylene are typically used where X and Y indicate the number of carbon atoms in the chain. For example,  $C_{1-6}$  alkylene includes methylene ( $-CH_2-$ ), ethylene ( $-CH_2CH_2-$ ), trimethylene ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ), tetramethylene ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ), 2-butenylene ( $-CH_2CH=CHCH_2-$ ), 2-methyltetramethylene ( $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$ ), pentamethylene ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) and the like.

"Alkenylene" means a straight or branched, divalent carbon chain having one or more carbon-carbon double bonds. Examples of alkenylene include ethene-1,2-diyl, propene-1,3-diyl, methylene-1,1-diyl, and the like.

"Alkynylene" means a straight or branched, divalent carbon chain having one or more carbon-carbon triple bonds. Examples of alkynylene include ethyne-1,2-diyl, propyne-1,3-diyl, and the like.

"Alkylidene" means a straight or branched saturated or unsaturated, aliphatic radical connected to the parent molecule by a double bond.  $C_x$  alkylidene and  $C_{x-y}$  alkylidene are typically used where X and Y indicate the number of carbon atoms in the chain. For example,  $C_{1-6}$  alkylidene includes methylenidene ( $=CH_2$ ), ethylenidene ( $=CHCH_3$ ), isopropylidene ( $=C(CH_3)_2$ ), propylidene ( $=CHCH_2CH_3$ ), allylidene ( $=CH-CH=CH_2$ ), and the like.

"Amino" means a nitrogen moiety having two further substituents where, for example, a hydrogen or carbon atom is

attached to the nitrogen. For example, representative amino groups include  $\text{-NH}_2$ ,  $\text{-NHCH}_3$ ,  $\text{-N(CH}_3)_2$ ,  $\text{-NH(C}_{1-10}\text{)alkyl}$ ,  $\text{-N((C}_{1-10}\text{)alkyl)}_2$ ,  $\text{-NHaryl}$ ,  $\text{-NHheteroaryl}$ ,  $\text{-N(aryl)}_2$ ,  $\text{-N(heteroaryl)}_2$ , and the like. Optionally, the two substituents together with the nitrogen may also form a ring. Unless indicated otherwise, the compounds of the invention containing amino moieties may include protected derivatives thereof. Suitable protecting groups for amino moieties include acetyl, tert-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, and the like.

"Azaalkyl" means an alkyl, as defined above, except where one or more of the carbon atoms forming the alkyl chain are replaced with substituted or unsubstituted nitrogen atoms ( $\text{-N-}$ ). For example, a  $(\text{C}_{1-10})$ azaalkyl refers to a chain comprising between 1 and 10 carbons and one or more nitrogen atoms.

"Animal" includes humans, non-human mammals (e.g., dogs, cats, rabbits, cattle, horses, sheep, goats, swines, deer, and the like) and non-mammals (e.g., birds, and the like).

"Aromatic" means a moiety wherein the constituent atoms make up an unsaturated ring system, all atoms in the ring system are  $\text{sp}^2$  hybridized and the total number of pi electrons is equal to  $4n+2$ . An aromatic ring may be such that the ring atoms are only carbon atoms or may include carbon and non-carbon atoms (see "heteroaryl").

"Aryl" means a monocyclic or polycyclic ring assembly wherein each ring is aromatic or when fused with one or more rings forms an aromatic ring assembly. If one or more ring atoms is not carbon (e.g., N, S), the aryl is a heteroaryl.  $\text{C}_x$  aryl and  $\text{C}_{x-y}$  aryl are typically used where X and Y indicate the number of carbon atoms in the ring.

"Bicycloalkyl" means a saturated or partially unsaturated fused bicyclic or bridged polycyclic ring assembly.

"Bicycloaryl" means a bicyclic ring assembly wherein the rings are linked by a single bond or fused and at least one of

the rings comprising the assembly is aromatic.  $C_x$  bicycloaryl and  $C_{x-y}$  bicycloaryl are typically used where X and Y indicate the number of carbon atoms in the bicyclic ring assembly and directly attached to the ring.

"Bridging ring" as used herein refers to a ring that is bonded to another ring to form a compound having a bicyclic structure where two ring atoms that are common to both rings are not directly bound to each other. Non-exclusive examples of common compounds having a bridging ring include borneol, norbornane, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptane, and the like. One or both rings of the bicyclic system may also comprise heteroatoms.

"Carbamoyl" means the radical  $-C(O)NR_aR_b$  where  $R_a$  and  $R_b$  are each independently two further substituents and comprise a hydrogen or carbon atom is attached to the nitrogen.

"Carbocycle" means a ring consisting of carbon atoms.

"Carbocyclic ketone derivative" means a carbocyclic derivative wherein the ring contains a  $-CO-$  moiety.

"Carbonyl" means the radical  $-CO-$ . It is noted that the carbonyl radical may be further substituted with a variety of substituents to form different carbonyl groups including acids, acid halides, aldehydes, amides, esters, and ketones.

"Carboxy" means the radical  $-CO_2-$ . It is noted that compounds of the invention containing carboxy moieties may include protected derivatives thereof, i.e., where the oxygen is substituted with a protecting group. Suitable protecting groups for carboxy moieties include benzyl, *tert*-butyl, and the like.

"Cyano" means the radical  $-CN$ .

"Cycloalkyl" means a non-aromatic, saturated or partially unsaturated, monocyclic, fused bicyclic or bridged polycyclic ring assembly.  $C_x$  cycloalkyl and  $C_{x-y}$  cycloalkyl are typically used where X and Y indicate the number of carbon atoms in the

ring assembly. For example, C<sub>3-10</sub> cycloalkyl includes cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, 2,5-cyclohexadienyl, bicyclo[2.2.2]octyl, adamantan-1-yl, decahydronaphthyl, oxocyclohexyl, dioxocyclohexyl, thiocyclohexyl, 2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-yl, and the like.

"Cycloalkylene" means a divalent saturated or partially unsaturated, monocyclic or polycyclic ring assembly. C<sub>x</sub> cycloalkylene and C<sub>x-y</sub> cycloalkylene are typically used where X and Y indicate the number of carbon atoms in the ring assembly.

"Disease" specifically includes any unhealthy condition of an animal or part thereof and includes an unhealthy condition that may be caused by, or incident to, medical or veterinary therapy applied to that animal, i.e., the "side effects" of such therapy.

"Fused ring" as used herein refers to a ring that is bonded to another ring to form a compound having a bicyclic structure when the ring atoms that are common to both rings are directly bound to each other. Non-exclusive examples of common fused rings include decalin, naphthalene, anthracene, phenanthrene, indole, furan, benzofuran, quinoline, and the like. Compounds having fused ring systems may be saturated or partially unsaturated, carbocyclics, heterocyclics, aromatics, heteroaromatics, or the like.

"Halo" means fluoro, chloro, bromo or iodo.

"Halo-substituted alkyl", as an isolated group or part of a larger group, means "alkyl" substituted by one or more "halo" atoms, as such terms are defined above. Halo-substituted alkyl includes haloalkyl, dihaloalkyl, trihaloalkyl, perhaloalkyl and the like (e.g., halo-substituted (C<sub>1-3</sub>)alkyl includes chloromethyl, dichloromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, perfluoroethyl, 2,2,2-trifluoro-1,1-dichloroethyl, and the like).

35

"Heteroatom" refers to an atom that is not a carbon atom. Particular examples of heteroatoms include, but are not limited to nitrogen, oxygen, and sulfur.

"Heteroatom moiety" includes a moiety where the atom by which the moiety is attached is not a carbon. Examples of heteroatom moieties include  $-N=$ ,  $-NR_c-$ ,  $-N^+(O^-)=$ ,  $-O-$ ,  $-S-$  or  $-S(O)_2-$ , wherein  $R_c$  is further substituent.

"Heteroalkyl" means alkyl, as defined above, provided that one or more of the atoms within the alkyl chain is a heteroatom.

"Heterobicycloalkyl" means bicycloalkyl, as defined above, provided that one or more of the atoms within the ring is a heteroatom. For example hetero(C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl as used in this application includes, but is not limited to, 3-aza-bicyclo[4.1.0]hept-3-yl, 2-aza-bicyclo[3.1.0]hex-2-yl, 3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl, and the like.

"Heterocycloalkylene" means cycloalkylene, as defined above, provided that one or more of the ring member carbon atoms is replaced by a heteroatom.

"Heteroaryl" means a monocyclic or polycyclic aromatic group wherein at least one ring atom is a heteroatom and the remaining ring atoms are carbon. Monocyclic heteroaryl groups include, but are not limited to, cyclic aromatic groups having five or six ring atoms, wherein at least one ring atom is a heteroatom and the remaining ring atoms are carbon. The nitrogen atoms can be optionally quaternized and the sulfur atoms can be optionally oxidized. Heteroaryl groups of this invention include, but are not limited to, those derived from furan, imidazole, isothiazole, isoxazole, oxadiazole, oxazole, 1,2,3-oxadiazole, pyrazine, pyrazole, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrroline, thiazole, 1,3,4-thiadiazole, triazole and tetrazole. "Heteroaryl" also includes, but is not limited to, bicyclic or tricyclic rings, wherein the heteroaryl ring

is fused to one or two rings independently selected from the group consisting of an aryl ring, a cycloalkyl ring, a cycloalkenyl ring, and another monocyclic heteroaryl or heterocycloalkyl ring. These bicyclic or tricyclic heteroaryls include, but are not limited to, those derived from benzo[b]furan, benzo[b]thiophene, benzimidazole, imidazo[4,5-c]pyridine, quinazoline, thieno[2,3-c]pyridine, thieno[3,2-b]pyridine, thieno[2,3-b]pyridine, indolizine, imidazo[1,2-a]pyridine, quinoline, isoquinoline, phthalazine, quinoxaline, naphthyridine, quinolizine, indole, isoindole, indazole, indoline, benzoxazole, benzopyrazole, benzothiazole, imidazo[1,5-a]pyridine, pyrazolo[1,5-a]pyridine, imidazo[1,2-a]pyrimidine, imidazo[1,2-c]pyrimidine, imidazo[1,5-a]pyrimidine, imidazo[1,5-c]pyrimidine, pyrrolo[2,3-b]pyridine, pyrrolo[2,3-c]pyridine, pyrrolo[3,2-c]pyridine, pyrrolo[3,2-b]pyridine, pyrrolo[2,3-d]pyrimidine, pyrrolo[3,2-d]pyrimidine, pyrrolo[2,3-b]pyrazine, pyrazolo[1,5-a]pyridine, pyrrolo[1,2-b]pyridazine, pyrrolo[1,2-c]pyrimidine, pyrrolo[1,2-a]pyrimidine, pyrrolo[1,2-a]pyrazine, triazo[1,5-a]pyridine, pteridine, purine, carbazole, acridine, phenazine, phenothiazene, phenoxazine, 1,2-dihydropyrrolo[3,2,1-hi]indole, indolizine, pyrido[1,2-a]indole and 2(1H)-pyridinone. The bicyclic or tricyclic heteroaryl rings can be attached to the parent molecule through either the heteroaryl group itself or the aryl, cycloalkyl, cycloalkenyl or heterocycloalkyl group to which it is fused. The heteroaryl groups of this invention can be substituted or unsubstituted.

"Heterobicycloaryl" means bicycloaryl, as defined above, provided that one or more of the atoms within the ring is a heteroatom. For example, hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl as used in this application includes, but is not limited to, 2-amino-4-oxo-3,4-dihydropteridin-6-yl, tetrahydroisoquinoliny, and the like.

37

"Heterocycloalkyl" means cycloalkyl, as defined above, provided that one or more of the atoms forming the ring is a heteroatom selected, independently from N, O, or S. Non-exclusive examples of heterocycloalkyl include piperidyl, 4-morpholyl, 4-piperazinyl, pyrrolidinyl, perhydropyrroliziny, 1,4-diazaperhydroepinyl, 1,3-dioxanyl, 1,4-dioxanyl, tetrazolyl and the like.

"Hydroxy" means the radical -OH.

"IC<sub>50</sub>" means the molar concentration of an inhibitor that produces 50% inhibition of the target enzyme.

"Iminoketone derivative" means a derivative comprising the moiety -C(NR<sub>d</sub>)-, wherein R<sub>d</sub> is further substituent and comprises a hydrogen or carbon atom attached to the nitrogen.

"Isomers" mean any compound having an identical molecular formulae but differing in the nature or sequence of bonding of their atoms or in the arrangement of their atoms in space. Isomers that differ in the arrangement of their atoms in space are termed "stereoisomers". Stereoisomers that are not mirror images of one another are termed "diastereomers" and stereoisomers that are nonsuperimposable mirror images are termed "enantiomers" or sometimes "optical isomers". A carbon atom bonded to four nonidentical substituents is termed a "chiral center". A compound with one chiral center has two enantiomeric forms of opposite chirality. A mixture of the two enantiomeric forms is termed a "racemic mixture". A compound that has more than one chiral center has 2<sup>n-1</sup> enantiomeric pairs, where n is the number of chiral centers. Compounds with more than one chiral center may exist as either an individual diastereomer or as a mixture of diastereomers, termed a "diastereomeric mixture". When one chiral center is present, a stereoisomer may be characterized by the absolute configuration of the chiral center. Absolute configuration refers to the arrangement in space of the substituents

attached to the chiral center. Enantiomers are characterized by the absolute configuration of their chiral centers and described by the *R*- and *S*-sequencing rules of Cahn, Ingold and Prelog. Conventions for stereochemical nomenclature, methods for the determination of stereochemistry and the separation of stereoisomers are well known in the art (e.g., see "Advanced Organic Chemistry", 4th edition, March, Jerry, John Wiley & Sons, New York, 1992).

"Nitro" means the radical -NO<sub>2</sub>.

"Oxaalkyl" means an alkyl, as defined above, except where one or more of the carbon atoms forming the alkyl chain are replaced with oxygen atoms (-O-). For example, a (C<sub>1-10</sub>)oxaalkyl refers to a chain comprising between 1 and 10 carbons and one or more oxygen atoms.

"Oxoalkyl" means an alkyl, further substituted with a carbonyl group. In particular, "oxoalkyl" refers to an alkyl, as defined above, wherein one or more of the carbon atoms forming the alkyl chain is substituted with an oxo group (=O). The carbonyl group may be an aldehyde, ketone, ester, amide, acid or acid chloride. For example, a (C<sub>2-10</sub>)oxoalkyl refers to a chain comprising between 2 and 10 carbon atoms wherein one or more of the carbon atoms is substituted with an oxo group to form a carbonyl.

"Oxy" means the radical -O-. It is noted that the oxy radical may be further substituted with a variety of substituents to form different oxy groups including hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy or carbonyloxy.

"Pharmaceutically acceptable" means that which is useful in preparing a pharmaceutical composition that is generally safe, non-toxic and neither biologically nor otherwise undesirable and includes that which is acceptable for veterinary use as well as human pharmaceutical use.

"Pharmaceutically acceptable salts" means salts of compounds of the present invention which are pharmaceutically acceptable, as defined above, and which possess the desired pharmacological activity. Such salts include acid addition salts formed with inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, and the like; or with organic acids such as acetic acid, propionic acid, hexanoic acid, heptanoic acid, cyclopentanepropionic acid, glycolic acid, pyruvic acid, lactic acid, malonic acid, succinic acid, malic acid, maleic acid, fumaric acid, tartaric acid, citric acid, benzoic acid, o-(4-hydroxybenzoyl)benzoic acid, cinnamic acid, mandelic acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, 1,2-ethanedisulfonic acid, 2-hydroxyethanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, p-chlorobenzenesulfonic acid, 2-naphthalenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, camphorsulfonic acid, 4-methylbicyclo[2.2.2]oct-2-ene-1-carboxylic acid, glucoheptonic acid, 4,4'-methylenebis(3-hydroxy-2-ene-1-carboxylic acid), 3-phenylpropionic acid, trimethylacetic acid, tertiary butylacetic acid, lauryl sulfuric acid, gluconic acid, glutamic acid, hydroxynaphthoic acid, salicylic acid, stearic acid, muconic acid and the like.

Pharmaceutically acceptable salts also include base addition salts which may be formed when acidic protons present are capable of reacting with inorganic or organic bases. Acceptable inorganic bases include sodium hydroxide, sodium carbonate, potassium hydroxide, aluminum hydroxide and calcium hydroxide. Acceptable organic bases include ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, tromethamine, N-methylglucamine and the like.

"Prodrug" means a compound that is convertible *in vivo* metabolically into a compound represented by the formula (I) (hereinafter also to be abbreviated as compound (I)) to be

40

used for the present invention. The prodrug itself may or may not also have kinase inhibitory activity. For example, a compound comprising a hydroxy group may be administered as an ester that is converted by hydrolysis *in vivo* to the hydroxy compound. Suitable esters that may be converted *in vivo* into hydroxy compounds include acetates, citrates, lactates, tartrates, malonates, oxalates, salicylates, propionates, succinates, fumarates, maleates, methylene-bis-b-hydroxynaphthoates, gentisates, isethionates, di-*p*-toluoyltartrates, methanesulfonates, ethanesulfonates, benzenesulfonates, *p*-toluenesulfonates, cyclohexylsulfamates, quinates, esters of amino acids, and the like. Similarly, a compound comprising an amine group may be administered as an amide that is converted by hydrolysis *in vivo* to the amine compound.

"Protected derivatives" means derivatives of a compound (I) in which a reactive site or sites are blocked with protecting groups. Protected derivatives are useful in the preparation of inhibitors or in themselves may be active as inhibitors. A comprehensive list of suitable protecting groups can be found in T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

"Ring" means a carbocyclic or a heterocyclic system.

"Substituted or unsubstituted" means that a given moiety may consist of only hydrogen substituents through available valencies (unsubstituted) or may further comprise one or more non-hydrogen substituents through available valencies (substituted) that are not otherwise specified by the name of the given moiety. For example, isopropyl is an example of an ethylene moiety that is substituted by  $-\text{CH}_3$ . In general, a non-hydrogen substituent may be any substituent that may be bound to an atom of the given moiety that is specified to be substituted. Examples of substituents include, but are not

41

limited to, aldehyde, alicyclic, aliphatic, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, alkylene, alkylidene, amide, amino, aminoalkyl, aromatic, aryl, bicycloalkyl, bicycloaryl, carbamoyl, carbocyclyl, carboxyl, carbonyl group, cycloalkyl, cycloalkylene, ester, halo, heterobicycloalkyl, heterocycloalkylene, heteroaryl, heterobicycloaryl, heterocycloalkyl, oxo, hydroxy, iminoketone, ketone, nitro, oxaalkyl and oxoalkyl moieties, each of which may optionally also be substituted or unsubstituted. In one particular embodiment, examples of substituents include, but are not limited to, hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, carbonyloxy, (C<sub>1-10</sub>)alkoxy, (C<sub>4-12</sub>)aryloxy, hetero(C<sub>1-10</sub>)aryloxy, carbonyl, oxycarbonyl, aminocarbonyl, amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, hydroxy(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, (C<sub>1-10</sub>)azaalkyl, imino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, hetero(C<sub>1-10</sub>)aryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, (C<sub>4-12</sub>)aryl, hetero(C<sub>1-10</sub>)aryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl. In addition, the substituent is itself optionally substituted by a further substituent. In one particular embodiment, examples of the further substituent include, but are not limited to, hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, carbonyloxy, (C<sub>1-10</sub>)alkoxy, (C<sub>4-12</sub>)aryloxy, hetero(C<sub>1-10</sub>)aryloxy, carbonyl, oxycarbonyl, aminocarbonyl, amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, hydroxy(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, (C<sub>1-10</sub>)azaalkyl, imino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl,

42

hetero(C<sub>1-10</sub>)aryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, (C<sub>4-12</sub>)aryl, hetero(C<sub>1-10</sub>)aryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl.

"Sulfinyl" means the radical -SO-. It is noted that the sulfinyl radical may be further substituted with a variety of substituents to form different sulfinyl groups including sulfinic acids, sulfinamides, sulfinyl esters and sulfoxides.

"Sulfonyl" means the radical -SO<sub>2</sub>-. It is noted that the sulfonyl radical may be further substituted with a variety of substituents to form different sulfonyl groups including sulfonic acids, sulfonamides, sulfonate esters and sulfones.

"Therapeutically effective amount" means that amount which, when administered to an animal for treating a disease, is sufficient to effect such treatment for the disease.

"Thioalkyl" means an alkyl, as defined above, except where one or more of the carbon atoms forming the alkyl chain are replaced with sulfur atoms (-S-). For example, a (C<sub>1-10</sub>) thioalkyl refers to a chain comprising between 1 and 10 carbons and one or more sulfur atoms.

"Thiocarbonyl" means the radical -CS-. It is noted that the thiocarbonyl radical may be further substituted with a variety of substituents to form different thiocarbonyl groups including thioacids, thioamides, thioesters and thioketones.

"Treatment" or "treating" means any administration of a compound (I) to be used for the present invention and includes:

- (1) preventing a disease from occurring in an animal which may be predisposed to the disease but does not yet experience or display the pathology or symptomatology of the disease,
- (2) inhibiting a disease in an animal that is experiencing or displaying the pathology or symptomatology of the disease (i.e., arresting further development of the pathology and/or

43

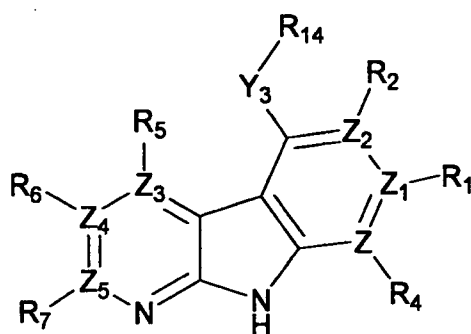
symptomatology), and

(3) ameliorating a disease in an animal that is experiencing or displaying the pathology or symptomatology of the disease (*i.e.*, reversing the pathology and/or symptomatology).

It is noted in regard to all of the definitions provided herein that the definitions should be interpreted as being open ended in the sense that further substituents beyond those specified may be included. Hence, a C<sub>1</sub> alkyl indicates that there is one carbon atom but does not indicate what are the substituents on the carbon atom. Hence, a C<sub>1</sub> alkyl comprises methyl (*i.e.*, -CH<sub>3</sub>) as well as -CR<sub>e</sub>R<sub>f</sub>R<sub>g</sub> where R<sub>e</sub>, R<sub>f</sub> and R<sub>g</sub> may each independently be hydrogen or any other substituent where the atom attached to the carbon is a heteroatom or cyano. That is, for example, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH and CH<sub>2</sub>CN are all included in C<sub>1</sub> alkyls.

#### Compound (I)

The pharmaceutical composition of the present invention comprises a compound represented by the formula (I) (compound (I)):



wherein

Z, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> and Z<sub>5</sub> are each independently selected from the group consisting of C and N;

R<sub>1</sub> is -Y<sub>1</sub>-R<sub>12</sub>, or R<sub>1</sub> is absent when Z<sub>1</sub> is N;

R<sub>2</sub> is -Y<sub>2</sub>-R<sub>13</sub>, or R<sub>2</sub> is absent when Z<sub>2</sub> is N, or R<sub>1</sub> and

R<sub>2</sub> are taken together to form a substituted or unsubstituted ring;

Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> and Y<sub>3</sub> are each independently absent or a linker providing 1 or 2 atom separation between R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub> or R<sub>14</sub> and the ring to which Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> or Y<sub>3</sub> is attached, wherein the atoms of the linker providing the separation are selected from the group consisting of carbon, oxygen, nitrogen and sulfur;

R<sub>4</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, carbonyloxy, alkoxy, carbonyl, amino, (C<sub>1-5</sub>)alkylamino, (C<sub>1-5</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-5</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-6</sub>)cycloalkyl and hetero(C<sub>3-6</sub>)cycloalkyl, each substituted or unsubstituted, with the proviso that R<sub>4</sub> is absent when the atom to which it is bound is N;

R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> are each independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, aryl, heteroaryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted, with the proviso that each of R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> is absent when the atom to which it is bound is N;

R<sub>7</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, halo, hydroxy, alkoxy, amino and (C<sub>1-5</sub>)alkyl, each substituted or unsubstituted, with the proviso that R<sub>7</sub> is absent when the atom to which it is bound is N;

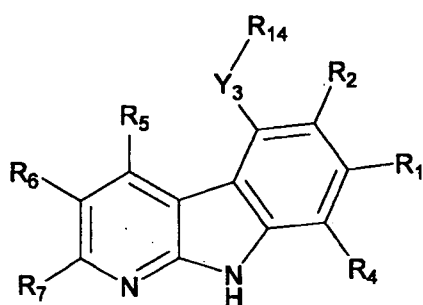
45

R<sub>12</sub> and R<sub>13</sub> are each independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, aryl, heteroaryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted, or R<sub>12</sub> and R<sub>13</sub> are taken together to form a substituted or unsubstituted ring; and

R<sub>14</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, aryl, heteroaryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted.

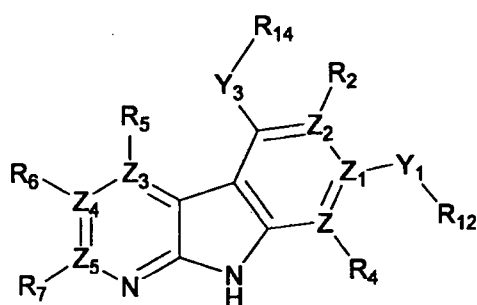
In the above formula, (a) -Y<sub>3</sub>-R<sub>14</sub> is not H when Z, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> and Z<sub>5</sub> are all C; R<sub>5</sub> is a substituted amino group; and R<sub>2</sub> is methoxy or R<sub>7</sub> is methyl or amino; and (b) R<sub>14</sub> is not 3-chlorophenyl when R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> and R<sub>7</sub> are each H; Z and Z<sub>2</sub> are each N; R<sub>2</sub> and R<sub>4</sub> are absent; Z<sub>1</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> and Z<sub>5</sub> are all C; and Y<sub>3</sub> is NH.

In one embodiment, the compound (I) to be used for the present invention is represented by the formula (Ia):



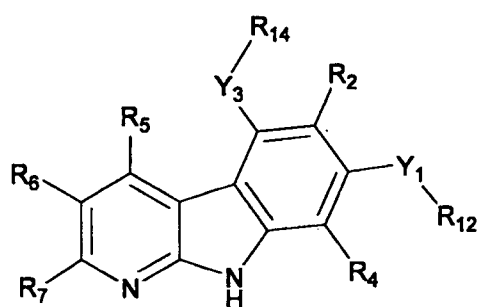
wherein each symbol is as defined above.

In another embodiment, the compound (I) to be used for the present invention is represented by the formula (Ib):



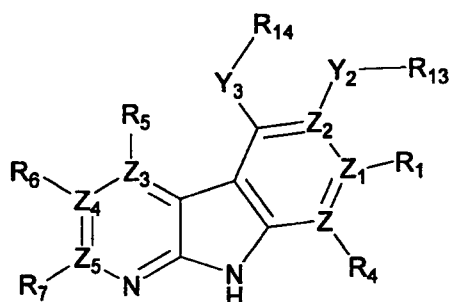
wherein each symbol is as defined above.

In still another embodiment, the compound (I) to be used for the present invention is represented by the formula (Ic):



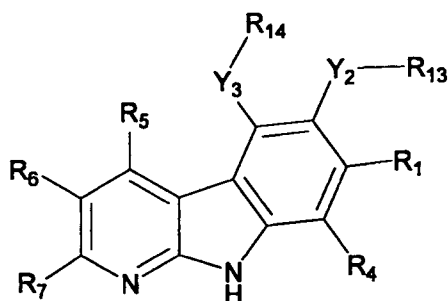
wherein each symbol is as defined above.

In yet another embodiment, the compound (I) to be used for the present invention is represented by the formula (Id):



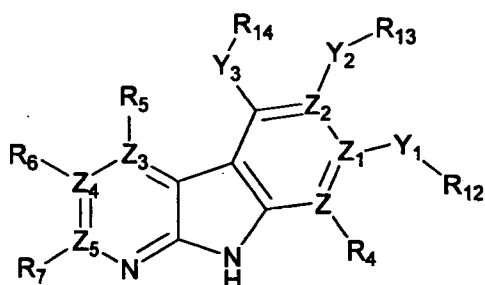
wherein each symbol is as defined above.

In a further embodiment, the compound (I) to be used for the present invention is represented by the formula (Ie):



wherein each symbol is as defined above.

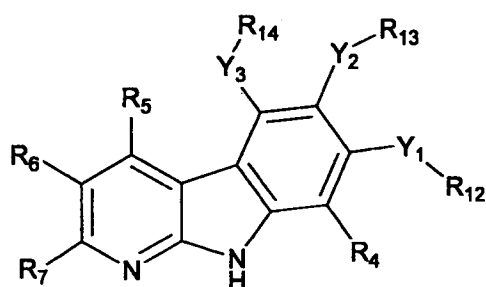
In a still further embodiment, the compound (I) to be used for the present invention is represented by the formula (If):



wherein each symbol is as defined above.

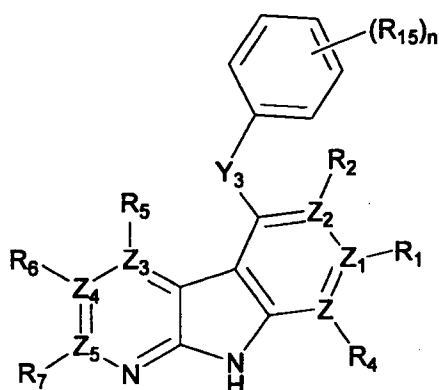
In one variation of the above embodiment, -Y<sub>1</sub>-R<sub>12</sub> is absent when Z<sub>1</sub> is N and -Y<sub>2</sub>-R<sub>13</sub> is absent when Z<sub>2</sub> is N.

In another embodiment, the compound (I) to be used for the present invention is represented by the formula (Ig):



wherein each symbol is as defined above.

In still another embodiment, the compound (I) to be used for the present invention is represented by the formula (Ih):



wherein

$n$  is selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, 4 and 5;

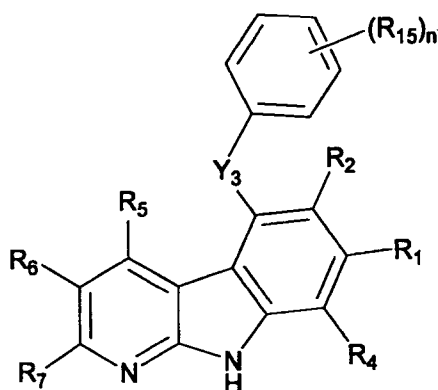
each  $R_{15}$  is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, amino,  $(C_{1-10})$ alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl,  $(C_{1-10})$ alkyl, halo $(C_{1-10})$ alkyl, carbonyl $(C_{1-3})$ alkyl, thiocarbonyl $(C_{1-3})$ alkyl, sulfonyl $(C_{1-3})$ alkyl, sulfinyl $(C_{1-3})$ alkyl, amino $(C_{1-10})$ alkyl, imino $(C_{1-3})$ alkyl,  $(C_{3-12})$ cycloalkyl $(C_{1-5})$ alkyl, hetero $(C_{3-12})$ cycloalkyl $(C_{1-5})$ alkyl, aryl $(C_{1-10})$ alkyl, heteroaryl $(C_{1-5})$ alkyl,  $(C_{9-12})$ bicycloaryl $(C_{1-5})$ alkyl, hetero $(C_{8-12})$ bicycloaryl $(C_{1-5})$ alkyl,  $(C_{3-12})$ cycloalkyl, hetero $(C_{3-12})$ cycloalkyl,  $(C_{9-12})$ bicycloalkyl, hetero $(C_{3-12})$ bicycloalkyl, aryl, heteroaryl,  $(C_{9-12})$ bicycloaryl and hetero $(C_{4-12})$ bicycloaryl,

49

each substituted or unsubstituted, or any two  $R_{15}$  are taken together to form a substituted or unsubstituted ring; and other symbols are as defined above.

In one variation of the above embodiment,  $R_{15}$  is not 3-chloro when  $n$  is 1;  $R_1$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  and  $R_7$  are each H;  $Z$  and  $Z_2$  are each N;  $R_2$  and  $R_4$  are absent;  $Z_1$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$  and  $Z_5$  are all C; and  $Y_3$  is NH.

In yet another embodiment, the compound (I) to be used for the present invention is represented by the formula (Ii):



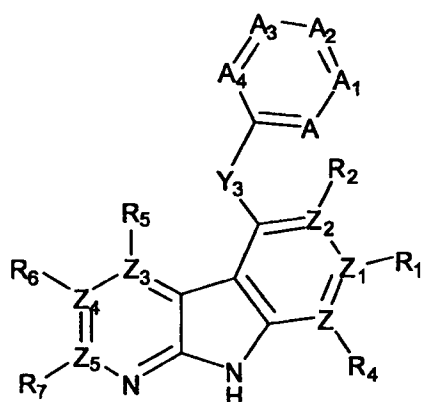
wherein

$n$  is selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, 4 and 5;

each  $R_{15}$  is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, amino,  $(C_{1-10})$ alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl,  $(C_{1-10})$ alkyl, halo $(C_{1-10})$ alkyl, carbonyl $(C_{1-3})$ alkyl, thiocarbonyl $(C_{1-3})$ alkyl, sulfonyl $(C_{1-3})$ alkyl, sulfinyl $(C_{1-3})$ alkyl, amino $(C_{1-10})$ alkyl, imino $(C_{1-3})$ alkyl,  $(C_{3-12})$ cycloalkyl $(C_{1-5})$ alkyl, hetero $(C_{3-12})$ cycloalkyl $(C_{1-5})$ alkyl, aryl $(C_{1-10})$ alkyl, heteroaryl $(C_{1-5})$ alkyl,  $(C_{9-12})$ bicycloaryl $(C_{1-5})$ alkyl, hetero $(C_{8-12})$ bicycloaryl $(C_{1-5})$ alkyl,  $(C_{3-12})$ cycloalkyl, hetero $(C_{3-12})$ cycloalkyl,  $(C_{9-12})$ bicycloalkyl, hetero $(C_{3-12})$ bicycloalkyl, aryl, heteroaryl,  $(C_{9-12})$ bicycloaryl and hetero $(C_{4-12})$ bicycloaryl, each substituted or unsubstituted, or any two  $R_{15}$  are taken together to form a substituted or unsubstituted

ring; and other symbols are as defined above.

In a further embodiment, the compound (I) to be used for the present invention is represented by the formula (Ij):



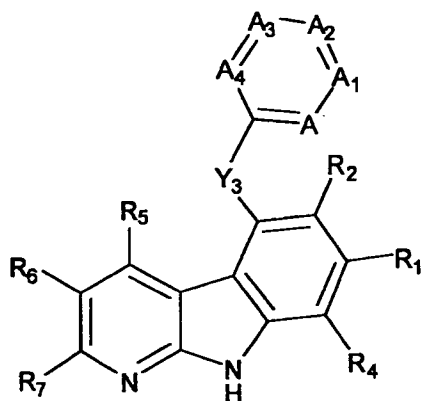
wherein

A, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> and A<sub>4</sub> are each independently selected from the group consisting of CR<sub>25</sub> and N;

each R<sub>25</sub> is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, aryl, heteroaryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted, or any two R<sub>25</sub> are taken together to form a substituted or unsubstituted ring; and other symbols are as defined above.

In one variation of the above embodiment, A<sub>1</sub> is not CCl when A, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> and A<sub>4</sub> are each CH; R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> and R<sub>7</sub> are each H; Z and Z<sub>2</sub> are each N; R<sub>2</sub> and R<sub>4</sub> are absent; Z<sub>1</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> and Z<sub>5</sub> are all C; and Y<sub>3</sub> is NH.

In still a further embodiment, the compound (I) to be used for the present invention is represented by the formula (Ik):

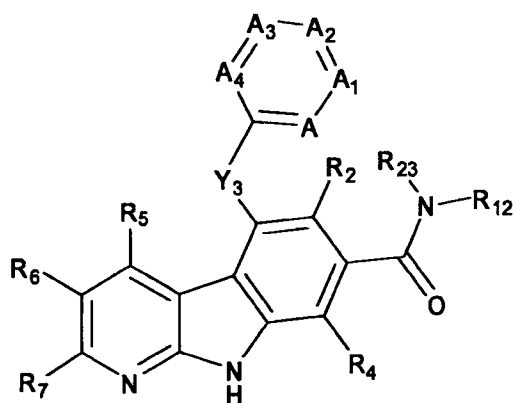


wherein

A, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> and A<sub>4</sub> are each independently selected from the group consisting of CR<sub>25</sub> and N; and

each R<sub>25</sub> is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, aryl, heteroaryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted, or any two R<sub>25</sub> are taken together to form a substituted or unsubstituted ring; and other symbols are as defined above.

In yet a further embodiment, the compound (I) to be used for the present invention is represented by the formula (Il):



wherein

A, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> and A<sub>4</sub> are each independently selected from the group consisting of CR<sub>25</sub> and N;

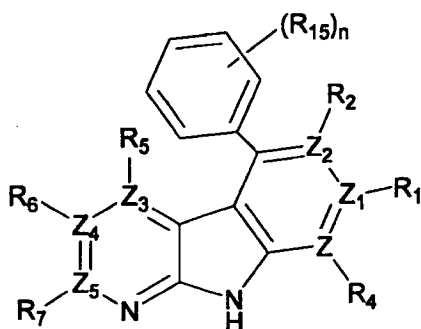
R<sub>23</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, carbonyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, aryl and heteroaryl, each substituted or unsubstituted, or R<sub>23</sub> and R<sub>12</sub> are taken together to form a substituted or unsubstituted ring;

each R<sub>25</sub> is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, aryl, heteroaryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted, or any two R<sub>25</sub> are taken together to form a substituted or unsubstituted

53

ring; and other symbols are as defined above.

In another embodiment, the compound (I) to be used for the present invention is represented by the formula (Im):

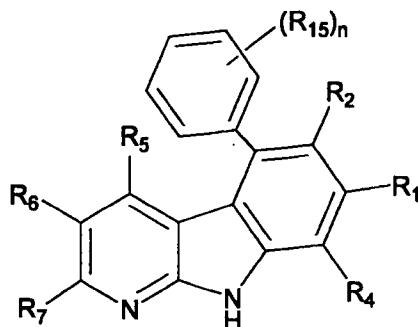


wherein

$n$  is selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, 4 and 5;

each  $R_{15}$  is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, amino,  $(C_{1-10})$ alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl,  $(C_{1-10})$ alkyl, halo $(C_{1-10})$ alkyl, carbonyl $(C_{1-3})$ alkyl, thiocarbonyl $(C_{1-3})$ alkyl, sulfonyl $(C_{1-3})$ alkyl, sulfinyl $(C_{1-3})$ alkyl, amino $(C_{1-10})$ alkyl, imino $(C_{1-3})$ alkyl,  $(C_{3-12})$ cycloalkyl $(C_{1-5})$ alkyl, hetero $(C_{3-12})$ cycloalkyl $(C_{1-5})$ alkyl, aryl $(C_{1-10})$ alkyl, heteroaryl $(C_{1-5})$ alkyl,  $(C_{9-12})$ bicycloaryl $(C_{1-5})$ alkyl, hetero $(C_{8-12})$ bicycloaryl $(C_{1-5})$ alkyl,  $(C_{3-12})$ cycloalkyl, hetero $(C_{3-12})$ cycloalkyl,  $(C_{9-12})$ bicycloalkyl, hetero $(C_{3-12})$ bicycloalkyl, aryl, heteroaryl,  $(C_{9-12})$ bicycloaryl and hetero $(C_{4-12})$ bicycloaryl, each substituted or unsubstituted, or any two  $R_{15}$  are taken together to form a substituted or unsubstituted ring; and other symbols are as defined above.

In still another embodiment, the compound (I) to be used for the present invention is represented by the formula (In):

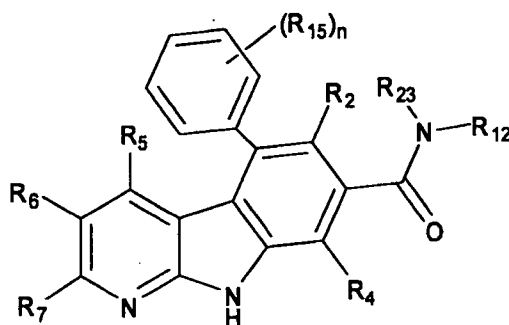


wherein

$n$  is selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, 4 and 5;

each  $R_{15}$  is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, amino,  $(C_{1-10})$ alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl,  $(C_{1-10})$ alkyl, halo $(C_{1-10})$ alkyl, carbonyl $(C_{1-3})$ alkyl, thiocarbonyl $(C_{1-3})$ alkyl, sulfonyl $(C_{1-3})$ alkyl, sulfinyl $(C_{1-3})$ alkyl, amino $(C_{1-10})$ alkyl, imino $(C_{1-3})$ alkyl,  $(C_{3-12})$ cycloalkyl $(C_{1-5})$ alkyl, hetero $(C_{3-12})$ cycloalkyl $(C_{1-5})$ alkyl, aryl $(C_{1-10})$ alkyl, heteroaryl $(C_{1-5})$ alkyl,  $(C_{9-12})$ bicycloaryl $(C_{1-5})$ alkyl, hetero $(C_{8-12})$ bicycloaryl $(C_{1-5})$ alkyl,  $(C_{3-12})$ cycloalkyl, hetero $(C_{3-12})$ cycloalkyl,  $(C_{9-12})$ bicycloalkyl, hetero $(C_{3-12})$ bicycloalkyl, aryl, heteroaryl,  $(C_{9-12})$ bicycloaryl and hetero $(C_{4-12})$ bicycloaryl, each substituted or unsubstituted, or any two  $R_{15}$  are taken together to form a substituted or unsubstituted ring; and other symbols are as defined above.

In yet another embodiment, the compound (I) to be used for the present invention is represented by the formula (Io):



wherein

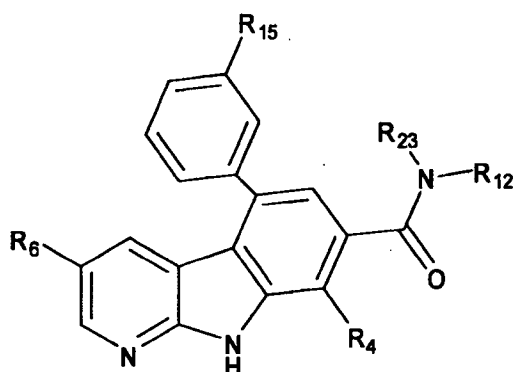
SS

n is selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, 4 and 5;

each R<sub>15</sub> is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, aryl, heteroaryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted, or any two R<sub>15</sub> are taken together to form a substituted or unsubstituted ring;

R<sub>23</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, carbonyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, aryl and heteroaryl, each substituted or unsubstituted, or R<sub>23</sub> and R<sub>12</sub> are taken together to form a substituted or unsubstituted ring; and other symbols are as defined above.

In a further embodiment, the compound (I) to be used for the present invention is represented by the formula (Ip):

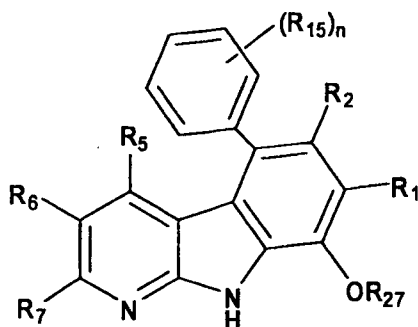


wherein

$R_{15}$  is selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, amino,  $(C_{1-10})$ alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl,  $(C_{1-10})$ alkyl, halo $(C_{1-10})$ alkyl, carbonyl $(C_{1-3})$ alkyl, thiocarbonyl $(C_{1-3})$ alkyl, sulfonyl $(C_{1-3})$ alkyl, sulfinyl $(C_{1-3})$ alkyl, amino $(C_{1-10})$ alkyl, imino $(C_{1-3})$ alkyl,  $(C_{3-12})$ cycloalkyl $(C_{1-5})$ alkyl, hetero $(C_{3-12})$ cycloalkyl $(C_{1-5})$ alkyl, aryl $(C_{1-10})$ alkyl, heteroaryl $(C_{1-5})$ alkyl,  $(C_{9-12})$ bicycloaryl $(C_{1-5})$ alkyl, hetero $(C_{8-12})$ bicycloaryl $(C_{1-5})$ alkyl,  $(C_{3-12})$ cycloalkyl, hetero $(C_{3-12})$ cycloalkyl,  $(C_{9-12})$ bicycloalkyl, hetero $(C_{3-12})$ bicycloalkyl, aryl, heteroaryl,  $(C_{9-12})$ bicycloaryl and hetero $(C_{4-12})$ bicycloaryl, each substituted or unsubstituted;

$R_{23}$  is selected from the group consisting of hydrogen, carbonyl,  $(C_{1-10})$ alkyl, halo $(C_{1-10})$ alkyl, carbonyl $(C_{1-3})$ alkyl, thiocarbonyl $(C_{1-3})$ alkyl, sulfonyl $(C_{1-3})$ alkyl, sulfinyl $(C_{1-3})$ alkyl, amino $(C_{1-10})$ alkyl, imino $(C_{1-3})$ alkyl,  $(C_{3-12})$ cycloalkyl $(C_{1-5})$ alkyl, hetero $(C_{3-12})$ cycloalkyl $(C_{1-5})$ alkyl, aryl $(C_{1-10})$ alkyl, heteroaryl $(C_{1-5})$ alkyl,  $(C_{3-12})$ cycloalkyl, hetero $(C_{3-12})$ cycloalkyl, aryl and heteroaryl, each substituted or unsubstituted, or  $R_{23}$  and  $R_{12}$  are taken together to form a substituted or unsubstituted ring; and other symbols are as defined above.

In still a further embodiment, the compound (I) to be used for the present invention is represented by the formula (Iq):



wherein

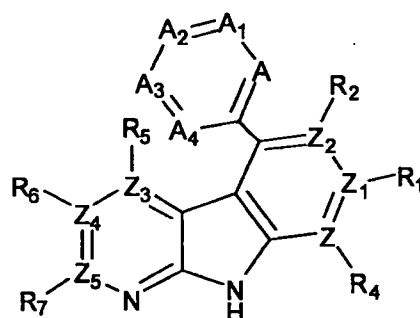
n is selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, 4 and 5;

each  $R_{15}$  is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, amino,  $(C_{1-10})$ alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl,  $(C_{1-10})$ alkyl, halo $(C_{1-10})$ alkyl, carbonyl $(C_{1-3})$ alkyl, thiocarbonyl $(C_{1-3})$ alkyl, sulfonyl $(C_{1-3})$ alkyl, sulfinyl $(C_{1-3})$ alkyl, amino $(C_{1-10})$ alkyl, imino $(C_{1-3})$ alkyl,  $(C_{3-12})$ cycloalkyl $(C_{1-5})$ alkyl, hetero $(C_{3-12})$ cycloalkyl $(C_{1-5})$ alkyl, aryl $(C_{1-10})$ alkyl, heteroaryl $(C_{1-5})$ alkyl,  $(C_{9-12})$ bicycloaryl $(C_{1-5})$ alkyl, hetero $(C_{8-12})$ bicycloaryl $(C_{1-5})$ alkyl,  $(C_{3-12})$ cycloalkyl, hetero $(C_{3-12})$ cycloalkyl,  $(C_{9-12})$ bicycloalkyl, hetero $(C_{3-12})$ bicycloalkyl, aryl, heteroaryl,  $(C_{9-12})$ bicycloaryl and hetero $(C_{4-12})$ bicycloaryl, each substituted or unsubstituted, or any two  $R_{15}$  are taken together to form a substituted or unsubstituted ring;

R<sub>27</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, carbonyloxy, (C<sub>1-10</sub>)alkoxy, (C<sub>4-12</sub>)aryloxy, hetero(C<sub>1-10</sub>)aryloxy, carbonyl, oxycarbonyl, aminocarbonyl, amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, hydroxy(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, (C<sub>1-10</sub>)azaalkyl, (C<sub>1-10</sub>)oxaalkyl, (C<sub>1-10</sub>)oxoalkyl, imino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, hetero(C<sub>1-</sub>

10) aryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>1-10</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, (C<sub>4-12</sub>)aryl, hetero(C<sub>1-10</sub>)aryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted; and other symbols are as defined above.

In yet a further embodiment, the compound (I) to be used for the present invention is represented by the formula (Ir):



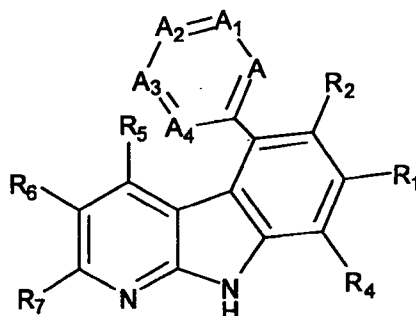
wherein

A, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> and A<sub>4</sub> are each independently selected from the group consisting of CR<sub>25</sub> and N;

each R<sub>25</sub> is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, aryl, heteroaryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted, or any two R<sub>25</sub> are taken together to form a substituted or unsubstituted ring; and other symbols are as defined above.

39

In another embodiment, the compound (I) to be used for the present invention is represented by the formula (Is):

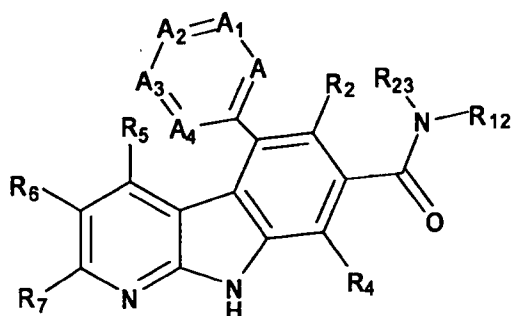


wherein

A, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> and A<sub>4</sub> are each independently selected from the group consisting of CR<sub>25</sub> and N;

each R<sub>25</sub> is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, aryl, heteroaryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted, or any two R<sub>25</sub> are taken together to form a substituted or unsubstituted ring; and other symbols are as defined above.

In still another embodiment, the compound (I) to be used for the present invention is represented by the formula (It):

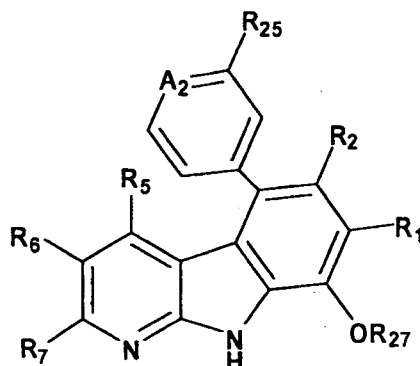


wherein

A, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> and A<sub>4</sub> are each independently selected from the group consisting of CR<sub>25</sub> and N;

R<sub>23</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, carbonyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, aryl and heteroaryl, each substituted or unsubstituted, or R<sub>23</sub> and R<sub>12</sub> are taken together to form a substituted or unsubstituted ring; each R<sub>25</sub> is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, aryl, heteroaryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted, or any two R<sub>25</sub> are taken together to form a substituted or unsubstituted ring; and other symbols are as defined above.

In yet another embodiment, the compound (I) to be used for the present invention is represented by the formula (Iu):



wherein

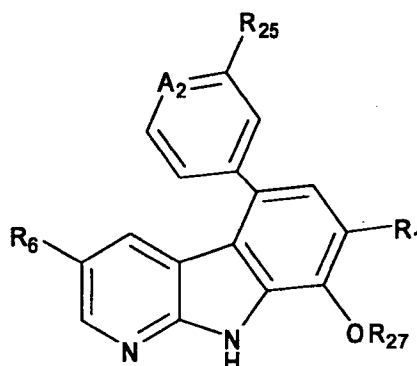
A<sub>2</sub> is selected from the group consisting of CR<sub>25</sub> and N;

each R<sub>25</sub> is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, aryl, heteroaryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted, or any two R<sub>25</sub> are taken together to form a substituted or unsubstituted ring;

R<sub>27</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, carbonyloxy, (C<sub>1-10</sub>)alkoxy, (C<sub>4-12</sub>)aryloxy, hetero(C<sub>1-10</sub>)aryloxy, carbonyl, oxycarbonyl, aminocarbonyl, amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, hydroxy(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-</sub>

<sub>10</sub>)alkyl, (C<sub>1-10</sub>)azaalkyl, (C<sub>1-10</sub>)oxaalkyl, (C<sub>1-10</sub>)oxoalkyl, imino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, hetero(C<sub>1-10</sub>)aryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>1-10</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, (C<sub>4-12</sub>)aryl, hetero(C<sub>1-10</sub>)aryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted; and other symbols are as defined above.

In a further embodiment, the compound (I) to be used for the present invention is represented by the formula (Iv):



wherein

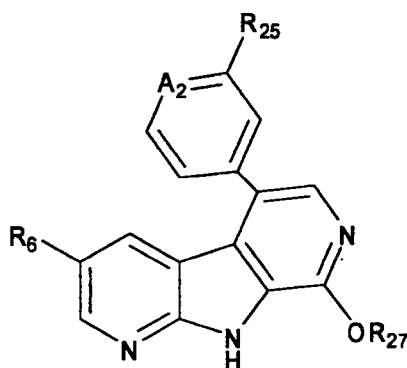
A<sub>2</sub> is selected from the group consisting of CR<sub>25</sub> and N;

each R<sub>25</sub> is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, aryl, heteroaryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl,

each substituted or unsubstituted, or any two  $R_{25}$  are taken together to form a ring;

$R_{27}$  is selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, carbonyloxy,  $(C_{1-10})$ alkoxy,  $(C_{4-12})$ aryloxy, hetero $(C_{1-10})$ aryloxy, carbonyl, oxycarbonyl, aminocarbonyl, amino,  $(C_{1-10})$ alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl,  $(C_{1-10})$ alkyl, halo $(C_{1-10})$ alkyl, hydroxy $(C_{1-10})$ alkyl, carbonyl $(C_{1-10})$ alkyl, thiocarbonyl $(C_{1-10})$ alkyl, sulfonyl $(C_{1-10})$ alkyl, sulfinyl $(C_{1-10})$ alkyl,  $(C_{1-10})$ azaalkyl,  $(C_{1-10})$ oxaalkyl,  $(C_{1-10})$ oxoalkyl, imino $(C_{1-10})$ alkyl,  $(C_{3-12})$ cycloalkyl $(C_{1-5})$ alkyl, hetero $(C_{3-12})$ cycloalkyl $(C_{1-10})$ alkyl, aryl $(C_{1-10})$ alkyl, hetero $(C_{1-10})$ aryl $(C_{1-5})$ alkyl,  $(C_{9-12})$ bicycloaryl $(C_{1-5})$ alkyl, hetero $(C_{8-12})$ bicycloaryl $(C_{1-5})$ alkyl, hetero $(C_{1-10})$ alkyl,  $(C_{3-12})$ cycloalkyl, hetero $(C_{3-12})$ cycloalkyl,  $(C_{9-12})$ bicycloalkyl, hetero $(C_{3-12})$ bicycloalkyl,  $(C_{4-12})$ aryl, hetero $(C_{1-10})$ aryl,  $(C_{9-12})$ bicycloaryl and hetero $(C_{4-12})$ bicycloaryl, each substituted or unsubstituted; and other symbols are as defined above.

In still a further embodiment, the compound (I) to be used for the present invention is represented by the formula (Iw):



wherein

$A_2$  is selected from the group consisting of  $CR_{25}$  and N;

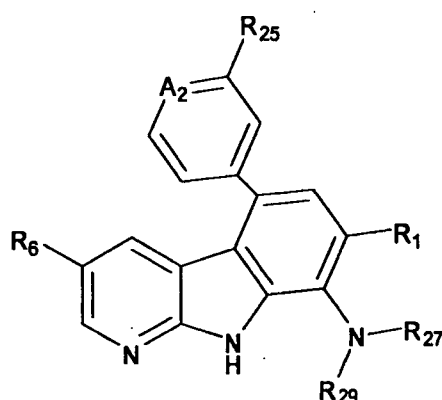
each  $R_{25}$  is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, amino,

64

(C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, aryl, heteroaryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted, or any two R<sub>25</sub> are taken together to form a substituted or unsubstituted ring;

R<sub>27</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, carbonyloxy, (C<sub>1-10</sub>)alkoxy, (C<sub>4-12</sub>)aryloxy, hetero(C<sub>1-10</sub>)aryloxy, carbonyl, oxycarbonyl, aminocarbonyl, amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, hydroxy(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, (C<sub>1-10</sub>)azaalkyl, (C<sub>1-10</sub>)oxaalkyl, (C<sub>1-10</sub>)oxoalkyl, imino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, hetero(C<sub>1-10</sub>)aryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>1-10</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, (C<sub>4-12</sub>)aryl, hetero(C<sub>1-10</sub>)aryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted; and other symbols are as defined above.

In yet a further embodiment, the compound (I) to be used for the present invention is represented by the formula (Ix):



wherein

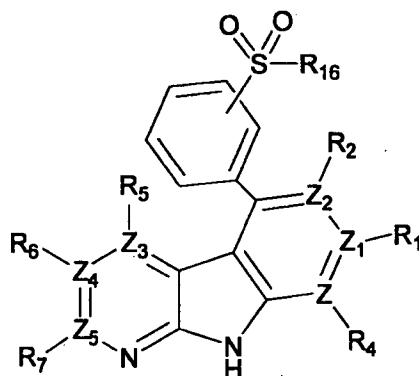
A<sub>2</sub> is selected from the group consisting of CR<sub>25</sub> and N;

each R<sub>25</sub> is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, aryl, heteroaryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted, or any two R<sub>25</sub> are taken together to form a substituted or unsubstituted ring;

R<sub>27</sub> and R<sub>29</sub> are each independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, carbonyloxy, (C<sub>1-10</sub>)alkoxy, (C<sub>4-12</sub>)aryloxy, hetero(C<sub>1-10</sub>)aryloxy, carbonyl, oxycarbonyl, aminocarbonyl, amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, hydroxy(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, (C<sub>1-10</sub>)azaalkyl, (C<sub>1-</sub>

10)oxaalkyl, (C<sub>1-10</sub>)oxoalkyl, imino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, hetero(C<sub>1-10</sub>)aryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>1-10</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, (C<sub>4-12</sub>)aryl, hetero(C<sub>1-10</sub>)aryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted, or R<sub>27</sub> and R<sub>29</sub> are taken together to form a substituted or unsubstituted ring; and other symbols are as defined above.

In another embodiment, the compound (I) to be used for the present invention is represented by the formula (Iy):

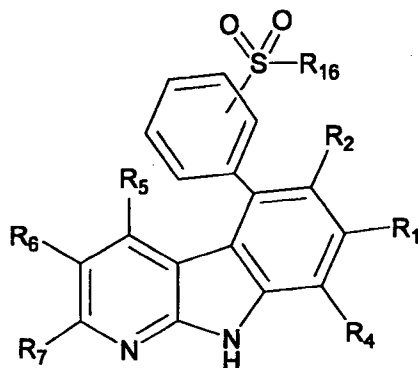


wherein

R<sub>16</sub> is selected from the group consisting of amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, hydroxy(C<sub>1-5</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, aryl and heteroaryl, each substituted or unsubstituted; and other symbols are as defined above.

In still another embodiment, the compound (I) to be used for the present invention is represented by the formula (Iz):

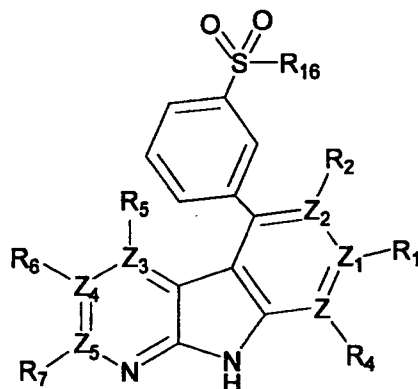
67



wherein

R<sub>16</sub> is selected from the group consisting of amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, hydroxy(C<sub>1-5</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, aryl and heteroaryl, each substituted or unsubstituted; and other symbols are as defined above.

In yet another embodiment, the compound (I) to be used for the present invention is represented by the formula (Iaa):

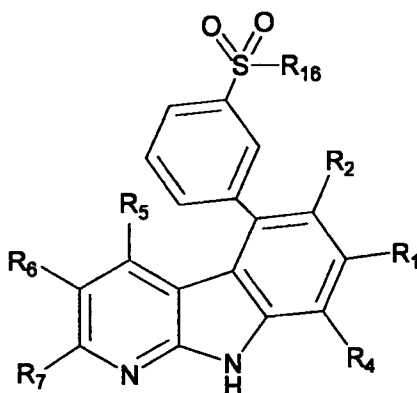


wherein

R<sub>16</sub> is selected from the group consisting of amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, hydroxy(C<sub>1-5</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-</sub>

<sup>12</sup>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, aryl and heteroaryl, each substituted or unsubstituted; and other symbols are as defined above.

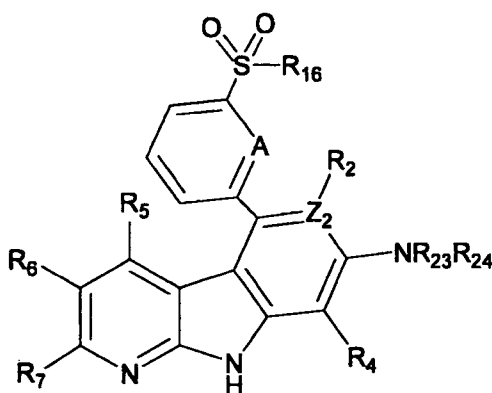
In a further embodiment, the compound (I) to be used for the present invention is represented by the formula (Ibb):



wherein

R<sub>16</sub> is selected from the group consisting of amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, hydroxy(C<sub>1-5</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, aryl and heteroaryl, each substituted or unsubstituted; and other symbols are as defined above.

In still a further embodiment, the compound (I) to be used for the present invention is represented by the formula (Icc):



69

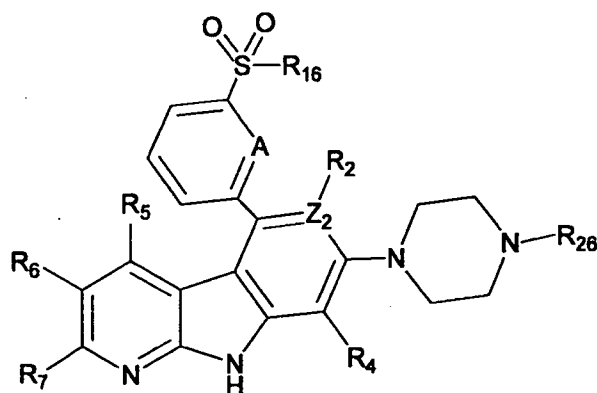
wherein

A is selected from the group consisting of CR<sub>25</sub> and N;

R<sub>16</sub> is selected from the group consisting of amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, hydroxy(C<sub>1-5</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, aryl and heteroaryl, each substituted or unsubstituted;

R<sub>23</sub> and R<sub>24</sub> are each independently selected from the group consisting of hydrogen, carbonyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, aryl and heteroaryl, each substituted or unsubstituted, or R<sub>23</sub> and R<sub>24</sub> are taken together to form a substituted or unsubstituted ring; R<sub>25</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, aryl, heteroaryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted; and other symbols are as defined above.

In yet a further embodiment, the compound (I) to be used for the present invention is represented by the formula (Idd):



wherein

A is selected from the group consisting of CR<sub>25</sub> and N;

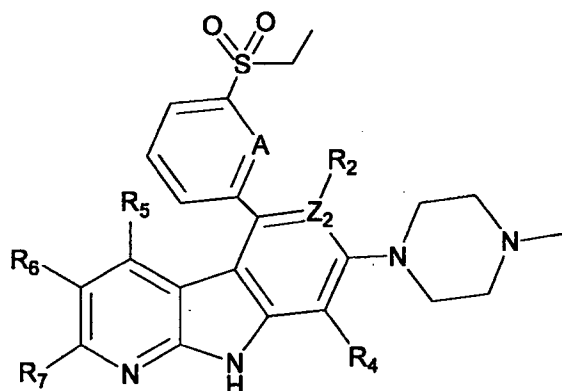
R<sub>16</sub> is selected from the group consisting of amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, hydroxy(C<sub>1-5</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, aryl and heteroaryl, each substituted or unsubstituted;

R<sub>25</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, aryl, heteroaryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or

unsubstituted;

R<sub>26</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, carbonyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, aryl and heteroaryl, each substituted or unsubstituted; and other symbols are as defined above.

In another embodiment, the compound (I) to be used for the present invention is represented by the formula (Iee):



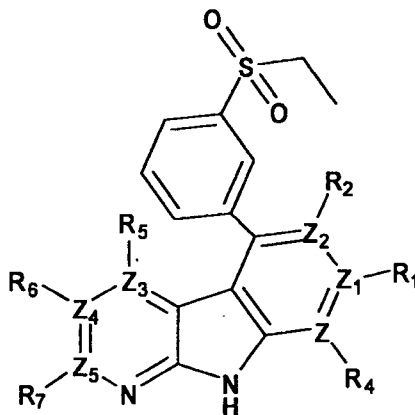
wherein

A is selected from the group consisting of CR<sub>25</sub> and N;

R<sub>25</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, aryl, heteroaryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and

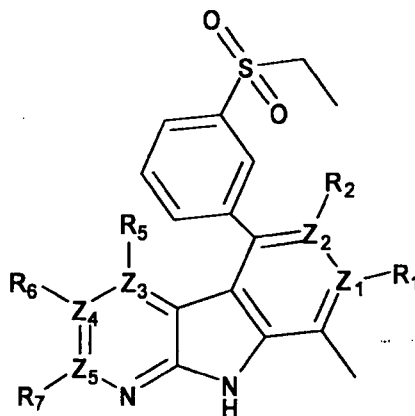
hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted; and other symbols are as defined above.

In still another embodiment, the compound (I) to be used for the present invention is represented by the formula (Iff):



wherein each symbol is as defined above.

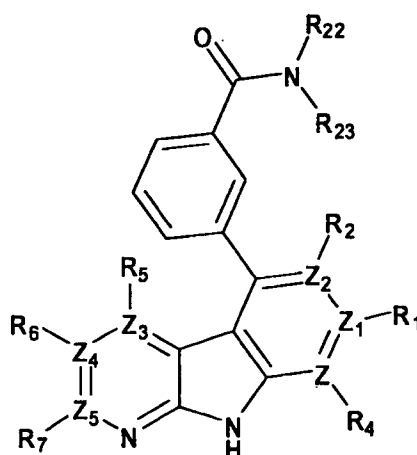
In yet another embodiment, the compound (I) to be used for the present invention is represented by the formula (Igg):



wherein each symbol is as defined above.

In a further embodiment, the compound (I) to be used for the present invention is represented by the formula (Ihh):

73



wherein

R<sub>22</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, aryl, heteroaryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted;

R<sub>23</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, carbonyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, aryl and heteroaryl, each substituted or unsubstituted, or R<sub>23</sub> and R<sub>22</sub> are taken together to form a substituted or unsubstituted ring; and other symbols are as defined above.

74

The compound (I) to be used for the present invention can be produced according to Examples of WO2007/044779 and US2007/0117816.

In one variation of each compound of the above embodiments and variations, A is CR<sub>25</sub>. In another variation of each compound of the above embodiments and variations, A<sub>1</sub> is CR<sub>25</sub>. In still another variation of each compound of the above embodiments and variations, A<sub>2</sub> is CR<sub>25</sub>. In yet another variation of each compound of the above embodiments and variations, A<sub>3</sub> is CR<sub>25</sub>. In a further variation of each compound of the above embodiments and variations, A<sub>4</sub> is CR<sub>25</sub>.

In another variation of each compound of the above embodiments and variations, Y<sub>1</sub> is selected from the group consisting of -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -O- and -S-.

In still another variation of each compound of the above embodiments and variations, Y<sub>1</sub> is selected from the group consisting of -O-, -(CR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>)<sub>m</sub>-, -NR<sub>21</sub>-, -S- and -S-CH<sub>2</sub>-, wherein m is selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, 4 and 5; R<sub>19</sub> and R<sub>20</sub> are each independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, cyano, thio, oxy, hydroxy, carbonyloxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, oxycarbonyl, aminocarbonyl, amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, aryl, heteroaryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted, or R<sub>12</sub> and any one of R<sub>19</sub> are taken together to form a substituted or unsubstituted ring; and R<sub>21</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, carbonyloxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, oxycarbonyl, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl,

75

imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, aryl, heteroaryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted, or R<sub>21</sub> and R<sub>12</sub> are taken together to form a substituted or unsubstituted ring.

In yet another variation of each compound of the above embodiments and variations, Y<sub>1</sub> is -C(O)-NR<sub>23</sub>-, wherein R<sub>23</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, carbonyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, aryl and heteroaryl, each substituted or unsubstituted, or R<sub>23</sub> and R<sub>12</sub> are taken together to form a substituted or unsubstituted ring.

In a further variation of each compound of the above embodiments and variations, Y<sub>1</sub> is -C(O)-O-.

In still a further variation of each compound of the above embodiments and variations, Y<sub>1</sub> is -NR<sub>23</sub>-C(O)-, wherein R<sub>23</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, carbonyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, aryl and heteroaryl, each substituted or unsubstituted, or R<sub>23</sub> and R<sub>12</sub> are taken together to form a substituted or unsubstituted ring.

In yet a further variation of each compound of the above embodiments and variations, Y<sub>2</sub> is selected from the group consisting of -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -O- and -S-.

In another variation of each compound of the above embodiments and variations, Y<sub>2</sub> is selected from the group consisting of -O-, -(CR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>)<sub>m</sub>-, -NR<sub>21</sub>-, -S- and -S-CH<sub>2</sub>-, wherein

m is selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, 4 and 5; R<sub>19</sub> and R<sub>20</sub> are each independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, cyano, thio, oxy, hydroxy, carbonyloxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, oxycarbonyl, aminocarbonyl, amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, aryl, heteroaryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted, or R<sub>13</sub> and any one of R<sub>19</sub> are taken together to form a substituted or unsubstituted ring; and R<sub>21</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, carbonyloxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, oxycarbonyl, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, aryl, heteroaryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted, or R<sub>21</sub> and R<sub>13</sub> are taken together to form a substituted or unsubstituted ring.

In still another variation of each compound of the above embodiments and variations, Y<sub>3</sub> is selected from the group consisting of -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -O- and -S-.

In yet another variation of each compound of the above embodiments and variations, Y<sub>3</sub> is selected from the group consisting of -O-, -(CR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>)<sub>m</sub>-, -NR<sub>21</sub>-, -S- and -S-CH<sub>2</sub>-, wherein m is selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, 4 and 5; R<sub>19</sub> and R<sub>20</sub> are each independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, cyano, thio, oxy, hydroxy,

77

carbonyloxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, oxycarbonyl, aminocarbonyl, amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, aryl, heteroaryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted; and R<sub>21</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, carbonyloxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, oxycarbonyl, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, aryl, heteroaryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted.

In a further variation of each compound of the above embodiments and variations, Y<sub>3</sub> is absent.

In still a further variation of each compound of the above embodiments and variations, -Y<sub>3</sub>-R<sub>14</sub> is selected from the group consisting of aryl, heteroaryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted.

In yet a further variation of each compound of the above embodiments and variations, Z is N. In another variation of each compound of the above embodiments and variations, Z<sub>1</sub> is N. In still another variation of each compound of the above embodiments and variations, Z<sub>2</sub> is N. In yet another variation of each compound of the above embodiments and variations, Z<sub>3</sub> is N. In a further variation of each compound of the above embodiments and variations, Z<sub>4</sub> is N. In still a further variation of each compound of the above embodiments and

78

variations,  $Z_5$  is N. In yet a further variation of each compound of the above embodiments and variations,  $Z$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$  and  $Z_5$  are each C. In another variation of each compound of the above embodiments and variations,  $Z$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$  and  $Z_5$  are each C.

In still another variation of each compound of the above embodiments and variations,  $R_1$  is selected from the group consisting of hydrogen, halo, amino, alkoxy, carbonyloxy, aminocarbonyl, sulfonyl, carbonylamino, sulfonylamino,  $(C_{1-10})$ alkyl, hetero( $C_{3-12}$ )cycloalkyl and aryl, each substituted or unsubstituted. In yet another variation of each compound of the above embodiments and variations,  $R_1$  is a substituted or unsubstituted piperadiny. In a further variation of each compound of the above embodiments and variations,  $R_1$  is a substituted or unsubstituted 1-methyl(piperadin-4-yl).

In still a further variation of each compound of the above embodiments and variations,  $R_2$  is selected from the group consisting of hydrogen, halo, amino, alkoxy,  $(C_{1-10})$ alkyl, hetero( $C_{3-12}$ )cycloalkyl and aryl, each substituted or unsubstituted. In yet a further variation of each compound of the above embodiments and variations,  $R_2$  is hydrogen.

In another variation of each compound of the above embodiments and variations,  $R_4$  is selected from the group consisting of hydrogen, halo and substituted or unsubstituted  $(C_{1-5})$ alkyl. In still another variation of each compound of the above embodiments and variations,  $R_4$  is methyl. In yet another variation of each compound of the above embodiments and variations,  $R_4$  is trifluoromethyl. In a further variation of each compound of the above embodiments and variations,  $R_4$  is substituted or unsubstituted oxaalkyl. In still a further variation of each compound of the above embodiments and variations,  $R_4$  is a substituted or unsubstituted alkoxy. In yet a further variation of each compound of the above embodiments and variations,  $R_4$  is substituted or unsubstituted aryloxy.

In another variation of each compound of the above embodiments and variations,  $R_4$  is  $-Y_4-R_{27}$ , wherein  $Y_4$  is absent or a linker providing 1 or 2 atom separation between  $R_{27}$  and the ring to which  $Y_4$  is attached; and  $R_{27}$  is selected from the

78

group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, carbonyloxy, (C<sub>1-10</sub>)alkoxy, (C<sub>4-12</sub>)aryloxy, hetero(C<sub>1-10</sub>)aryloxy, carbonyl, oxycarbonyl, aminocarbonyl, amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, hydroxy(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, (C<sub>1-10</sub>)azaalkyl, (C<sub>1-10</sub>)oxaalkyl, (C<sub>1-10</sub>)oxoalkyl, imino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, hetero(C<sub>1-10</sub>)aryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>1-10</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, (C<sub>4-12</sub>)aryl, hetero(C<sub>1-10</sub>)aryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted. In one variation, Y<sub>4</sub> is selected from the group consisting of -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -O- and -S-. In another variation, Y<sub>4</sub> is absent.

In still another variation of each compound of the above embodiments and variations, R<sub>4</sub> is -OR<sub>27</sub>, wherein R<sub>27</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, carbonyloxy, (C<sub>1-10</sub>)alkoxy, (C<sub>4-12</sub>)aryloxy, hetero(C<sub>1-10</sub>)aryloxy, carbonyl, oxycarbonyl, aminocarbonyl, amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, hydroxy(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, (C<sub>1-10</sub>)azaalkyl, (C<sub>1-10</sub>)oxaalkyl, (C<sub>1-10</sub>)oxoalkyl, imino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, hetero(C<sub>1-10</sub>)aryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>1-10</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, (C<sub>4-12</sub>)aryl, hetero(C<sub>1-10</sub>)aryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted.

In yet another variation of each compound of the above embodiments and variations, R<sub>4</sub> is -SR<sub>27</sub>, wherein R<sub>27</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, carbonyloxy, (C<sub>1-10</sub>)alkoxy, (C<sub>4-12</sub>)aryloxy, hetero(C<sub>1-10</sub>)aryloxy, carbonyl, oxycarbonyl, aminocarbonyl,

amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, hydroxy(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, (C<sub>1-10</sub>)azaalkyl, (C<sub>1-10</sub>)oxaalkyl, (C<sub>1-10</sub>)oxoalkyl, imino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, hetero(C<sub>1-10</sub>)aryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>1-10</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, (C<sub>4-12</sub>)aryl, hetero(C<sub>1-10</sub>)aryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted.

In a further variation of each compound of the above embodiments and variations,  $R_4$  is  $-NR_{28}-R_{27}$ , wherein  $R_{27}$  is selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, carbonyloxy,  $(C_{1-10})$ alkoxy,  $(C_{4-12})$ aryloxy, hetero $(C_{1-10})$ aryloxy, carbonyl, oxycarbonyl, aminocarbonyl, amino,  $(C_{1-10})$ alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl,  $(C_{1-10})$ alkyl, halo $(C_{1-10})$ alkyl, hydroxy $(C_{1-10})$ alkyl, carbonyl $(C_{1-10})$ alkyl, thiocarbonyl $(C_{1-10})$ alkyl, sulfonyl $(C_{1-10})$ alkyl, sulfinyl $(C_{1-10})$ alkyl,  $(C_{1-10})$ azaalkyl,  $(C_{1-10})$ oxaalkyl,  $(C_{1-10})$ oxoalkyl, imino $(C_{1-10})$ alkyl,  $(C_{3-12})$ cycloalkyl $(C_{1-5})$ alkyl, hetero $(C_{3-12})$ cycloalkyl $(C_{1-10})$ alkyl, aryl $(C_{1-10})$ alkyl, hetero $(C_{1-10})$ aryl $(C_{1-5})$ alkyl,  $(C_{9-12})$ bicycloaryl $(C_{1-5})$ alkyl, hetero $(C_{8-12})$ bicycloaryl $(C_{1-5})$ alkyl, hetero $(C_{1-10})$ alkyl,  $(C_{3-12})$ cycloalkyl, hetero $(C_{3-12})$ cycloalkyl,  $(C_{9-12})$ bicycloalkyl, hetero $(C_{3-12})$ bicycloalkyl,  $(C_{4-12})$ aryl, hetero $(C_{1-10})$ aryl,  $(C_{9-12})$ bicycloaryl and hetero $(C_{4-12})$ bicycloaryl, each substituted or unsubstituted; and  $R_{28}$  is selected from the group consisting of hydrogen, oxy, hydroxy, carbonyloxy,  $(C_{1-10})$ alkoxy,  $(C_{4-12})$ aryloxy, hetero $(C_{1-10})$ aryloxy, carbonyl, oxycarbonyl, amino,  $(C_{1-10})$ alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl,  $(C_{1-10})$ alkyl, halo $(C_{1-10})$ alkyl, hydroxy $(C_{1-10})$ alkyl, carbonyl $(C_{1-10})$ alkyl, thiocarbonyl $(C_{1-10})$ alkyl, sulfonyl $(C_{1-10})$ alkyl, sulfinyl $(C_{1-10})$ alkyl,  $(C_{1-10})$ azaalkyl, imino $(C_{1-10})$ alkyl,  $(C_{3-12})$ cycloalkyl $(C_{1-5})$ alkyl, hetero $(C_{3-12})$ cycloalkyl $(C_{1-10})$ alkyl, aryl $(C_{1-10})$ alkyl, hetero $(C_{1-10})$ aryl $(C_{1-5})$ alkyl,  $(C_{9-12})$ bicycloaryl $(C_{1-5})$ alkyl, hetero $(C_{8-12})$ bicycloaryl $(C_{1-5})$ alkyl, hetero $(C_{1-10})$ alkyl,  $(C_{3-12})$ cycloalkyl,

80

hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, (C<sub>4-12</sub>)aryl, hetero(C<sub>1-10</sub>)aryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted. In one variation, R<sub>28</sub> is selected from the group consisting of hydrogen and a substituted or unsubstituted (C<sub>1-5</sub>)alkyl.

In still a further variation of each compound of the above embodiments and variations, R<sub>5</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, halo and substituted or unsubstituted (C<sub>1-5</sub>)alkyl. In yet a further variation of each compound of the above embodiments and variations, R<sub>5</sub> is hydrogen.

In another variation of each compound of the above embodiments and variations, R<sub>6</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, halo, amino, carbonyl, alkoxy and (C<sub>1-5</sub>)alkyl, each substituted or unsubstituted. In a further variation of each compound of the above embodiments and variations, R<sub>6</sub> is a substituted or unsubstituted (C<sub>1-5</sub>)alkyl. In still another variation of each compound of the above embodiments and variations, R<sub>6</sub> is halo. In yet another variation of each compound of the above embodiments and variations, R<sub>6</sub> is selected from the group consisting of methyl, ethyl, isopropyl and cyclopropyl, each substituted or unsubstituted.

In a further variation of each compound of the above embodiments and variations, R<sub>7</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, amino and (C<sub>1-5</sub>)alkyl, each substituted or unsubstituted. In still a further variation of each compound of the above embodiments and variations, R<sub>7</sub> is hydrogen.

In yet a further variation of each compound of the above embodiments and variations, R<sub>12</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, halo, amino, alkoxy, carbonyloxy, aminocarbonyl, sulfonyl, carbonylamino, sulfonylamino, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl and aryl, each substituted or unsubstituted.

In another variation of each compound of the above embodiments and variations, R<sub>13</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, halo, amino, alkoxy, carbonyloxy, aminocarbonyl, sulfonyl, carbonylamino, sulfonylamino, (C<sub>1-</sub>

81

10)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl and aryl, each substituted or unsubstituted.

In still another variation of each compound of the above embodiments and variations, R<sub>14</sub> is selected from the group consisting of halo, nitro, cyano, thio, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, aryl, heteroaryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted. In yet another variation of each compound of the above embodiments and variations, R<sub>14</sub> is selected from the group consisting of (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, aryl, heteroaryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted. In a further variation of each compound of the above embodiments and variations, R<sub>14</sub> is selected from the group consisting of aryl and heteroaryl, each substituted with a substituent selected from the group consisting of halo, carbonyl, (C<sub>1-5</sub>)alkyl, alkoxy, aminocarbonyl, amino and sulfonyl, each substituted or unsubstituted.

In still a further variation of each compound of the above embodiments and variations, R<sub>15</sub> is selected from the group consisting of (C<sub>1-10</sub>)alkyl, -OR<sub>22</sub>, -C(O)-R<sub>22</sub>, -NR<sub>23</sub>-C(O)-R<sub>22</sub>, -C(O)-NR<sub>23</sub>-R<sub>22</sub>, -SO<sub>2</sub>-R<sub>22</sub>, -NR<sub>23</sub>-SO<sub>2</sub>-R<sub>22</sub> and -SO<sub>2</sub>-NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>, wherein R<sub>22</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-</sub>

$_{12}$ )bicycloaryl( $C_{1-5}$ )alkyl, ( $C_{3-12}$ )cycloalkyl, hetero( $C_{3-12}$ )cycloalkyl, ( $C_{9-12}$ )bicycloalkyl, hetero( $C_{3-12}$ )bicycloalkyl, aryl, heteroaryl, ( $C_{9-12}$ )bicycloaryl and hetero( $C_{4-12}$ )bicycloaryl, each substituted or unsubstituted; and  $R_{23}$  and  $R_{24}$  are each independently selected from the group consisting of hydrogen, carbonyl, ( $C_{1-10}$ )alkyl, halo( $C_{1-10}$ )alkyl, carbonyl( $C_{1-3}$ )alkyl, thiocarbonyl( $C_{1-3}$ )alkyl, sulfonyl( $C_{1-3}$ )alkyl, sulfinyl( $C_{1-3}$ )alkyl, amino( $C_{1-10}$ )alkyl, imino( $C_{1-3}$ )alkyl, ( $C_{3-12}$ )cycloalkyl( $C_{1-5}$ )alkyl, hetero( $C_{3-12}$ )cycloalkyl( $C_{1-5}$ )alkyl, aryl( $C_{1-10}$ )alkyl, heteroaryl( $C_{1-5}$ )alkyl, ( $C_{3-12}$ )cycloalkyl, hetero( $C_{3-12}$ )cycloalkyl, aryl and heteroaryl, each substituted or unsubstituted, or  $R_{23}$  and  $R_{24}$  are taken together to form a substituted or unsubstituted ring.

In yet a further variation of each compound of the above embodiments and variations,  $R_{16}$  is  $-NR_{23}-C(O)-R_{22}$ , wherein  $R_{22}$  is selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, amino, ( $C_{1-10}$ )alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, ( $C_{1-10}$ )alkyl, halo( $C_{1-10}$ )alkyl, carbonyl( $C_{1-3}$ )alkyl, thiocarbonyl( $C_{1-3}$ )alkyl, sulfonyl( $C_{1-3}$ )alkyl, sulfinyl( $C_{1-3}$ )alkyl, amino( $C_{1-10}$ )alkyl, imino( $C_{1-3}$ )alkyl, ( $C_{3-12}$ )cycloalkyl( $C_{1-5}$ )alkyl, hetero( $C_{3-12}$ )cycloalkyl( $C_{1-5}$ )alkyl, aryl( $C_{1-10}$ )alkyl, heteroaryl( $C_{1-5}$ )alkyl, ( $C_{9-12}$ )bicycloaryl( $C_{1-5}$ )alkyl, hetero( $C_{8-12}$ )bicycloaryl( $C_{1-5}$ )alkyl, ( $C_{3-12}$ )cycloalkyl, hetero( $C_{3-12}$ )cycloalkyl, ( $C_{9-12}$ )bicycloalkyl, hetero( $C_{3-12}$ )bicycloalkyl, aryl, heteroaryl, ( $C_{9-12}$ )bicycloaryl and hetero( $C_{4-12}$ )bicycloaryl, each substituted or unsubstituted; and  $R_{23}$  is selected from the group consisting of hydrogen, carbonyl, ( $C_{1-10}$ )alkyl, halo( $C_{1-10}$ )alkyl, carbonyl( $C_{1-3}$ )alkyl, thiocarbonyl( $C_{1-3}$ )alkyl, sulfonyl( $C_{1-3}$ )alkyl, sulfinyl( $C_{1-3}$ )alkyl, amino( $C_{1-10}$ )alkyl, imino( $C_{1-3}$ )alkyl, ( $C_{3-12}$ )cycloalkyl( $C_{1-5}$ )alkyl, hetero( $C_{3-12}$ )cycloalkyl( $C_{1-5}$ )alkyl, aryl( $C_{1-10}$ )alkyl, heteroaryl( $C_{1-5}$ )alkyl, ( $C_{3-12}$ )cycloalkyl, hetero( $C_{3-12}$ )cycloalkyl, aryl and heteroaryl, each substituted or unsubstituted, or  $R_{23}$  and  $R_{24}$  are taken together to form a substituted or unsubstituted ring.

In another variation of each compound of the above embodiments and variations,  $R_{22}$  is a substituted or unsubstituted ( $C_{3-6}$ )cycloalkyl. In still another variation of

each compound of the above embodiments and variations, R<sub>22</sub> is substituted or unsubstituted cyclopropyl.

In yet another variation of each compound of the above embodiments and variations, R<sub>23</sub> and R<sub>24</sub> are taken together to form a carbocyclic or heterocyclic (C<sub>5-10</sub>) ring. In a further variation of each compound of the above embodiments and variations, R<sub>23</sub> and R<sub>24</sub> are taken together to form a substituted or unsubstituted piperazine.

In still a further variation of each compound of the above embodiments and variations, R<sub>23</sub> is hydrogen.

In yet a further variation of each compound of the above embodiments and variations, R<sub>25</sub> is hydrogen.

In another variation of each compound of the above embodiments and variations, R<sub>27</sub> is a substituted or unsubstituted heterocycloalkyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl. In still another variation of each compound of the above embodiments and variations, R<sub>27</sub> is a substituted or unsubstituted piperidinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl. In yet another variation of each compound of the above embodiments and variations, R<sub>27</sub> is a substituted or unsubstituted 1-methyl(piperidin-4-yl)(C<sub>1-3</sub>)alkyl. In a further variation of each compound of the above embodiments and variations, R<sub>27</sub> is a substituted or unsubstituted 1-methyl(piperidin-4-yl)methyl. In still a further variation of each compound of the above embodiments and variations, R<sub>27</sub> is substituted or unsubstituted amino(C<sub>1-5</sub>)alkyl. In yet a further variation of each compound of the above embodiments and variations, R<sub>27</sub> is substituted or unsubstituted dimethylaminopropyl.

As the compound (I) to be used for the present invention, 5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide or a salt thereof is preferable, and 5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide hydrochloride is particularly preferable.

#### **Salts, Hydrates, and Prodrugs of Kinase Inhibitors**

It should be recognized that compound (I) to be used for

84

the present invention may be present and optionally used in the form of salts, hydrates and prodrugs that are converted in vivo into the compounds.

When the compound (I) to be used for the present invention possesses a free base form, a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof can be prepared by reacting the free base form of the compound with a pharmaceutically acceptable inorganic or organic acid. Examples of such acids are hydrohalides such as hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide; other mineral acids and their corresponding salts such as sulfate, nitrate, phosphate, etc.; and alkyl and monoarylsulfonates such as ethanesulfonate, toluenesulfonate and benzenesulfonate; and other organic acids and their corresponding salts such as acetate, tartrate, maleate, succinate, citrate, benzoate, salicylate and ascorbate. Further acid addition salts of the compound (I) include, but are not limited to: adipate, alginate, arginate, aspartate, bisulfate, bisulfite, bromide, butyrate, camphorate, camphorsulfonate, caprylate, chloride, chlorobenzoate, cyclopentanepropionate, digluconate, dihydrogenphosphate, dinitrobenzoate, dodecylsulfate, fumarate, galacterate (from mucic acid), galacturonate, glucoheptaoate, gluconate, glutamate, glycerophosphate, hemisuccinate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, hippurate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, 2-hydroxyethanesulfonate, iodide, isethionate, iso-butyrate, lactate, lactobionate, malate, malonate, mandelate, metaphosphate, methanesulfonate, methylbenzoate, monohydrogenphosphate, 2-naphthalenesulfonate, nicotinate, nitrate, oxalate, oleate, pamoate, pectinate, persulfate, phenylacetate, 3-phenylpropionate, phosphate, phosphonate and phthalate.

When the compound (I) to be used for the present invention possesses a free acid form, a pharmaceutically acceptable base addition salt thereof can be prepared by reacting the free acid form of the compound with a pharmaceutically acceptable inorganic or organic base. Examples of such bases are alkali metal hydroxides including potassium, sodium and lithium hydroxides; alkaline earth metal

85

hydroxides such as barium and calcium hydroxides; alkali metal alkoxides, e.g. potassium ethanolate and sodium propanolate; and various organic bases such as ammonium hydroxide, piperidine, diethanolamine and N-methylglutamine. Also included are the aluminum salts of the compound (I). Further base salts of the compound (I) include, but are not limited to: copper, ferric, ferrous, lithium, magnesium, manganic, manganous, potassium, sodium and zinc salts. Organic base salts include, but are not limited to, salts of primary, secondary and tertiary amines, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines and basic ion exchange resins, e.g., arginine, betaine, caffeine, chlorprocaine, choline, N,N'-dibenzylethylenediamine (benzathine), dicyclohexylamine, diethanolamine, 2-diethylaminoethanol, 2-dimethylaminoethanol, ethanolamine, ethylenediamine, N-ethylmorpholine, N-ethylpiperidine, glucamine, glucosamine, histidine, hydrabamine, iso-propylamine, lidocaine, lysine, meglumine, N-methyl-D-glucamine, morpholine, piperazine, piperidine, polyamine resins, procaine, purines, theobromine, triethanolamine, triethylamine, trimethylamine, tripropylamine and tris-(hydroxymethyl)-methylamine (tromethamine).

When the compound (I) to be used for the present invention comprises a basic nitrogen-containing group, the compound may be quaternized with such agents as (C<sub>1-4</sub>)alkyl halides, e.g., methyl, ethyl, iso-propyl and tert-butyl chlorides, bromides and iodides; di(C<sub>1-4</sub>)alkyl sulfates, e.g., dimethyl, diethyl and diamyl sulfates; (C<sub>10-18</sub>)alkyl halides, e.g., decyl, dodecyl, lauryl, myristyl and stearyl chlorides, bromides and iodides; and aryl (C<sub>1-4</sub>)alkyl halides, e.g., benzyl chloride and phenethyl bromide.

N-oxides of the compound (I) can be prepared by methods known to those of ordinary skill in the art. For example, the N-oxides can be prepared by treating an unoxidized form of the compound with an oxidizing agent (e.g., trifluoroperacetic acid, permaleic acid, perbenzoic acid, peracetic acid, meta-chloroperoxybenzoic acid, or the like) in a suitable inert organic solvent (e.g., a halogenated hydrocarbon such as

86

dichloromethane) at approximately 0°C. Alternatively, the N-oxides of the compound (I) can be prepared from the N-oxide of an appropriate starting material.

Prodrug derivatives of the compound (I) to be used for the present invention can be prepared by modifying substituents of the compounds that are then converted in vivo to a different substituent. It is noted that in many instances, the prodrugs themselves also fall within the scope of the range of the compound (I) to be used for the present invention. For example, prodrugs can be prepared by reacting a compound (I) with a carbamylating agent (e.g., 1,1-acyloxyalkylcarbonochloridate, para-nitrophenyl carbonate, or the like) or an acylating agent. Further examples of methods of making prodrugs are described in Saulnier et al. (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985.

Protected derivatives of the compound (I) to be used for the present invention can also be made. Examples of techniques applicable to the creation of protecting groups and their removal can be found in T. W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

The compound (I) to be used for the present invention may also be conveniently prepared, or formed during the process of the invention, as solvates (e.g. hydrates). Hydrates of the compound (I) may be conveniently prepared by recrystallization from an aqueous/organic solvent mixture, using organic solvents such as dioxin, tetrahydrofuran and methanol.

A "pharmaceutically acceptable salt", as used herein, is intended to encompass any compound (I) to be used for the present invention that is utilized in the form of a salt thereof, especially where the salt confers on the compound improved pharmacokinetic properties as compared to a free form of the compound or a different salt form of the compound. The pharmaceutically acceptable salt form may also initially confer desirable pharmacokinetic properties on the compound that it did not previously possess, and may even positively affect the pharmacodynamics of the compound with respect to its therapeutic activity in the body. An example of pharmacokinetic properties that may be favorably affected is

the manner in which the compound is transported across cell membranes, which in turn may directly and positively affect the absorption, distribution, biotransformation and excretion of the compound. While the route of administration of the pharmaceutical composition is important, and various anatomical, physiological and pathological factors can critically affect bioavailability, the solubility of the compound is usually dependent upon the character of the particular salt form thereof, which it utilized. One of skill in the art will appreciate that an aqueous solution of the compound will provide the most rapid absorption of the compound into the body of a subject being treated, while lipid solutions and suspensions, as well as solid dosage forms, will result in less rapid absorption of the compound.

The compound (I), a salt thereof and a prodrug thereof to be used for the present invention can be produced according to a method known per se, for example, a production method described in WO2007-044779, US2007-0117816 or a method analogous thereto.

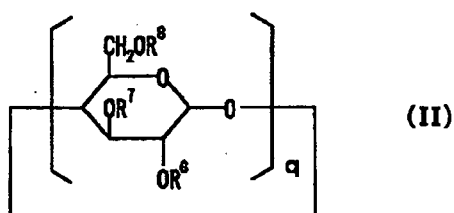
The cyclodextrin derivative to be used for the present invention may be a commercially available one or can be produced by a method known per se.

The cyclodextrin derivative to be used for the present invention may be readily soluble in water, and preferably a compound wherein hydrogen(s) of a part of or all hydroxyl groups at the 2-, 3- and 6-positions of glucose of cyclic oligosaccharide consisting of 6-12 glucose units is(are) substituted by other functional group (e.g., a dihydroxyalkyl group, a saccharide residue, a hydroxyalkyl group and the like) and the like. The cyclodextrin derivative to be used for the present invention is preferably selected from a hydroxyalkyl cyclodextrin, a glucosyl cyclodextrin, a maltosyl cyclodextrin and a sulfoalkyl ether cyclodextrin, wherein the substituent(s) is (are) hydroxyalkyl group, glucosyl group, maltosyl group and sulfoalkyl group, respectively.

Said cyclodextrin derivative readily soluble in water shows solubility in water of not less than about 10 mg/ml, preferably not less than about 100 mg/ml.

88

Preferable examples of the cyclodextrin derivatives to be used for the present invention include a compound represented by the formula (II):



wherein  $q$  is an integer of 6-12, and  $R^6$ ,  $R^7$  and  $R^8$  are the same or different in individual repeating unit and each is a hydrogen atom, a dihydroxyalkyl group, a saccharide residue or a hydroxyalkyl group, and at least one of  $R^6$ ,  $R^7$  and  $R^8$  is a dihydroxyalkyl group, a saccharide residue or a hydroxyalkyl group.

Concrete examples thereof include ether derivatives at hydroxyl group(s) of  $\alpha$ -CyD ( $q=6$ ),  $\beta$ -CyD ( $q=7$ ),  $\gamma$ -CyD ( $q=8$ ),  $\delta$ -CyD ( $q=9$ ) and the like. Of these, an ether derivative at hydroxyl group(s) of  $\beta$ -CyD is preferable (in the present specification, CyD means cyclodextrin).

The dihydroxyalkyl group represented by  $R^6$ - $R^8$  is, for example, dihydroxy- $C_{1-6}$  alkyl group (e.g., dihydroxymethyl, 2,2-dihydroxyethyl, 2,2-dihydroxypropyl, 2,2-dihydroxypentyl, 2,2-dihydroxyhexyl and the like), preferably dihydroxy- $C_{1-4}$  alkyl group (e.g., dihydroxymethyl, 2,2-dihydroxyethyl, 2,2-dihydroxypropyl and the like).

The saccharide residue represented by  $R^6$ - $R^8$  is, for example,  $C_{3-24}$  saccharide residue (erythrosyl, threosyl, arabinosyl, ribosyl, glucosyl, galactosyl, glycerol-gluco-heptosyl, maltosyl, lactosyl, maltotriosyl, dimaltosyl and the like), preferably  $C_{6-24}$  saccharide residue (e.g., glucosyl, galactosyl, glycerol-gluco-heptosyl, maltosyl, lactosyl, maltotriosyl, dimaltosyl and the like), particularly preferably  $C_{6-12}$  saccharide residue (e.g., glucosyl, galactosyl, glycerol-gluco-heptosyl, maltosyl, lactosyl and the like).

The hydroxyalkyl group represented by  $R^6$ - $R^8$  is, for example, hydroxy- $C_{1-6}$  alkyl group (e.g., hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 2-hydroxypropyl, 2-hydroxypentyl, 2-hydroxyhexyl

89

and the like), preferably hydroxy-C<sub>1-4</sub> alkyl group (e.g., hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 2-hydroxypropyl and the like), particularly preferably 2-hydroxypropyl group.

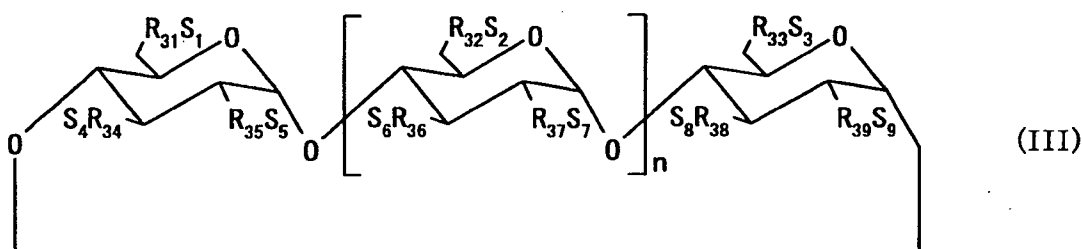
More preferable examples of the cyclodextrin derivative include a compound represented by the formula (II) (hereinafter to be abbreviated as cyclodextrin derivative (II)) wherein at least one of R<sup>6</sup>-R<sup>8</sup> is a saccharide residue or a hydroxyalkyl group, and the rest is hydrogen atom.

A cyclodextrin derivative (II) wherein at least one of R<sup>6</sup>-R<sup>8</sup> is a saccharide residue, and the rest is hydrogen atom is, for example, glucosyl- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ -CyD, maltosyl- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ -CyD, maltotriosyl- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ -CyD, dimaltosyl- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ -CyD or the like. Of these, maltosyl- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ -CyD and glucosyl- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ -CyD are preferable (in the present specification,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ -CyD means  $\alpha$ -CyD,  $\beta$ -CyD,  $\gamma$ -CyD or  $\delta$ -CyD). Furthermore, maltosyl- $\beta$ -CyD (hereinafter to be abbreviated as G2- $\beta$ -CyD) and glucosyl- $\beta$ -CyD are particularly preferable.

A cyclodextrin derivative wherein at least one of R<sup>6</sup>-R<sup>8</sup> is a hydroxyalkyl group, and the rest is hydrogen atom is, for example, hydroxypropyl- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ -CyD (particularly, 2-hydroxypropyl- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ -CyD) or the like. Of these, hydroxypropyl- $\beta$ -CyD (particularly, 2-hydroxypropyl- $\beta$ -CyD) is more preferable.

The cyclodextrin derivative to be used for the present invention may be a sulfoalkyl ether cyclodextrin derivative. These sulfoalkyl ether cyclodextrin derivatives are described in U.S. Pat. No. 5,134,127, Stella et al., incorporated herein by reference, as the cyclodextrin derivatives wherein the glucopyranose units are substituted by (C<sub>2-6</sub> alkylene)-SO<sub>3</sub><sup>-</sup> groups. These sulfoalkyl ether cyclodextrin derivatives can be used alone or in combination thereof, or as mixtures of their free form and salts thereof. Preferable salt of sulfoalkyl ether cyclodextrin is sodium salt.

In a preferred embodiment (1), the sulfoalkyl ether cyclodextrin derivatives to be used for the present invention have structures represented by the formula (III):



wherein  $n$  is 4, 5 or 6;

$R_{31}$ ,  $R_{32}$ ,  $R_{33}$ ,  $R_{34}$ ,  $R_{35}$ ,  $R_{36}$ ,  $R_{37}$ ,  $R_{38}$  and  $R_{39}$  are each, independently,  $O^-$  or a  $O-(C_{2-6} \text{ alkylene})-SO_3^-$  group, wherein at least one of  $R_{21}$  and  $R_{22}$  is independently a  $O-(C_{2-6} \text{ alkylene})-SO_3^-$  group, preferably a  $O-(CH_2)_m-SO_3^-$  group, wherein  $m$  is 2 to 6, preferably 2 to 4, (e.g.  $OCH_2CH_2CH_2-SO_3^-$  or  $OCH_2CH_2CH_2CH_2-SO_3^-$ ); and  $S_1$ ,  $S_2$ ,  $S_3$ ,  $S_4$ ,  $S_5$ ,  $S_6$ ,  $S_7$ ,  $S_8$  and  $S_9$  are each, independently, a pharmaceutically acceptable cation which includes, for example,  $H^+$ , alkali metals (e.g.  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ ), alkaline earth metals (e.g.,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ), ammonium ions and amines cations such as the cations  $C_{1-6}$  alkylamines, piperidine, pyrazine,  $C_{1-6}$  alkanolamine and  $C_{4-8}$  cycloalkanolamine.

In another preferred embodiment (2),

$R_{31}$  is a  $O-(C_{2-6} \text{ alkylene})-SO_3^-$  group, preferably a  $O-(CH_2)_m-SO_3^-$  group, (e.g.  $OCH_2CH_2CH_2-SO_3^-$  or  $OCH_2CH_2CH_2CH_2-SO_3^-$ );

$R_{32}$  to  $R_{39}$  are  $O^-$ ;

$S_1$  to  $S_9$  are as defined in embodiment (1) supra.

In another preferred embodiment (3),

$R_{31}$ ,  $R_{32}$  and  $R_{33}$  are each, independently, a  $O-(C_{2-6} \text{ alkylene})-SO_3^-$  group, preferably a  $O-(CH_2)_m-SO_3^-$  group, (e.g.  $OCH_2CH_2CH_2-SO_3^-$  or  $OCH_2CH_2CH_2CH_2-SO_3^-$ );

$R_{34}$  to  $R_{39}$  are  $O^-$ ; and

$S_1$  to  $S_9$  are as defined in embodiment (1) supra.

In another preferred embodiment (4),

$R_{31}$  to  $R_{33}$  are as defined in embodiments (2) or (3) supra; at least one of  $R_{34}$ ,  $R_{36}$  and  $R_{38}$  is a  $O-(C_{2-6} \text{ alkylene})-SO_3^-$  group, preferably a  $O-(CH_2)_m-SO_3^-$  group (e.g.  $OCH_2CH_2CH_2-SO_3^-$  or  $OCH_2CH_2CH_2CH_2-SO_3^-$ );

$R_{35}$ ,  $R_{37}$  and  $R_{39}$  are  $O^-$ ; and

$S_1$  to  $S_9$  are as defined in embodiment (1) supra.

In another preferred embodiment (5):

91

R<sub>31</sub>, R<sub>32</sub>, R<sub>33</sub>, R<sub>34</sub>, R<sub>36</sub> and R<sub>38</sub> are each, independently, a O-(C<sub>2-6</sub> alkylene)-SO<sub>3</sub><sup>-</sup> group, preferably a O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>3</sub><sup>-</sup> group (e.g., OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub><sup>-</sup> or OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>);

R<sub>35</sub>, R<sub>37</sub> and R<sub>39</sub> are O<sup>-</sup>; and

S<sub>1</sub> to S<sub>9</sub> are as defined in embodiment (1) supra.

The terms "alkylene" and "alkyl" in this text (e.g., in the O-(C<sub>2-6</sub> alkylene)-SO<sub>3</sub><sup>-</sup> group or in the alkylamines) include both linear and branched, saturated and unsaturated (i.e., containing one double bond) divalent alkylene groups and monovalent alkyl groups, respectively.

The term "alkanol" in this text likewise includes both linear and branched, saturated and unsaturated alkyl components of the alkanol groups, in which the hydroxyl groups may be situated at any position on the alkyl moiety.

The term "cycloalkanol" includes unsubstituted or substituted (e.g., by methyl or ethyl) cyclic alcohols.

As the cyclodextrin derivative, a mixture of cyclodextrin derivatives having the structure set out in formula (III) (hereinafter to be also abbreviated as cyclodextrin derivative (III)) may be used for the present invention.

The cyclodextrin derivatives (III) to be used for the present invention are either substituted at least at one of the primary hydroxyl group (i.e., at least one of R<sub>21</sub> to R<sub>23</sub> is a substituent), or at both the primary hydroxyl group and at the 3-position hydroxyl group (i.e., both at least one of R<sub>21</sub> to R<sub>23</sub> and at least one of R<sub>24</sub>, R<sub>26</sub> and R<sub>28</sub> are substituents). Substitution at the 2-position hydroxyl group, while theoretically possible, on the basis of the inventors' studies, does not appear to be substantial in the products of the invention.

The cyclodextrin derivative (III) to be used for the present invention is preferably sulfobutyl ether-β-cyclodextrin or a salt thereof. The sulfobutyl ether-β-cyclodextrin in the pharmaceutical composition of the present invention is preferably mono, tetra and hepta dominated substituted β-cyclodextrin, more preferably hepta dominated substituted β-cyclodextrin. Preferable sulfobutyl ether-β-cyclodextrin derivative has an average of seven sulfobutyl ether groups per

cyclodextrin molecule. Preferable salt of sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin is sodium salt, and is able to be obtained from Cydex, Inc., which is named as Captisol (registered trademark).

These cyclodextrin derivatives may be used alone or used in combination with two or more kinds thereof. The total amount of the cyclodextrin derivative(s) to be used is not particularly limited and may be determined from a wide range. In consideration of the water solubility of these substances, a cyclodextrin derivative is combined in the range of about 0.01 to about 10 mol, preferably about 0.05 to about 8 mol, further preferably about 0.1 to about 6 mol, more preferably about 0.2 to about 4 mol, relative to 1 mol of compound (I).

The content of compound (I) in the pharmaceutical composition of the present invention varies depending on the form of the preparation, but it is generally about 0.01 to about 99 wt %, preferably about 0.1 to about 50 wt %, more preferably about 0.5 to about 20 wt %, of the whole preparation.

When the pharmaceutical composition of the present invention is an injection, the content of compound (I) is generally about 0.1 to about 10 wt %, preferably about 0.1 to about 6 wt %, more preferably about 0.5 to about 5 wt %, particularly preferably about 0.5 to about 4 wt %, of the whole preparation.

The content of cyclodextrin derivative(s) in the pharmaceutical composition of the present invention varies depending on the form of the preparation, but it is generally about 0.01 to about 90 w/v%, preferably about 0.05 to about 85 w/v %, more preferably about 0.05 to about 70 w/v %, particularly preferably about 0.1 to about 50 w/v %, of the whole preparation.

When the pharmaceutical composition of the present invention is an injection, the content of cyclodextrin derivative(s) is generally about 0.01 to about 85 w/v%, preferably about 0.05 to about 70 w/v %, more preferably about 1 to about 50 w/v %, particularly preferably about 2 to about 30 w/v %, of the whole preparation.

The composition for injection of the present invention

93

thus obtained can be freeze-dried in an aseptically treated freeze dryer and preserved in a powder state, or can be sealed in a container for injection (e.g., ampoule) and preserved.

In addition, the pharmaceutical composition of the present invention can be diluted with the aforementioned carrier for injection when in use.

As described above, the pharmaceutical composition of the present invention, particularly the composition for injection, has improved water-solubility, solubility or (and) stability of a compound (I). Therefore, it is highly safe for human and can be used to mammals (e.g., rat, mouse, guinea pig, monkey, bovine, dog, pig, cat, horse, goat, human and the like) as a pharmaceutical agent (e.g., agent for prophylaxis or therapy of various diseases), veterinary drugs and the like. The composition for injection of the present invention can be administered intravenously, intramuscularly, subcutaneously, into the organs or directly into the lesion.

When the pharmaceutical composition of the present invention is an injection, the pH is desirably adjusted to about 2 to 5, preferably about 2 to 4.5, more preferably about 2 to 4. A pharmaceutical composition of the present invention has low toxicity and can be administered safely according to a method known per se as a pharmaceutical composition, such as tablets (inclusive of sugar-coated tablets and film-coated tablets), powders, granules, capsules, (inclusive of soft capsules), liquids, injections, suppositories, sustained release agents and the like, for oral or parenteral administration (e.g., topical, rectal or intravenous administration). The pharmaceutical composition of the present invention is preferably an injection, more preferably a non-emulsified composition, a solution or a clear injection.

In the present invention, by the "non-emulsified composition" is meant a composition other than an emulsion, or a composition which is not an O/W type emulsion or a W/O type emulsion. In other words, when two solutions are mixed, phase separation, or emulsification wherein one phase is dispersed in the other phase in a fine particle state, does not occur, but a composition having a single phase, which is a uniform

94

mixture.

In the present invention, "being clear" means a state free of cloudiness by visual oil drop or particles.

Since a compound (I) has low toxicity and kinase inhibitory effect, the kinase is optionally Aurora kinase such as Aurora-A, Aurora-B, Aurora-C, etc., in particular, the kinase is an Aurora-B kinase, the composition of the present invention, which contains the compound (I), a salt thereof or a prodrug thereof is useful as a therapeutic and/or prophylactic agent in a mammal (e.g., rat, mouse, guinea pig, monkey, bovine, dog, pig, cat, horse, goat, human and the like) against a disease state for which a kinase possesses activity that contributes to the pathology and/or symptomology of the disease state, comprising administration to a mammalian species in need thereof of a therapeutically effective amount of a composition.

The composition of the present invention, which contains a compound (I), a salt thereof or a prodrug thereof is useful as a therapeutic and/or prophylactic agent in a mammal (e.g., rat, mouse, guinea pig, monkey, bovine, dog, pig, cat, horse, goat, human and the like) against cancer, inflammation, inflammatory bowel disease, psoriasis, transplant rejection, amyotrophic lateral sclerosis, corticobasal degeneration, Down syndrome, Huntington's Disease, Parkinson's Disease, postencephalic parkinsonism, progressive supranuclear palsy, Pick's Disease, Niemann-Pick's Disease, stroke, head trauma and other chronic neurodegenerative diseases, Bipolar Disease, affective disorders, depression, schizophrenia, cognitive disorders, hair loss, contraceptive medication, mild Cognitive Impairment, Age-Associated Memory Impairment, Age-Related Cognitive Decline, Cognitive Impairment No Dementia, mild cognitive decline, mild neurocognitive decline, Late-Life Forgetfulness, memory impairment, cognitive impairment, androgenetic alopecia, dementia related diseases, Alzheimer's Disease, conditions associated with kinases, arthritis or the like, comprising administration to a mammalian species in need thereof of a therapeutically effective amount of the composition.

95

In one particular variation, the cancer is selected from the group consisting of squamous cell carcinoma, astrocytoma, Kaposi's sarcoma, glioblastoma, non small-cell lung cancer, bladder cancer, head and neck cancer, melanoma, ovarian cancer, prostate cancer, breast cancer, small-cell lung cancer, glioma, colorectal cancer, genitourinary cancer, gastrointestinal cancer, thyroid cancer and skin cancer.

In one particular variation, the dementia related diseases are selected from the group consisting of Frontotemporal dementia Parkinson's Type, Parkinson dementia complex of Guam, HIV dementia, diseases with associated neurofibrillar tangle pathologies, predemented states, vascular dementia, dementia with Lewy bodies, Frontotemporal dementia and dementia pugilistica and the like.

While the dose of the pharmaceutical composition of the present invention may vary depending on the kind of compound (I), age, body weight and condition, the dosage form, the mode and the period of the treatment, etc., it may, for example, be generally about 0.01 to about 1000 mg/kg, preferably about 0.01 to about 100 mg/kg, more preferably about 0.1 to about 100 mg/kg, most preferably about 0.1 to about 50 mg/kg, and particularly about 1.5 to about 30 mg/kg, as compound (I), per day in a patient having a cancer (adult weighing about 60 kg), said daily dose being given intravenously all at once or in several portions during a day. It is a matter of course that a lower daily dose may be sufficient or an excessive dose may be required since the dose may vary depending on various factors as discussed above.

In the present invention, the "effective amount" means an effective amount of compound (I) and "administration of an effective amount" means administering the pharmaceutical composition of the present invention containing an effective amount of compound (I).

As the pharmacologically acceptable carrier usable for the production of the preparation of the present invention, there are mentioned various conventional organic or inorganic carriers as a material for the preparation. Examples thereof include excipients, lubricants, binders, disintegrators,

96

solvents, solubilizers, suspending agents, isotonic agents, buffering agents, local anesthetics, pH adjusting agents, and the like.

Where necessary, conventional additives such as antiseptics, antioxidants, coloring agents, sweeteners, absorbents, moistening agents and the like can be used appropriately in suitable amounts.

The content of other additive in the pharmaceutical composition of the present invention varies depending on the form of the preparation, but it is generally about 0.1 to about 99.9 wt %, preferably about 0.1 to about 50 wt %, more preferably about 0.1 to about 25 wt %, particularly preferably about 0.2 to about 5 wt % of the whole preparation.

As the excipient, there are mentioned, for example, lactose, sucrose, D-mannitol, starch, corn starch, crystalline cellulose, light anhydrous silicic acid and the like.

As the lubricant, there are mentioned, for example, magnesium stearate, calcium stearate, talc, colloidal silica and the like.

As the binder, there are mentioned, for example, crystalline cellulose, sucrose, D-mannitol, dextrin, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, polyvinylpyrrolidone, starch, sucrose, gelatin, methylcellulose, carboxymethylcellulose sodium and the like.

As the disintegrator, there are mentioned, for example, starch, carboxymethylcellulose, carboxymethylcellulose calcium, sodium carboxymethyl starch, L-hydroxypropylcellulose and the like.

As the solvent, there are mentioned, for example, water for injection, alcohol, propylene glycol, Macrogol, sesame oil, corn oil, olive oil and the like.

As the solubilizer, there are mentioned, for example, polyethylene glycol, propylene glycol, D-mannitol, benzyl benzoate, ethanol, tris-aminomethane, cholesterol, triethanolamine, sodium carbonate, sodium citrate, a nonionic surfactant, an anionic surfactant, a cationic surfactant, an amphoteric surfactant and the like.

As the suspending agent, there are mentioned, for example,

97

surfactants such as stearyl triethanolamine, sodium lauryl sulfate, lauryl aminopropionate, lecithin, benzalkonium chloride, benzethonium chloride, glyceryl monostearate and the like; hydrophilic polymers such as polyvinyl alcohol, polyvinylpyrrolidone, carboxymethylcellulose sodium, methylcellulose, hydroxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose and the like, and the like.

As the isotonic agent, there are mentioned, for example, glucose, D-sorbitol, sodium chloride, glycerine, D-mannitol and the like.

As the buffering agent, there are mentioned, for example, buffers such as phosphate, acetate, tartrate, carbonate, citrate etc., and the like.

As the local anesthetics, there are mentioned, for example, benzyl alcohol and the like.

As the pH adjusting agent, there are mentioned, for example, hydrochloric acid, phosphoric acid, citric acid, sodium hydroxide and the like.

As the antiseptic, there are mentioned, for example, p-oxybenzoates, chlorobutanol, benzyl alcohol, phenethyl alcohol, dehydroacetic acid, sorbic acid and the like.

As the antioxidant, there are mentioned, for example, sulfite, ascorbic acid,  $\alpha$ -tocopherol and the like.

Examples of the buffering agent include buffers such as phosphate, acetate, tartrate, carbonate, citrate and the like.

Particularly, when the pharmaceutical composition of the present invention is used as an injection, a carrier for injection to be used is exemplified by a solvent, a solubilizer, a suspending agent, an isotonic agent, a buffering agent, local anesthetics, pH adjusting agent and the like. Examples of the solvent include water for injection, physiological saline, Ringer's solution and the like. Examples of the solubilizer include polyethylene glycol, propylene glycol, D-mannitol, benzyl benzoate, tris-aminomethane, cholesterol, triethanolamine, sodium carbonate, sodium citrate and the like.

Examples of the suspending agent include stearyl triethanolamine, sodium lauryl sulfate, lauryl aminopropionate,

98

lecithin, benzalkonium chloride, benzethonium chloride, glyceryl monostearate and the like; hydrophilic polymers such as polyvinyl alcohol, polyvinylpyrrolidone, carboxymethylcellulose sodium, methylcellulose, hydroxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, and the like.

Examples of the isotonic agent include glucose, D-sorbitol, sodium chloride, glycerin, D-mannitol and the like. Examples of the buffering agent include buffers such as phosphate, acetate, tartrate, carbonate, citrate, and the like.

Examples of the local anesthetics include benzyl alcohol and the like.

Examples of the pH adjusting agent include hydrochloric acid, phosphoric acid, citric acid, sodium hydroxide and the like.

The nonionic surfactant to be used as a solubilizer for the pharmaceutical composition of the present invention is, for example, a higher alcohol ethyleneoxide adduct, an alkylphenol ethyleneoxide adduct, a fatty acid ethyleneoxide adduct, a polyhydric alcohol fatty acid ester ethyleneoxide adduct, a higher alkylamine ethyleneoxide adduct, a fatty acid amide ethyleneoxide adduct, an ethyleneoxide adduct of fat and oil, a polypropylene glycol ethyleneoxide adduct, a fatty acid ester of glycerol, a fatty acid ester of pentaerythritol, a fatty acid ester of sorbitol or sorbitan, a fatty acid ester of sucrose, an alkyl ether of polyhydric alcohol, a fatty acid amide of alkanolamines, a polyoxyethylene castor oil derivative and the like.

As the anionic surfactant to be used as a solubilizer for the pharmaceutical composition of the present invention, for example, sulfuric acid esters (e.g., a higher alcohol sulfuric acid ester salt, a higher alkyl ether sulfuric acid ester salt, a sulfated oil, a sulfated fatty acid ester, a sulfated fatty acid, a sulfated olefin), sulfonic acid salts (e.g., sodium alkylbenzenesulfonate, oil soluble alkylbenzenesulfonic acid salt,  $\alpha$ -olefinsulfonic acid salt, Igepon T type, Aerosol OT type), phosphoric acid esters (e.g., a phosphoric acid ester salt of higher alcohol ethyleneoxide adduct), a

99

dithiophosphoric acid ester salt and the like are used.

As the cationic surfactant to be used as a solubilizer for the pharmaceutical composition of the present invention, for example, amine salt type cationic surfactants (e.g., an amine salt type cationic surfactant made from higher alkylamine, an amine salt type cationic surfactant made from lower or higher alkylamine), quaternary ammonium salt type cationic surfactants (e.g., a quaternary ammonium salt type cationic surfactant made from higher alkylamine, a quaternary ammonium salt type surfactant made from lower or higher alkylamine) and the like are used.

As the amphoteric surfactant to be used as a solubilizer for the pharmaceutical composition of the present invention, for example, an amino acid type amphoteric surfactant, a betaine type amphoteric surfactant and the like are used.

The pharmaceutical composition of the present invention preferably contains citric acid. The concentration of citric acid in the pharmaceutical composition of the present invention varies depending on the form of the preparation, but it is generally about 1 to about 500 mmol/L, preferably about 1 to about 300 mmol/L, more preferably about 1 to about 200 mmol/L, particularly preferably about 10 to about 100 mmol/L.

The present invention also provides a method of improving stability in water of a compound (I), a salt thereof or a prodrug thereof, which comprises combining the compound (I), a salt thereof or a prodrug thereof with at least one cyclodextrin derivative. In addition, there is provided a method of improving solubility in water of a compound (I), a salt thereof or a prodrug thereof, which comprises combining the compound (I), a salt thereof or a prodrug thereof with at least one cyclodextrin derivative.

In the present invention, by the "combining a compound with a cyclodextrin derivative" is meant mixing a compound and a cyclodextrin derivative, and includes forming an inclusion compound or a complex formed by electrostatic or hydrophobic interactions or hydrogen bonds, etc. between a compound and a cyclodextrin derivative.

In a preferable embodiment, the pharmaceutical

100

composition of the present invention comprises

- i) 5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide or a salt thereof,
- ii) sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin or a salt thereof, and
- iii) water.

In another preferable embodiment, the pharmaceutical composition of the present invention comprises

- i) 5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide or a salt thereof,
- ii) sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin or a salt thereof,
- iii) water and
- iv) citric acid,

which is in the form of an injectable composition having a pH of about 2 to about 4.

Such preferable composition is prepared by a method comprising;

- i) dissolving a) 5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide or a salt thereof, b) sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin or a salt thereof and c) citric acid in water to give a solution, and
- ii) adjusting pH of the solution to about 2 to about 4.

For formulation of the pharmaceutical composition of the present invention, the order of dissolution of the components such as i) 5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide or a salt thereof, ii) sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin or a salt thereof and iii) citric acid is not particularly limited, and each component may be separately dissolved or two or more kinds of components may be dissolved simultaneously. When the pharmaceutical composition of the present invention is to be formulated by separately dissolving each component, for example, sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin or a salt thereof is dissolved in water to give a solution, citric acid and the like are dissolved in the solution, 5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide or a salt thereof is

101

further dissolved therein, and the solution is adjusted to pH about 2 to about 4. The pH can be adjusted using aqueous NaOH solution or aqueous HCl solution.

In still another preferable embodiment, the pharmaceutical composition of the present invention comprises

- i) 5 to 40 mg/mL of 5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide or a salt thereof,
- ii) 2 to 30 w/v% of sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin or a salt thereof,
- iii) water and
- iv) 10 to 100 mmol/L of citric acid,

which is in the form of an injectable composition having a pH of about 2 to about 4.

In the above-mentioned preferable embodiments, the sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin or a salt thereof is preferably sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin sodium salt.

In yet another preferable embodiment, the pharmaceutical composition of the present invention comprises

- i) the compound (I), a salt thereof or a prodrug thereof, and
- ii) sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin sodium salt.

In a more preferable embodiment, the pharmaceutical composition of the present invention comprises

- i) 5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide or a salt thereof, and
- ii) sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin or a salt thereof.

In a still more preferable embodiment, the pharmaceutical composition of the present invention comprises

- i) 5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide or a salt thereof, and
- ii) sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin sodium salt.

## EXAMPLES

The present invention is explained in detail in the

following by referring to Reference Examples, Examples, Comparative Examples and Experimental Examples, which are not to be construed as limitative.

The proportion of the mixed solvent is a weight mixing ratio of each solvent, wherein % means % by weight unless otherwise specified.

The following Reference Examples A can be produced according to Examples of WO2007/044779 and US2007/0117816.

[Reference Examples A]

Particular examples of compounds (I) involved in the pharmaceutical composition of the present invention include, but are not limited to:

5-bromo-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
5-bromo-8-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
5-bromo-3,8-dimethyl-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
5-phenyl-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
5-(3-(methylsulfonyl)phenyl)-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
N-(3-(9H-pyrido[2,3-b]indol-5-yl)phenyl)ethanesulfonamide;  
5-m-tolyl-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
N-cyclopropyl-3-(9H-pyrido[2,3-b]indol-5-yl)benzenesulfonamide;  
5-(3-methoxyphenyl)-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
5-(3,8-dimethyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-5-yl)-2-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide;  
3-(3,8-dimethyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-5-yl)-N-methylbenzenesulfonamide;  
3-(3,8-dimethyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-5-yl)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide;  
5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-8-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
N-(3-(3,8-dimethyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-5-yl)phenyl)propionamide;  
N-cyclopropyl-3-(3,8-dimethyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-5-yl)benzamide;  
N-(4-(9H-pyrido[2,3-b]indol-5-ylthio)phenyl)acetamide;  
5-(benzylthio)-9H-pyrido[2,3-b]indole;

5-(phenylthio)-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
 5-(benzylthio)-8-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
 5-(benzylthio)-3,8-dimethyl-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
 7-benzyl-5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3-methyl-7,9-dihydro-dipyrido[2,3-b;4',3'-d]pyrrol-8-one;  
 8-chloro-5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3-methyl-9H-dipyrido[2,3-b;4',3'-d]pyrrole;  
 N'-[5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3-methyl-9H-dipyrido[2,3-b;4',3'-d]pyrrol-8-yl]-N,N-dimethyl-ropane-1,3-diamine;  
 N'-[5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3-methyl-9H-dipyrido[2,3-b;4',3'-d]pyrrol-8-yl]-N,N-dimethyl-ethane-1,2-diamine;  
 [5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3-methyl-9H-dipyrido[2,3-b;4',3'-d]pyrrol-8-yl]-(3-morpholin-4-yl-propyl)-amine;  
 [5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3-methyl-9H-dipyrido[2,3-b;4',3'-d]pyrrol-8-yl]-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amine;  
 2-[5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3-methyl-9H-dipyrido[2,3-b;4',3'-d]pyrrol-8-ylamino]-ethanol;  
 [5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3-methyl-9H-dipyrido[2,3-b;4',3'-d]pyrrol-8-yl]-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-amine;  
 5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3,8-dimethyl-9H-dipyrido[2,3-b;4',3'-d]pyrrole;  
 5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-8-ethyl-3-methyl-9H-dipyrido[2,3-b;4',3'-d]pyrrole;  
 5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3-methyl-9H-dipyrido[2,3-b;4',3'-d]pyrrole-8-carbonitrile;  
 5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3-methyl-9H-dipyrido[2,3-b;4',3'-d]pyrrole-8-carboxylic acid amide;  
 5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-8-ethoxy-3-methyl-9H-dipyrido[2,3-b;4',3'-d]pyrrole;  
 {3-[5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3-methyl-9H-dipyrido[2,3-b;4',3'-d]pyrrol-8-yloxy]-propyl}-dimethyl-amine;  
 2-[5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3-methyl-9H-dipyrido[2,3-b;4',3'-d]pyrrol-8-yloxy]-ethanol;  
 5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3-methyl-8-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-9H-dipyrido[2,3-b;4',3'-d]pyrrole;  
 3-[5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3-methyl-9H-dipyrido[2,3-b;4',3'-d]pyrrol-8-yloxy]-propan-1-ol;  
 (R)-2-[5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3-methyl-9H-dipyrido[2,3-

104

b;4',3'-d]pyrrol-8-yloxymethyl]-propane-1,3-diol;  
(S)-2-[5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3-methyl-9H-dipyrido[2,3-b;4',3'-d]pyrrol-8-yloxymethyl]-propane-1,3-diol;  
1-[5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3-methyl-9H-dipyrido[2,3-b;4',3'-d]pyrrol-8-yloxy]-2-methyl-propan-2-ol;  
5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3-methyl-8-phenoxy-9H-dipyrido[2,3-b;4',3'-d]pyrrole;  
5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3-methyl-8-(thiazol-5-ylmethoxy)-9H-dipyrido[2,3-b;4',3'-d]pyrrole;  
5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-8-(1-ethyl-piperidin-4-ylmethoxy)-3-methyl-9H-dipyrido[2,3-b;4',3'-d]pyrrole;  
(S)-1-[5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3-methyl-9H-dipyrido[2,3-b;4',3'-d]pyrrol-8-yloxy]-propan-2-ol;  
(R)-1-[5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3-methyl-9H-dipyrido[2,3-b;4',3'-d]pyrrol-8-yloxy]-propan-2-ol;  
L-valine-2-[5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3-methyl-9H-dipyrido[2,3-b;4',3'-d]pyrrol-8-yloxy]-ethyl ester;  
L-alanine-(R)-2-[5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3-methyl-9H-dipyrido[2,3-b;4',3'-d]pyrrol-8-yloxy]-1-methyl-ethyl ester;  
3-(3-bromo-5-chloro-pyridin-2-ylamino)-5-chloro-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrazin-2-one;  
3,8-dichloro-5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-9H-dipyrido[2,3-b;4',3'-d]pyrrole;  
3-chloro-5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-8-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-9H-dipyrido[2,3-b;4',3'-d]pyrrole;  
(R)-1-[3-chloro-5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-9H-dipyrido[2,3-b;4',3'-d]pyrrol-8-yloxy]-propan-2-ol;  
2-[5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3-methyl-9H-dipyrido[2,3-b;4',3'-d]pyrrol-8-yl]methyl amine;  
2-[5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3-methyl-9H-dipyrido[2,3-b;4',3'-d]pyrrol-8-yl]methanethiol;  
2-[5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3-methyl-9H-dipyrido[2,3-b;4',3'-d]pyrrol-8-yl]ethanethiol;  
8-chloro-5-[3-(cyclopropylcarboxamide)phenyl]-3-methyl-9H-dipyrido[2,3-b;4',3'-d]pyrrole;  
2-[5-(3-cyclopropylcarbonylamino-phenyl)-3-methyl-9H-dipyrido[2,3-b;4',3'-d]pyrrol-8-yl]ethanethiol;  
9-(3-Ethanesulfonyl-phenyl)-5H-pyrazino[2,3-b]indole;

5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-7-(trifluoromethyl)-9H-pyrido[2,3-b]indole acetate;  
5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxylic acid;  
N-(2-(dimethylamino)ethyl)-5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide;  
N-(2-(methylamino)ethyl)-5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide;  
N-(2-(methoxy)ethyl)-5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide;  
N-(2-(dimethylamino)ethyl)-N-methyl-5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide;  
N,N-dimethyl-5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-methylcarboxamide;  
5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-yl (4-methylpiperazin-1-yl)methanone;  
5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-N-(2-piperazin-1-yl)ethyl)-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide;  
5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-N-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl)-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide;  
5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-yl (morpholino)methanone;  
azetidin-1-yl (5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-7-yl)methanone;  
(5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-7-yl) (thiazolidin-3-yl)methanone;  
(R)-5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-N-(2-hydroxypropyl)-3,8-dimethyl-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide;  
(S)-5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-N-(2-hydroxypropyl)-3,8-dimethyl-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide;  
5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-N-(2-hydroxyethyl)-3,8-dimethyl-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide;  
N-(2,3-dihydroxypropyl)-5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide;  
5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-3,8-dimethyl-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide;

106

5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-N-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-3,8-dimethyl-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide;  
 N-(1-ethylpiperidin-4-yl)-5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide;  
 5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-N-thiazol-2-yl)-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide;  
 5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-N-(2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl)-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide;  
 5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-N-(piperidin-3-yl)-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide;  
 5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-N-(piperidin-4-yl)-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide;  
 5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-N-(piperidin-3-yl)-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide;  
 5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-N-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-3,8-dimethyl-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide;  
 5-(3-(cyclopropanecarboxamido)phenyl)-N-(2-(dimethylamino)ethyl)-3,8-dimethyl-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide;  
 5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide;  
 5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-N-((1-methylpiperidin-4-yl)methyl)-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide;  
 N-(3-(dimethylamino)propyl)-5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide;  
 5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-N-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide;  
 (S)-5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-N-(1-methylpiperidin-3-yl)-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide;  
 (R)-5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-N-(1-methylpiperidin-3-yl)-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide;  
 5-chloro-3,8-dimethyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide;  
 5-(3-(cyclopropanecarboxamido)phenyl)-3,8-dimethyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide;  
 5-chloro-N-(2-(dimethylamino)ethyl)-3,8-dimethyl-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide;

107

5-(3-(cyclopropylcarbonyl)phenyl)-N-(2-(dimethylamino)ethyl)-3,8-dimethyl-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide;  
 5-amino-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carbonitrile;  
 5-iodo-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carbonitrile;  
 5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carbonitrile;  
 5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxylic acid amide;  
 5-amino-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxylic acid methyl ester;  
 5-iodo-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxylic acid methyl ester;  
 5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxylic acid methyl ester;  
 [5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-7-yl]-methanol;  
 [5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-7-ylmethyl]-dimethyl-amine;  
 5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3-methyl-7-morpholin-4-ylmethyl-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
 5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3-methyl-7-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
 5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3-methyl-7-pyrrolidin-1-ylmethyl-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
 [5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-7-ylmethyl]-ethyl-amine;  
 5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxylic acid;  
 [5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-7-yl]-(4-methyl-piperazin-1-yl)-methanone;  
 5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxylic acid (2-dimethylamino-ethyl)-amide;  
 5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxylic acid (3-dimethylamino-propyl)-amide;  
 5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3-methyl-7-(2H-tetrazol-5-yl)-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
 (3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-[5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-7-yl]-methanone;

N-ethyl-5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide;  
6-bromo-5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxylic acid methyl ester;  
8-bromo-5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxylic acid methyl ester;  
6-chloro-5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxylic acid methyl ester;  
8-chloro-5-(3-ethanesulfonyl-phenyl)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxylic acid methyl ester;  
5-(benzylthio)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxylic acid;  
5-(benzylthio)-N-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide;  
5-(3-(N-ethylsulfamoyl)phenyl)-8-methoxy-3-methyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide;  
5-(3-(cyclopropylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide;  
5-chloro-8-methoxy-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-8-methoxy-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-8-ol;  
8-methoxy-3-methyl-5-(3-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)phenyl)-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
(R)-8-methoxy-3-methyl-5-(3-(pyrrolidin-3-ylsulfonyl)phenyl)-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
N-cyclopropyl-4-(8-methoxy-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-5-yl)picolinamide;  
N-(3-(8-methoxy-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-5-yl)phenyl)acetamide;  
N-(3-(8-methoxy-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-5-yl)phenyl)cyclopropanecarboxamide;  
N-cyclopropyl-3-(8-methoxy-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-5-yl)benzamide;  
N,N-diethyl-3-(8-methoxy-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-5-yl)benzamide;  
5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-8-methoxy-3-methyl-9H-pyrido[2,3-

b]indole;  
 6-(8-methoxy-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-5-yl)-4H-chromen-4-one;  
 N-(2-hydroxyethyl)-3-(8-methoxy-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-5-yl)benzamide;  
 (3-(8-methoxy-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-5-yl)phenyl)(pyrrolidin-1-yl)methanone;  
 N-ethyl-3-(8-methoxy-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-5-yl)benzenesulfonamide;  
 8-ethoxy-5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
 8-(difluoromethoxy)-5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
 5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3-methyl-8-(2,2,2-trifluoroethoxy)-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
 5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3-methyl-8-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
 N-cyclopropyl-3-(3-methyl-8-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)-9H-pyrido[2,3-b]indol-5-yl)benzamide;  
 5-(3-(cyclopropylsulfonyl)phenyl)-3-methyl-8-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
 N-methyl-3-(3-methyl-8-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)-9H-pyrido[2,3-b]indole-5-yl)benzenesulfonamide;  
 N,N-dimethyl-3-(3-methyl-8-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)-9H-pyrido[2,3-b]indole-5-yl)benzenesulfonamide;  
 N-(3-(3-methyl-8-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)-9H-pyrido[2,3-b]indol-5-yl)phenyl)cyclopropanecarboxamide;  
 5-(3-(ethylthio)phenyl)-3-methyl-8-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
 5-(3-ethoxyphenyl)-3-methyl-8-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
 5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3-methyl-8-(piperidin-4-yl)methoxy)-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
 (S)-5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3-methyl-8-((1-methylpyrrolidin-3-yl)methoxy)-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
 (R)-5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3-methyl-8-((1-methylpyrrolidin-3-yl)methoxy)-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
 (S)-5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3-methyl-8-((1-

methylypyrrolidin-2-yl)methoxy)-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
(S)-5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3-methyl-8-(pyrrolidin-3-ylmethoxy)-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
(R)-5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3-methyl-8-(pyrrolidin-3-ylmethoxy)-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
3-(5-chloro-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-8-yloxy)-N,N-dimethylpropan-1-amine;  
N-(3-(8-(3-(dimethylamino)propoxy)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-5-yl)phenyl)cyclopropanecarboxamide;  
N-cyclopropyl-3-(8-(3-(dimethylamino)propoxy)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-5-yl)benzamide;  
3-(8-(3-(dimethylamino)propoxy)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-5-yl)-N-methylbenzenesulfonamide;  
3-(8-(3-(dimethylamino)propoxy)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-5-yl)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide;  
3-chloro-5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-8-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
3-chloro-5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-8-(piperidin-4-ylmethoxy)-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-8-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)-3-(trifluoromethyl)-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-8-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)-9H-pyrido[2,3-b]indole-3-carbonitrile;  
2-(5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-7-fluoro-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-8-yloxy)-N,N-dimethylethanamine;  
3-(3-chloro-5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-7-fluoro-9H-pyrido[2,3-b]indol-8-yloxy)-N,N-dimethylpropan-1-amine;  
3-(5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-8-yloxy)-N,N-dimethylpropan-1-amine;  
2-(5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-8-yloxy)-N,N-dimethylethanamine;  
5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-8-(2-methoxyethoxy)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
2-(5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-8-yloxy)acetonitrile;  
3-(5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-8-yloxy)propanenitrile;  
(R)-8-(1-tert-butyl-diphenylsilyloxy)propan-2-yloxy)-(5-(3-

(ethylsulfonyl)phenyl)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
 (R)-2-(5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-8-yloxy)propan-1-ol;  
 (S)-2-(5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-8-yloxy)propan-1-ol;  
 1-(5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-8-yloxy)propan-2-ol;  
 (S)-4-(5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-8-yloxy)-2-methylpentan-2-ol;  
 2-(5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-8-yloxy)ethanol;  
 3-(5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-8-yloxy)propan-1-ol;  
 3-(3-chloro-5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-8-methoxy-9H-pyrido[2,3-b]indol-8-ol;  
 (3-chloro-5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-9H-pyrido[2,3-b]indol-8-ol;  
 3-(3-chloro-5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-9H-pyrido[2,3-b]indol-8-yloxy)-N,N-dimethylpropan-1-amine;  
 2-(3-chloro-5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-9H-pyrido[2,3-b]indol-8-yloxy)-N,N-diethylethanamine;  
 2-(3-chloro-5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-9H-pyrido[2,3-b]indol-8-yloxy)-N,N-dimethylethanamine;  
 3-chloro-5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-8-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
 3-chloro-5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-8-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
 2-(3-chloro-5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-9H-pyrido[2,3-b]indol-8-yloxy)ethanol;  
 3-(3-chloro-5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-9H-pyrido[2,3-b]indol-8-yloxy)propan-1-ol;  
 (S)-2-(5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-8-yloxy)ethyl 2-aminopropanoate;  
 (S)-3-(5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-8-yloxy)propyl 2-aminopropanoate;  
 (S)-3-(3-chloro-5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-9H-pyrido[2,3-b]indol-8-yloxy)propyl 2-aminopropanoate;  
 (R)-8-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy)-5-(3-

112

ethylsulfonyl)phenyl)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
(S)-3-(5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-8-yloxy)propane-1,2-diol;  
(R)-3-(5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-8-yloxy)propane-1,2-diol;  
(R)-1-(dimethylamino)-3-(5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-8-yloxy)propan-2-ol;  
(R)-1-(5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-8-yloxy)propan-2-ol;  
(S)-1-(5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-8-yloxy)propan-2-ol;  
5-bromo-8-methoxy-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-7-amine;  
5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-8-methoxy-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-7-amine;  
N-(3-(7-amino-8-methoxy-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-5-yl)phenyl)-cyclopropanecarboxamide;  
3-(dimethylamino)-N-(5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-8-methoxy-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-7-yl)propanamide;  
N-(5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-8-methoxy-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-7-yl)-cyclopropanecarboxamide;  
1-acetyl-N-(5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-8-methoxy-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-7-yl)piperidine-4-carboxamide;  
3-(7-amino-8-methoxy-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-5-yl)-N-cyclopropylbenzamide;  
3-(7-(cyclopropanecarboxamido)-8-methoxy-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-5-yl)-N-cyclopropylbenzamide;  
7-chloro-5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-8-methoxy-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
7-chloro-5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-8-ol;  
3-(7-chloro-5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-8-yloxy)propan-1-ol;  
N-(5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-8-methoxy-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-7-yl)-N-methylcyclopropanecarboxamide;  
3-(dimethylamino)-N-(5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-8-methoxy-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-7-yl)-N-methylpropanamide;  
5-(3-(cyclopropylcarbonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide;

173

4-(2-(3-chloro-5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-9H-pyrido[2,3-b]indol-8-yloxy)ethyl)morpholine;  
3-(3-chloro-5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-9H-pyrido[2,3-b]indol-8-yloxy)propanenitrile;  
3-chloro-5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-8-(1-methylpiperidin-4-yloxy)-9H-pyrido[2,3-b]indole;  
3-(5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3-(trifluoromethyl)-9H-pyrido[2,3-b]indol-8-yloxy)-N,N-dimethylpropan-1-amine;  
(3-(8-methoxy-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-5-yl)phenyl)(morpholino)methanone;  
N-methoxy-3-(8-methoxy-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-5-yl)benzamide;  
5-(3-Ethanesulfonyl-phenyl)-8-(cyclopropylmethoxy)-3-methyl-9H-dipyrido[2,3-b;4',3'-d]pyrrole;  
N-(2-(diethylamino)ethyl)-5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide; and  
5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-N-(3-morpholinopropyl)-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide.

Particular examples of compounds (I) involved in the pharmaceutical composition of the present invention also include, but are not limited to:

5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide HCl salt;  
5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3-methyl-8-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)-9H-pyrido[2,3-b]indole HCl salt;  
3-chloro-5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-8-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)-9H-pyrido[2,3-b]indole HCl salt;  
3-(5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3-methyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-8-yloxy)-N,N-dimethylpropan-1-amine HCl salt;  
3-(3-chloro-5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-9H-pyrido[2,3-b]indol-8-yloxy)-N,N-dimethylpropan-1-amine HCl salt; and  
N-cyclopropyl-3-(3-methyl-8-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)-9H-pyrido[2,3-b]indol-5-yl)benzamide HCl salt.

#### Comparative Example 1

Solubilizing effect of citric acid buffer solutions at various pH values on 5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-

174

carboxamide (also sometimes referred to as compound A1) hydrochloride

Each of the solutions (0.1 mL) shown in Table 1 was added to compound A1 hydrochloride (about 2 mg), and solubility was confirmed with eye observation. When insoluble materials were recognized, the solution (0.1 mL) was further added, and solubility was confirmed by eye observation in the same manner. When insoluble materials were still recognized, the solution was thereafter added in the amounts of 0.05 mL, 0.15 mL, 0.4 mL, 0.4 mL, 0.4 mL and 0.4 mL, respectively in this order, and solubility was confirmed by eye observation. The concentration of the compound A1 hydrochloride determined from the total amount of the solution added up to the time point at which insoluble materials were not recognized, was taken as the solubility.

Compared to the solubility in the water for injection, a solubilizing effect in a 100 mM citric acid buffer solution at pH 2 was recognized, but a solubilizing effect exhibiting a solubility of 8 mg/mL or more was not obtained. In addition, the symbol "<" in the table indicates that insoluble materials were recognized at the time point where the solution was added up to a total amount of 2 mL.

Table 1

| Solution                                      | Weighed value<br>of compound<br>A1<br>hydrochloride | Total amount<br>of added<br>solution | Solubility         |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------|
| Water for<br>injection                        | 2.4 mg                                              | 2 mL                                 | < 1.2 mg/mL        |
| 100 mM Citric<br>acid buffer<br>solution pH 2 | 2.5 mg                                              | 1.2 mL                               | About 2.1<br>mg/mL |
| 100 mM Citric<br>acid buffer<br>solution pH 3 | 1.9 mg                                              | 2 mL                                 | About 1.0<br>mg/mL |
| 100 mM Citric<br>acid buffer<br>solution pH 4 | 2.5 mg                                              | 2 mL                                 | < 1.3 mg/mL        |
| 100 mM Citric<br>acid buffer<br>solution pH 5 | 2.6 mg                                              | 2 mL                                 | < 1.3 mg/mL        |
| 100 mM Citric<br>acid buffer<br>solution pH 7 | 2.4 mg                                              | 2 mL                                 | < 1.2 mg/mL        |
| 100 mM Citric<br>acid buffer<br>solution pH 9 | 2.4 mg                                              | 2 mL                                 | < 1.2 mg/mL        |

## Comparative Example 2

Solubilizing effect of various sugars on compound A1 hydrochloride

Each of the solutions (0.1 mL) shown in Table 2 was added to compound A1 hydrochloride (about 2 mg), and solubility was confirmed with eye observation. When insoluble materials were recognized, the solution (0.1 mL) was further added, and solubility was confirmed by eye observation in the same manner. When insoluble materials were still recognized, the solution was thereafter added in the amounts of 0.05 mL, 0.15 mL, 0.4 mL, 0.4 mL, 0.4 mL and 0.4 mL, respectively in this order, and solubility was confirmed by eye observation. The concentration

176

of the compound A1 hydrochloride determined from the total amount of the solution added up to the time point at which insoluble materials were not recognized, was taken as the solubility.

A solubilizing effect exhibiting a solubility of 8 mg/mL or more was not obtained with the solutions of sugars in Table 2. In addition, the symbol "<" in the table indicates that insoluble materials were recognized at the time point where the solution was added up to a total amount of 2 mL.

Table 2

| Solution                                  | Weighed value of compound A1 hydrochloride | Total amount of added solution | Solubility      |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------|-----------------|
| Water for injection                       | 2.4 mg                                     | 2 mL                           | < 1.2 mg/mL     |
| 5 w/v% D-mannitol in water for injection  | 2.2 mg                                     | 2 mL                           | About 1.1 mg/mL |
| 5 w/v% D-sorbitol in water for injection  | 2.6 mg                                     | 2 mL                           | About 1.3 mg/mL |
| 5 w/v% glucose in water for injection     | 2.5 mg                                     | 2 mL                           | About 1.3 mg/mL |
| 10 w/v% sucrose in water for injection    | 2.4 mg                                     | 2 mL                           | About 1.2 mg/mL |
| 10 w/v% maltose in water for injection    | 2.7 mg                                     | 2 mL                           | About 1.4 mg/mL |
| 10 w/v% Dextran 40 in water for injection | 2.5 mg                                     | 2 mL                           | < 1.3 mg/mL     |

Comparative Example 3

Solubilizing effect of various solubilizers on compound A1 hydrochloride

Each of the solutions (0.1 mL) shown in Table 3 was added

to compound A1 hydrochloride (about 2 mg), and solubility was confirmed with eye observation. When insoluble materials were recognized, the solution (0.1 mL) was further added, and solubility was confirmed by eye observation in the same manner. When insoluble materials were still recognized, the solution was thereafter added in the amounts of 0.05 mL, 0.15 mL, 0.4 mL, 0.4 mL, 0.4 mL and 0.4 mL, respectively in this order, and solubility was confirmed by eye observation. The concentration of the compound A1 hydrochloride determined from the total amount of the solution added up to the time point at which insoluble materials were not recognized, was taken as the solubility.

A solubilizing effect exhibiting a solubility of 8 mg/mL or more was not obtained with the solutions of solubilizers in Table 3. In addition, the symbol "<" in the table indicates that insoluble materials were recognized at the time point where the solution was added up to a total amount of 2 mL.

Table 3

| Solution                                               | Weighed value<br>of compound<br>A1<br>hydrochloride | Total amount<br>of added<br>solution | Solubility         |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------|
| Water for<br>injection                                 | 2.4 mg                                              | 2 mL                                 | < 1.2 mg/mL        |
| 100 w/v%<br>Ethanol                                    | 2.4 mg                                              | 2 mL                                 | < 1.2 mg/mL        |
| 100 w/v%<br>Polyethylene<br>glycol 300                 | 2.1 mg                                              | 2 mL                                 | < 1.1 mg/mL        |
| 100 w/v%<br>Polyethylene<br>glycol 400                 | 2.5 mg                                              | 2 mL                                 | < 1.3 mg/mL        |
| 10 w/v%<br>Polysorbate<br>80 in water<br>for injection | 2.6 mg                                              | 1.2 mL                               | About 2.2<br>mg/mL |
| 10 w/v%<br>Polysorbate<br>20 in water<br>for injection | 2.2 mg                                              | 1.2 mL                               | About 1.8<br>mg/mL |
| 100 w/v%<br>Soybean oil                                | 2.3 mg                                              | 2 mL                                 | < 1.2 mg/mL        |

178

## Example 1

0.25 mL of a 30 w/v% solution of sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin sodium salt (Captisol; registered trademark, clinical grade) in water for injection was added to 2.3 mg of compound A1 hydrochloride to prepare a solution. Upon eye observation, the solution was clear, and no insoluble materials were recognized.

## Example 2

0.25 mL of a 30 w/v% solution of 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin in water for injection was added to 2.6 mg of compound A1 hydrochloride to prepare a solution. Upon eye observation, the solution was clear, and no insoluble materials were recognized.

## Example 3

0.25 mL of a 30 w/v% solution of maltosyl- $\beta$ -cyclodextrin in water for injection was added to 2.7 mg of compound A1 hydrochloride to prepare a solution. Upon eye observation, the solution was clear, and no insoluble materials were recognized.

## Example 4

Sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin sodium salt (Captisol; registered trademark, research grade) was added and dissolved in water for injection, subsequently citric acid monohydrate was added and dissolved therein, and in the resulting solution, compound A1 hydrochloride was added and dissolved, so that the concentrations of the components in the solution would be 20 mg/mL for compound A1 (free form), 12 w/v% for sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin sodium salt (Captisol; registered trademark, research grade), and 40 mM for citric acid. Thereafter, the resulting solution was made up with water for injection so as to prepare a solution at about pH 3.

## Example 5

Sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin sodium salt (Captisol; registered trademark, research grade) was added and dissolved

179

in water for injection, subsequently citric acid monohydrate was added and dissolved therein, and in the resulting solution, compound A1 hydrochloride was added and dissolved, so that the concentrations of the components in the solution would be 20 mg/mL for compound A1 (free form), 12 w/v% for sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin sodium salt (Captisol; registered trademark, research grade), and 40 mM for citric acid. Thereafter, the resulting solution was made up with water for injection so as to prepare a solution at about pH 3. Then, the solution was adjusted to about pH 2.5 with a small amount of hydrochloric acid, was prepared.

#### Example 6

Sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin sodium salt (Captisol; registered trademark, research grade) was added and dissolved in water for injection, subsequently citric acid monohydrate was added and dissolved therein, and in the resulting solution, compound A1 hydrochloride was added and dissolved, so that the concentrations of the components in the solution would be 20 mg/mL for compound A1 (free form), 12 w/v% for sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin sodium salt (Captisol; registered trademark, research grade), and 40 mM for citric acid. Thereafter, the resulting solution was made up with water for injection so as to prepare a solution at about pH 3. Then, the solution was adjusted to about pH 3.5 with a small amount of sodium hydroxide, was prepared.

#### Experimental Example 1

Solubility improving effect of various cyclodextrin derivatives on compound A1 hydrochloride

Each of the solutions (0.1 mL) shown in Table 4 was added to compound A1 hydrochloride (about 2 mg), and solubility was confirmed with eye observation. When insoluble materials were recognized, the solution (0.1 mL) was further added, and solubility was confirmed by eye observation in the same manner. When insoluble materials were still recognized, the solution was thereafter added in the amounts of 0.05 mL, 0.15 mL, 0.4 mL, 0.4 mL, 0.4 mL and 0.4 mL, respectively in this order, and

120

solubility was confirmed by eye observation. The concentration of the compound A1 hydrochloride determined from the total amount of the solution added up to the time point at which insoluble materials were not recognized, was taken as the solubility.

Compared to the solubility in the water for injection, all of the various cyclodextrin derivative solutions shown in Table 4 exhibited remarkable solubility improving effect, a solubility of 8 mg/mL or more. In addition, the symbol "<" in the table indicates that insoluble materials were recognized at the time point where the solution was added up to a total amount of 2 mL.

Table 4

| Solution                                                                                                                            | Weighed value of compound A1 hydrochloride | Total amount of added solution | Solubility       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------|------------------|
| Water for injection                                                                                                                 | 2.4 mg                                     | 2 mL                           | < 1.2 mg/mL      |
| 30 w/v% Sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin sodium salt (Captisol; registered trademark, clinical grade) in water for injection | 2.3 mg                                     | 0.25 mL                        | About 9.2 mg/mL  |
| 30 w/v% 2-Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin in water for injection                                                               | 2.6 mg                                     | 0.25 mL                        | About 10.4 mg/mL |
| 30 w/v% Maltosyl- $\beta$ -cyclodextrin in water for injection                                                                      | 2.7 mg                                     | 0.25 mL                        | About 10.8 mg/mL |

#### Experimental Example 2

Solubility improving effect of sulfobutyl ether- $\beta$ -

cyclodextrin sodium salt solutions at various pH values on compound A1 hydrochloride

To each of the various solutions shown in Table 5, compound A1 hydrochloride was added in an amount exceeding the saturation concentration, and the mixture was shaken for 18 hours at 25°C. Subsequently, this solution was filtered in two stages through a hydrophilic filter having a pore size of 0.45  $\mu\text{m}$  and a hydrophilic filter having a pore size of 0.22  $\mu\text{m}$ , the filtrate was recovered, and the concentration of the compound A1 (free form) in the filtrate was measured by HPLC to examine solubility. It was found from the data of Table 5 that the addition of sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin sodium salt (Captisol; registered trademark, research grade) resulted in a significant increase in the solubility of compound A1.

Table 5

| Solution                                                                                                                                                         | Solubility |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 40 mM Citric acid, water for injection, HCl, pH 2.5                                                                                                              | 8.0 mg/mL  |
| 5 w/v% Sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin sodium salt (Captisol; registered trademark, research grade), 40 mM Citric acid, water for injection, HCl, pH 2.5 | 29.2 mg/mL |
| 40 mM Citric acid, water for injection, NaOH, pH 4                                                                                                               | 0.3 mg/mL  |
| 5 w/v% Sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin sodium salt (Captisol; registered trademark, research grade), 40 mM Citric acid, water for injection, NaOH, pH 4  | 24.5 mg/mL |
| 40 mM Citric acid, water for injection, NaOH, pH 5                                                                                                               | 0.1 mg/mL  |
| 5 w/v% Sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin sodium salt (Captisol; registered trademark, research grade), 40 mM Citric acid, water for injection, NaOH, pH 5  | 22.9 mg/mL |

### Experimental Example 3

Solubility improving effect of sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin sodium salt solutions having various concentrations on compound A1 hydrochloride

To each of the various solutions shown in Table 6, compound A1 hydrochloride was added in an amount exceeding the saturation concentration, and the mixture was shaken for 18

hours at 5°C. Subsequently, this solution was filtered in two stages through a hydrophilic filter having a pore size of 0.45  $\mu\text{m}$  and a hydrophilic filter having a pore size of 0.22  $\mu\text{m}$ , the filtrate was recovered, and the concentration of the compound A1 (free form) in the filtrate was measured by HPLC to examine solubility. It was found from the data of Table 6 that the addition of sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin sodium salt (Captisol; registered trademark, research grade) resulted in a significant increase in the solubility of compound A1.

Table 6

| Solution                                                                                                                                                          | Solubility |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 40 mM Citric acid, water for injection, NaOH, pH 4                                                                                                                | 0.1 mg/mL  |
| 2.5 w/v% Sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin sodium salt (Captisol; registered trademark, research grade), 40 mM Citric acid, water for injection, NaOH, pH 4 | 13.0 mg/mL |
| 5 w/v% Sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin sodium salt (Captisol; registered trademark, research grade), 40 mM Citric acid, water for injection, NaOH, pH 4   | 20.9 mg/mL |
| 7.5 w/v% Sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin sodium salt (Captisol; registered trademark, research grade), 40 mM Citric acid, water for injection, NaOH, pH 4 | 27.6 mg/mL |
| 10 w/v% Sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin sodium salt (Captisol; registered trademark, research grade), 40 mM Citric acid, water for injection, NaOH, pH 4  | 32.8 mg/mL |
| 12 w/v% Sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin sodium salt (Captisol; registered trademark, research grade), 40 mM Citric acid, water for injection, NaOH, pH 4  | 35.4 mg/mL |
| 20 w/v% Sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin sodium salt (Captisol; registered trademark, research grade), 40 mM Citric acid, water for injection, NaOH, pH 4  | 43.6 mg/mL |
| 30 w/v% Sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin sodium salt (Captisol; registered trademark, research grade), 40 mM Citric acid, water for injection, NaOH, pH 4  | 49.9 mg/mL |

Experimental Example 4

123

Stability improving effect of sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin sodium salt solution on compound A1 hydrochloride

Sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin sodium salt (Captisol; registered trademark, research grade) was added and dissolved in water for injection, subsequently citric acid monohydrate was added and dissolved therein, and in the resulting solution, compound A1 hydrochloride was added and dissolved, so that the concentrations of the components in the solution would be 20 mg/mL for compound A1 (free form), 12 w/v% for sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin sodium salt (Captisol; registered trademark, research grade), and 40 mM for citric acid. Thereafter, the resulting solution was made up with water for injection so as to prepare a solution at about pH 3. Then, the solution was adjusted to about pH 2.5 with a small amount of hydrochloric acid, and the solution was adjusted to about pH 3.5 with a small amount of sodium hydroxide, were prepared.

These solutions were respectively filtered through a hydrophilic filter having a pore size of 0.22  $\mu$ m, and then were filled in colorless USP Type I glass vials in an amount of about 11 mL each. The vial head space was purged with nitrogen, and the vial was sealed with a rubber stopper and an aluminum overseal to produce solution injectable preparations at about pH 2.5, 3 or 3.5.

The produced injectable preparations were stored at 5°C, 25°C/60% RH, or 40°C/75% RH, and were tested for stability. The results in Table 7 were obtained. It was found from the data of Table 7 that the pharmaceutical composition of the present invention was very stable.

Table 7

| Storage Condition |    | pH  | FIM <sup>*1</sup> | Particulate Matter <sup>*2</sup><br>(per container)<br>≥10 μm ≥25 μm |   | Assay (%) | Compound A1<br>(free base)<br>Concentration<br>(mg/mL) |
|-------------------|----|-----|-------------------|----------------------------------------------------------------------|---|-----------|--------------------------------------------------------|
| Initial           |    | 2.5 | Passed            | 3                                                                    | 0 | 100.1     | 20.0                                                   |
| 5°C               | 3M | 2.5 | Passed            | 11                                                                   | 1 | 101.0     | 20.2                                                   |
| 25°C/60%RH        | 3M | 2.5 | Passed            | 7                                                                    | 0 | 99.8      | 20.0                                                   |
| 40°C/75%RH        | 3M | 2.5 | Passed            | 7                                                                    | 0 | 100.0     | 20.0                                                   |
| Initial           |    | 3.0 | Passed            | 16                                                                   | 1 | 99.7      | 19.9                                                   |
| 5°C               | 3M | 3.0 | Passed            | 3                                                                    | 0 | 101.3     | 20.3                                                   |
| 25°C/60%RH        | 3M | 3.0 | Passed            | 2                                                                    | 0 | 99.3      | 19.9                                                   |
| 40°C/75%RH        | 3M | 3.0 | Passed            | 9                                                                    | 1 | 100.5     | 20.1                                                   |
| Initial           |    | 3.5 | Passed            | 1                                                                    | 0 | 100.0     | 20.0                                                   |
| 5°C               | 3M | 3.5 | Passed            | 1                                                                    | 0 | 101.3     | 20.3                                                   |
| 25°C/60%RH        | 3M | 3.4 | Passed            | 14                                                                   | 1 | 99.2      | 19.8                                                   |
| 40°C/75%RH        | 3M | 3.4 | Passed            | 1                                                                    | 0 | 99.0      | 19.8                                                   |

\*1: Foreign insoluble matter: visually inspected under 3750 Lux illuminance

\*2: USP <788> Particulate Matter limit: not more than 6000 for ≥ 10 μm, not more than 600 for ≥ 25 μm

#### Experimental Example 5

Stability improving effect of sulfobutyl ether-β-cyclodextrin sodium salt solution on compound A1 hydrochloride

The preparation at pH 3 produced in Experimental Example 4 was diluted to 100-folds with physiological saline and a 5% glucose solution to obtain a solution having a concentration of compound A1 (free form) of 0.2 mg/mL. The solution was stored under shaded conditions at 25°C for 24 hours, and stability was examined. The results in Table 8 were obtained. It was found from the data of Table 8 that the pharmaceutical composition of the present invention was very stable even after dilution with physiological saline and a 5% glucose solution.

Table 8

|            | Storage Condition                  | pH  | FIM <sup>*1</sup> | Particulate Matter <sup>*2</sup><br>(per container)<br>≥10 μm ≥25 μm |    | Compound A1 (free base) Content (% of initial) |
|------------|------------------------------------|-----|-------------------|----------------------------------------------------------------------|----|------------------------------------------------|
|            |                                    |     |                   |                                                                      |    |                                                |
| 0.9% NaCl  | Initial                            | 3.6 | Passed            | 203                                                                  | 0  | 100                                            |
|            | 25°C, 24 hrs<br>Protect from light | 3.6 | Passed            | 417                                                                  | 17 | 99.4                                           |
| 5% Glucose | Initial                            | 3.8 | Passed            | 467                                                                  | 3  | 100                                            |
|            | 25°C, 24 hrs<br>Protect from light | 3.8 | Passed            | 567                                                                  | 20 | 101.0                                          |

\*1: Foreign insoluble matter: visually inspected under 3750 Lux illuminance

\*2: USP <788> Particulate Matter limit: not more than 6000 for ≥ 10 μm, not more than 600 for ≥ 25 μm

### INDUSTRIAL APPLICABILITY

The pharmaceutical composition of the present invention contains a water-insoluble or slightly water-soluble compound (I), a salt thereof or a prodrug thereof, having improved solubility, stability property and the like. The pharmaceutical composition of the present invention is useful as a Kinase inhibitor for the prophylaxis or treatment of diseases such as cancer, inflammation, inflammatory bowel disease, psoriasis, transplant rejection, amyotrophic lateral sclerosis, corticobasal degeneration, Down syndrome, Huntington's Disease, Parkinson's Disease, postencephalatic parkinsonism, progressive supranuclear palsy, Pick's Disease, Niemann-Pick's Disease, stroke, head trauma and other chronic neurodegenerative diseases, Bipolar Disease, affective disorders, depression, schizophrenia, cognitive disorders, hair loss, contraceptive medication, mild Cognitive Impairment, Age-Associated Memory Impairment, Age-Related Cognitive Decline, Cognitive Impairment No Dementia, mild cognitive decline, mild neurocognitive decline, Late-Life Forgetfulness,

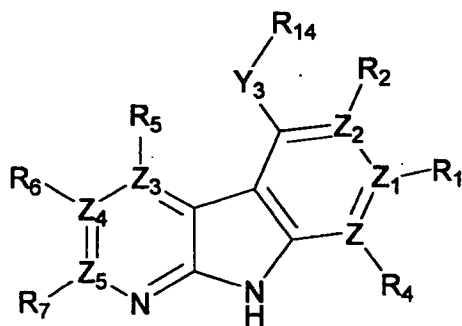
126

memory impairment and cognitive impairment, androgenetic alopecia, dementia related diseases, Alzheimer's Disease, conditions associated with kinases, arthritis and the like.

This application is based on a US provisional patent application No. 61/032,165, the contents of which are incorporated in full herein by this reference.

## CLAIMS

1. A pharmaceutical composition comprising;  
i) a compound represented by formula (I):



wherein

Z, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> and Z<sub>5</sub> are each independently selected from the group consisting of C and N;

R<sub>1</sub> is -Y<sub>1</sub>-R<sub>12</sub>, or R<sub>1</sub> is absent when Z<sub>1</sub> is N;

R<sub>2</sub> is -Y<sub>2</sub>-R<sub>13</sub>, or R<sub>2</sub> is absent when Z<sub>2</sub> is N, or R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are taken together to form a substituted or unsubstituted ring;

Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> and Y<sub>3</sub> are each independently absent or a linker providing 1 or 2 atom separation between R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub> or R<sub>14</sub> and the ring to which Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> or Y<sub>3</sub> is attached, wherein the atoms of the linker providing the separation are selected from the group consisting of carbon, oxygen, nitrogen, and sulfur;

R<sub>4</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, carbonyloxy, alkoxy, carbonyl, amino, (C<sub>1-5</sub>)alkylamino, (C<sub>1-5</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-5</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-6</sub>)cycloalkyl and hetero(C<sub>3-6</sub>)cycloalkyl, each substituted or unsubstituted, with the proviso that R<sub>4</sub> is absent when the atom to which it is bound is N;

R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> are each independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl,

728

sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, aryl, heteroaryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted, with the proviso that each of R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> is absent when the atom to which it is bound is N;

R<sub>7</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, halo, hydroxy, alkoxy, amino and (C<sub>1-5</sub>)alkyl, each substituted or unsubstituted, with the proviso that R<sub>7</sub> is absent when the atom to which it is bound is N;

R<sub>12</sub> and R<sub>13</sub> are each independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, aryl, heteroaryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted, or R<sub>12</sub> and R<sub>13</sub> are taken together to form a substituted or unsubstituted ring; and

R<sub>14</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-</sub>

130

about 10 mol of the cyclodextrin derivative per 1 mol of the compound of the formula (I) described in claim 1.

8. The composition of claim 1, wherein the cyclodextrin derivative is at least one selected from a hydroxyalkyl cyclodextrin, a glucosyl cyclodextrin, a maltosyl cyclodextrin and a sulfoalkyl ether cyclodextrin.

9. The composition of claim 1, wherein the cyclodextrin derivative is at least one selected from a hydroxyalkyl cyclodextrin, a glucosyl cyclodextrin, a maltosyl cyclodextrin and a sulfoalkyl ether cyclodextrin, and a salt thereof.

10. The composition of claim 1, wherein the cyclodextrin derivative is sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin sodium salt.

11. The composition of claim 1, wherein the content of the cyclodextrin derivative in the pharmaceutical composition is about 0.01 to about 90 w/v%.

12. The composition of claim 1, which is an agent for preventing or treating of cancer, inflammation, inflammatory bowel disease, psoriasis, transplant rejection, amyotrophic lateral sclerosis, corticobasal degeneration, Down syndrome, Huntington's Disease, Parkinson's Disease, postencephalatic parkinsonism, progressive supranuclear palsy, Pick's Disease, Niemann-Pick's Disease, stroke, head trauma and other chronic neurodegenerative diseases, Bipolar Disease, affective disorders, depression, schizophrenia, cognitive disorders, hair loss, contraceptive medication, mild Cognitive Impairment, Age-Associated Memory Impairment, Age-Related Cognitive Decline, Cognitive Impairment No Dementia, mild cognitive decline, mild neurocognitive decline, Late-Life Forgetfulness, memory impairment, cognitive impairment, androgenetic alopecia, dementia related diseases, Alzheimer's Disease or conditions associated with kinases.

13. A pharmaceutical composition comprising;

- i) 5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide or a salt thereof,
- ii) sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin or a salt thereof, and
- iii) water.

14. A pharmaceutical composition comprising;

- i) 5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide or a salt thereof,
- ii) sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin or a salt thereof,
- iii) water and
- iv) citric acid,

which is an injectable composition, having a pH of about 2 to about 4.

15. The composition of claim 14, which is prepared by a method comprising;

- i) dissolving a) 5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide or a salt thereof, b) sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin or a salt thereof and c) citric acid in water to obtain a solution, and
- ii) adjusting pH of the solution to about 2 to about 4.

16. A pharmaceutical composition comprising;

- i) 5 to 40 mg/mL of 5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide or a salt thereof,
- ii) 2 to 30 w/v% of sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin or a salt thereof,
- iii) water and
- iv) 10 to 100 mmol/L of citric acid,

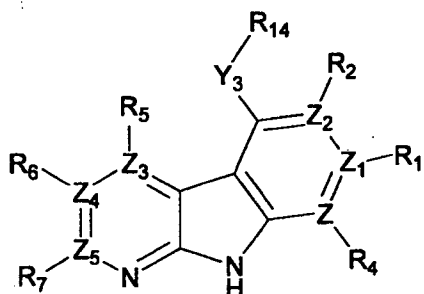
which is an injectable composition, having a pH of about 2 to about 4.

17. The composition of any one of claims 13 - 16, wherein the sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin or a salt thereof is sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin sodium salt.

132

18. A pharmaceutical composition comprising;

i) a compound represented by formula (I):



wherein

Z, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> and Z<sub>5</sub> are each independently selected from the group consisting of C and N;

R<sub>1</sub> is -Y<sub>1</sub>-R<sub>12</sub>, or R<sub>1</sub> is absent when Z<sub>1</sub> is N;

R<sub>2</sub> is -Y<sub>2</sub>-R<sub>13</sub>, or R<sub>2</sub> is absent when Z<sub>2</sub> is N, or R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are taken together to form a substituted or unsubstituted ring;

Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> and Y<sub>3</sub> are each independently absent or a linker providing 1 or 2 atom separation between R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub> or R<sub>14</sub> and the ring to which Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> or Y<sub>3</sub> is attached, wherein the atoms of the linker providing the separation are selected from the group consisting of carbon, oxygen, nitrogen and sulfur;

R<sub>4</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, carbonyloxy, alkoxy, carbonyl, amino, (C<sub>1-5</sub>)alkylamino, (C<sub>1-5</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-5</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-6</sub>)cycloalkyl and hetero(C<sub>3-6</sub>)cycloalkyl, each substituted or unsubstituted, with the proviso that R<sub>4</sub> is absent when the atom to which it is bound is N;

R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> are each independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl,

129

<sub>10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, aryl, heteroaryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted,

with the provisos that (a) -Y<sub>3</sub>-R<sub>14</sub> is not H when Z, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> and Z<sub>5</sub> are all C; R<sub>5</sub> is a substituted amino group; and R<sub>2</sub> is methoxy or R<sub>7</sub> is methyl or amino; and (b) R<sub>14</sub> is not 3-chlorophenyl when R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> and R<sub>7</sub> are each H; Z and Z<sub>2</sub> are each N; R<sub>2</sub> and R<sub>4</sub> are absent; Z<sub>1</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> and Z<sub>5</sub> are all C; and Y<sub>3</sub> is NH,

a salt thereof or a prodrug thereof,

ii) at least one cyclodextrin derivative and

iii) water.

2. The composition of claim 1, wherein the compound represented by the formula (I) described in claim 1 is 5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide.

3. The composition of claim 1, which is used as an injectable composition.

4. The composition of claim 1, which is a non-emulsified composition.

5. The composition of claim 1, further comprising at least one pharmaceutically acceptable substance selected from a solubilizer, a suspending agent, an isotonic agent, a buffering agent, a local anesthetics and a pH adjusting agent.

6. The composition of claim 1, wherein pH of the composition is 2 to 5.

7. The composition of claim 1, which comprises about 0.01 to

thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, aryl, heteroaryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted, with the proviso that each of R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> is absent when the atom to which it is bound is N;

R<sub>7</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, halo, hydroxy, alkoxy, amino and (C<sub>1-5</sub>)alkyl, each substituted or unsubstituted, with the proviso that R<sub>7</sub> is absent when the atom to which it is bound is N;

R<sub>12</sub> and R<sub>13</sub> are each independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, aryl, heteroaryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted, or R<sub>12</sub> and R<sub>13</sub> are taken together to form a substituted or unsubstituted ring; and

R<sub>14</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, amino, (C<sub>1-10</sub>)alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C<sub>1-10</sub>)alkyl, halo(C<sub>1-10</sub>)alkyl, carbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, thiocarbonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfonyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, sulfinyl(C<sub>1-3</sub>)alkyl, amino(C<sub>1-10</sub>)alkyl, imino(C<sub>1-3</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl,

134

hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1-10</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicycloaryl(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)cycloalkyl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloalkyl, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicycloalkyl, aryl, heteroaryl, (C<sub>9-12</sub>)bicycloaryl and hetero(C<sub>4-12</sub>)bicycloaryl, each substituted or unsubstituted,

with the provisos that (a) -Y<sub>3</sub>-R<sub>14</sub> is not H when Z, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> and Z<sub>5</sub> are all C; R<sub>5</sub> is a substituted amino group; and R<sub>2</sub> is methoxy or R<sub>7</sub> is methyl or amino; and (b) R<sub>14</sub> is not 3-chlorophenyl when R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> and R<sub>7</sub> are each H; Z and Z<sub>2</sub> are each N; R<sub>2</sub> and R<sub>4</sub> are absent; Z<sub>1</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> and Z<sub>5</sub> are all C; and Y<sub>3</sub> is NH,

a salt thereof or a prodrug thereof, and

ii) sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin sodium salt.

19. A pharmaceutical composition comprising;

i) 5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide or a salt thereof, and

ii) sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin or a salt thereof.

20. A pharmaceutical composition comprising;

i) 5-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3,8-dimethyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-9H-pyrido[2,3-b]indole-7-carboxamide or a salt thereof, and

ii) sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin sodium salt.

21. A method for preventing or treating cancer, inflammation, inflammatory bowel disease, psoriasis, transplant rejection, amyotrophic lateral sclerosis, corticobasal degeneration, Down syndrome, Huntington's Disease, Parkinson's Disease, postencephalatic parkinsonism, progressive supranuclear palsy, Pick's Disease, Niemann-Pick's Disease, stroke, head trauma and other chronic neurodegenerative diseases, Bipolar Disease, affective disorders, depression, schizophrenia, cognitive disorders, hair loss, contraceptive medication, mild Cognitive Impairment, Age-Associated Memory Impairment, Age-Related

135

Cognitive Decline, Cognitive Impairment No Dementia, mild cognitive decline, mild neurocognitive decline, Late-Life Forgetfulness, memory impairment, cognitive impairment, androgenetic alopecia, dementia related diseases, Alzheimer's Disease or conditions associated with kinases, which comprises administering an effective amount of the composition of claim 1 to a mammalian species in need thereof.

22. A method of improving solubility in water of the compound of the formula (I) described in claim 1, a salt thereof or a prodrug thereof, which comprises combining the compound of the formula (I), a salt thereof or a prodrug thereof with at least one cyclodextrin derivative.

23. A method of improving stability in water of the compound of the formula (I) described in claim 1, a salt thereof or a prodrug thereof, which comprises combining the compound of the formula (I), a salt thereof or a prodrug thereof with at least one cyclodextrin derivative.

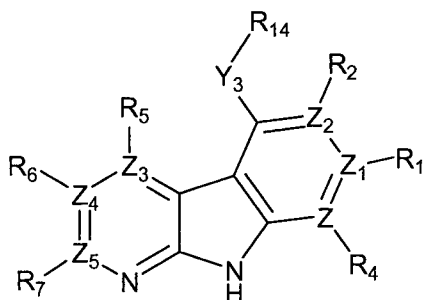
## COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA

## Campo técnico

La presente invención hace referencia a una composición farmacéutica donde se mejora la solubilidad o estabilidad de un compuesto insoluble en agua o ligeramente hidrosoluble, y un método para mejorar la solubilidad o estabilidad del compuesto.

## Antecedentes de la invención

WO2007/044779 y US2007/0117816 describen que un compuesto representado por la fórmula:



donde

Z, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en C y N;

R<sub>1</sub> es -Y<sub>1</sub>-R<sub>12</sub>, o R<sub>1</sub> está ausente cuando Z<sub>1</sub> es N;

R<sub>2</sub> es -Y<sub>2</sub>-R<sub>13</sub>, o R<sub>2</sub> está ausente cuando Z<sub>2</sub> es N, o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se toman en conjunto para formar un anillo;

Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> e Y<sub>3</sub> están independientemente ausentes o son un conector que provee una separación de 1 o 2 átomos entre R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub> o R<sub>14</sub> y el anillo al que Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> o Y<sub>3</sub> están unidos, donde los átomos del conector que provee la separación se seleccionan del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre;

R<sub>4</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxio, carbonilo, alquilo (C<sub>1-5</sub>), haloalquilo (C<sub>1-5</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-5</sub>), arilalquilo (C<sub>1-5</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>) y heterocicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de que R<sub>4</sub> esté ausente cuando el átomo al que esté unido sea N;

R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxio, alquilo, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C<sub>1-10</sub>), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C<sub>1-10</sub>), haloalquilo (C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo (C<sub>1-3</sub>), cicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>),

heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), bicicloaril ( $C_{9-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril ( $C_{8-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo, heteroarilo, bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de que cada uno de  $R_5$  y  $R_6$  esté ausente cuando el átomo al que esté unido sea N;

$R_7$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquilo ( $C_{1-5}$ ), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de que  $R_7$  esté ausente cuando el átomo al que esté unido sea N;

$R_{12}$  y  $R_{13}$  se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-3}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), bicicloaril ( $C_{9-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril ( $C_{8-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo, heteroarilo, bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido, o  $R_{12}$  y  $R_{13}$  se toman en conjunto para formar un anillo; y

$R_{14}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-3}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), bicicloaril ( $C_{9-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril ( $C_{8-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo, heteroarilo, bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de que (a)  $-Y_3-R_{14}$  no sea H cuando Z,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$  y  $Z_5$  son C;  $R_5$  sea un grupo amino sustituido; y  $R_2$  sea metoxi o  $R_7$  sea metilo o amino; y

(b)  $R_{14}$  no sea 3-clorofenilo cuando  $R_1$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  son H; Z y  $Z_2$  sean N;  $R_2$  y  $R_4$  estén ausentes;  $Z_1$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$  y  $Z_5$  sean todos C; e  $Y_3$  sea NH,

una sal del mismo y un profármaco del mismo, tienen un efecto inhibitorio de la quinasa y que son útiles como agente profiláctico y terapéutico contra las enfermedades, que incluyen, cáncer, inflamación, enfermedad intestinal inflamatoria, psoriasis, rechazo al trasplante, esclerosis amiotrófica lateral, degeneración corticobasal, síndrome de Down, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo postencefalítico, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, enfermedad de Niemann-Pick, apoplejía, traumas en la cabeza y otras enfermedades neurodegenerativas crónicas, trastorno bipolar, trastornos afectivos, depresión, esquizofrenia, trastornos cognitivos, pérdida del cabello, medicación anticonceptiva, deficiencia cognitiva leve, deficiencia de la memoria asociada con la edad, deterioro cognitivo asociado con la edad, deficiencia cognitiva sin demencia, deterioro cognitivo leve, deterioro neurocognitivo leve, Amnesia a edad avanzada, deficiencia de la memoria, deficiencia cognitiva, alopecia androgenética, enfermedades relacionadas con demencia, enfermedad de Alzheimer, afecciones asociadas con quinasas, artritis y similares.

#### Revelación de la invención

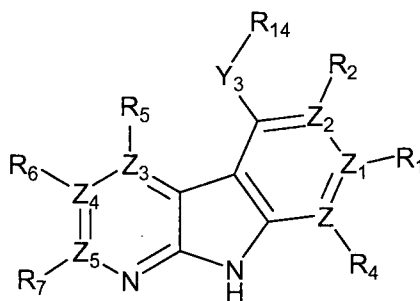
La presente invención busca proveer una composición farmacéutica donde se mejora la solubilidad, estabilidad y similares de un compuesto insoluble en agua o ligeramente hidrosoluble, y un método para mejorar la solubilidad o estabilidad del compuesto mencionado con anterioridad.

En vista de los problemas mencionados con anterioridad, los inventores de la presente han conducido estudios intensivos e inesperadamente han logrado obtener una composición farmacéutica donde se mejora considerablemente la solubilidad, estabilidad y similares de dicho compuesto, mediante la combinación del compuesto mencionado con anterioridad y un derivado de ciclodextrina. Con base en este hallazgo, los inventores de la presente han investigado en mayor detalle y completaron la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención provee

[1] una composición farmacéutica que comprende;

i) un compuesto representado por la fórmula (I):



donde

$Z$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$  y  $Z_5$  se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en C y N;

$R_1$  es  $-Y_1-R_{12}$ , o  $R_1$  está ausente cuando  $Z_1$  es N;

$R_2$  es  $-Y_2-R_{13}$ , o  $R_2$  está ausente cuando  $Z_2$  es N, o  $R_1$  y  $R_2$  se toman en conjunto para formar un anillo sustituido o no sustituido;

$Y_1$ ,  $Y_2$  e  $Y_3$  están independientemente ausentes o son un conector que provee una separación de 1 o 2 átomos entre  $R_{12}$ ,  $R_{13}$  o  $R_{14}$  y al anillo al que  $Y_1$ ,  $Y_2$  o  $Y_3$  están unidos, donde los átomos del conector que provee la separación se seleccionan del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre;

$R_4$  se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxio, carbonilo, alcoxio, carbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-5}$ ), alquilo ( $C_{1-5}$ ), haloalquilo ( $C_{1-5}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-5}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ) y heterocicloalquilo ( $C_{3-6}$ ), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de que  $R_4$  esté ausente cuando el átomo al que esté unido sea N;

$R_5$  y  $R_6$  se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxio, alcoxio, ariloxio, heteroariloxio, carbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-3}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), bicicloaril ( $C_{9-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril ( $C_{8-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo, heteroarilo, bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de que cada uno de  $R_5$  y  $R_6$  esté ausente cuando el átomo al que esté unido sea N;

R<sub>7</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquilo (C<sub>1-5</sub>), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de que R<sub>7</sub> esté ausente cuando el átomo al que esté unido sea N;

R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C<sub>1-10</sub>), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C<sub>1-10</sub>), haloalquilo (C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo (C<sub>1-3</sub>), cicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), arilalquilo (C<sub>1-10</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1-5</sub>), bicicloaril (C<sub>9-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterobicicloaril (C<sub>8-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), bicicloalquilo (C<sub>9-12</sub>), heterobicicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C<sub>9-12</sub>) y heterobicicloarilo (C<sub>4-12</sub>), cada uno sustituido o no sustituido, o R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se toman en conjunto para formar un anillo sustituido o no sustituido; y

R<sub>14</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C<sub>1-10</sub>), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C<sub>1-10</sub>), haloalquilo (C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo (C<sub>1-3</sub>), cicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), arilalquilo (C<sub>1-10</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1-5</sub>), bicicloaril (C<sub>9-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterobicicloaril (C<sub>8-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), bicicloalquilo (C<sub>9-12</sub>), heterobicicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C<sub>9-12</sub>) y heterobicicloarilo (C<sub>4-12</sub>), cada uno sustituido o no sustituido,

con la condición de que (a) -Y<sub>3</sub>-R<sub>14</sub> no sea H cuando Z, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> y Z<sub>5</sub> son todos C; R<sub>5</sub> sea un grupo amino sustituido; y R<sub>2</sub> sea metoxi o R<sub>7</sub> sea metilo o amino; y (b) R<sub>14</sub> no sea 3-clorofenilo cuando R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son cada uno H; Z y Z<sub>2</sub> sean N; R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> estén ausentes; Z<sub>1</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> sean todos C; e Y<sub>3</sub> sea NH,

una sal del mismo o un profármaco del mismo,

ii) al menos un derivado de ciclodextrina y

iii) agua,

[2] la composición [1] mencionada con anterioridad, donde el compuesto representado por la fórmula (I) descrita

en el apartado [1] mencionado con anterioridad es 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida,

[3] la composición [1] mencionada con anterioridad, que se utiliza como una composición inyectable,

[4] la composición [1] mencionada con anterioridad, que es una composición no emulsificada,

[5] la composición [1] mencionada con anterioridad, que además comprende al menos una sustancia aceptable para uso farmacéutico seleccionada de un solubilizante, un agente de suspensión, un agente isotónico, un agente de buffering, un anestésico local y un agente de ajuste del pH,

[6] la composición [1] mencionada con anterioridad, donde el pH de la composición es de 2 a 5,

[7] la composición [1] mencionada con anterioridad, que comprende de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mol del derivado de ciclodextrina por 1 mol del compuesto de la fórmula (I) descrita en el apartado [1] mencionado con anterioridad,

[8] la composición [1] mencionada con anterioridad, donde el derivado de ciclodextrina es al menos uno seleccionado de una hidroxialquil ciclodextrina, una glucosil ciclodextrina, una maltosil ciclodextrina y una éter sulfoalquil ciclodextrina,

[9] la composición [1] mencionada con anterioridad, donde el derivado de ciclodextrina es al menos uno seleccionado de una hidroxialquil ciclodextrina, una glucosil ciclodextrina, una maltosil ciclodextrina y una éter sulfoalquil ciclodextrina, y una sal de las mismas,

[10] la composición [1] mencionada con anterioridad, donde el derivado de ciclodextrina es sal de sodio sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina,

[11] la composición [1] mencionada con anterioridad, donde el contenido del derivado de ciclodextrina en la composición farmacéutica es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 90 %p/v,

[12] la composición [1] mencionada con anterioridad, que es un agente para prevenir o tratar cáncer, inflamación, enfermedades intestinales inflamatorias, psoriasis, rechazo al trasplante, esclerosis lateral amiotrófica, degeneración corticobasal, síndrome de Down, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo postencefalítico, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, enfermedad de Niemann-Pick, apoplejía, traumas en la cabeza y otras enfermedades neurodegenerativas crónicas, Trastorno bipolar, trastornos

afectivos, depresión, esquizofrenia, trastornos cognitivos, pérdida del cabello, medicación anticonceptiva, deficiencia cognitiva leve, deficiencia de la memoria asociada con la edad, deterioro cognitivo asociado con la edad, deficiencia cognitiva sin demencia, deterioro cognitivo leve, deterioro neurocognitivo leve, amnesia a edad avanzada, deficiencia de la memoria, deficiencia cognitiva, alopecia androgenética, enfermedades relacionadas con demencia, enfermedad de Alzheimer, afecciones asociadas con quinasas,

[13] una composición farmacéutica que comprende;

i) 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida o una sal de la misma,

ii) sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina o una sal de la misma, y

iii) agua,

[14] una composición farmacéutica que comprende;

i) 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida o una sal de la misma,

ii) sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina o una sal de la misma,

iii) agua y

iv) ácido cítrico,

que es una composición inyectable, que tiene un pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 4,

[15] la composición [14] mencionada con anterioridad, preparada mediante un método que comprende;

i) disolver a) 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida o una sal de la misma, b) sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina o una sal de la misma y c) ácido cítrico en agua para obtener una solución, y

ii) ajustar el pH de la solución en aproximadamente 2 a aproximadamente 4,

[16] una composición farmacéutica que comprende;

i) 5 a 40 mg/ml de 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida o una sal de la misma,

ii) 2 a 30 %p/v de sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina o una sal de la misma,

iii) agua y

iv) 10 a 100 mmol/l de ácido cítrico,

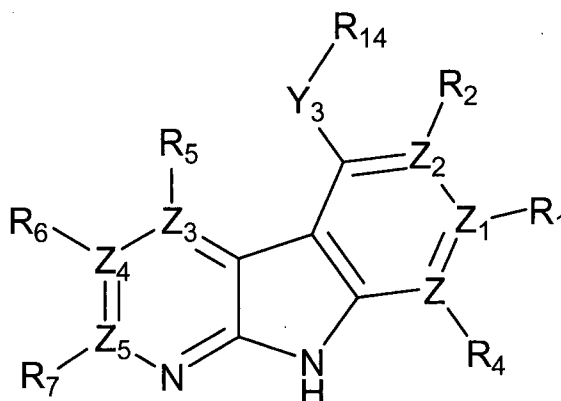
que es una composición inyectable, que tiene un pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 4,

[17] la composición de cualquiera de [13] - [16]

mencionados con anterioridad, donde la sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina o una sal de la misma es sal de sodio de sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina,

[18] una composición farmacéutica que comprende;

i) un compuesto representado por la fórmula (I):



donde

Z, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en C y N;

R<sub>1</sub> es -Y<sub>1</sub>-R<sub>12</sub>, o R<sub>1</sub> está ausente cuando Z<sub>1</sub> es N;

R<sub>2</sub> es -Y<sub>2</sub>-R<sub>13</sub>, o R<sub>2</sub> está ausente cuando Z<sub>2</sub> es N, o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se toman en conjunto para formar un anillo sustituido o no sustituido;

Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> e Y<sub>3</sub> están independientemente ausentes o son un conector que provee una separación de 1 o 2 átomos entre R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub> o R<sub>14</sub> y el anillo al que Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> o Y<sub>3</sub> están unidos, donde los átomos del conector que provee la separación se seleccionan del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre;

R<sub>4</sub> se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxio, carbonilo, alcoxio, carbonilo, amino, alquilamino (C<sub>1-5</sub>), alquilo (C<sub>1-5</sub>), haloalquilo (C<sub>1-5</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-5</sub>), arilalquilo (C<sub>1-5</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>) y heterocicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de que R<sub>4</sub> esté ausente cuando el átomo al que esté unido sea N;

R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxio, alcoxio, ariloxio, heteroariloxio, carbonilo, amino, alquilamino (C<sub>1-10</sub>), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C<sub>1-10</sub>), haloalquilo (C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo (C<sub>1-3</sub>), cicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), arilalquilo (C<sub>1-10</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1-5</sub>), bicicloaril (C<sub>9-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>),

heterobicicloaril ( $C_{8-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo, heteroarilo, bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de que cada uno de  $R_5$  y  $R_6$  esté ausente cuando el átomo al que esté unido sea N;

$R_7$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquilo ( $C_{1-5}$ ), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de que  $R_7$  esté ausente cuando el átomo al que esté unido sea N;

$R_{12}$  y  $R_{13}$  se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-3}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), bicicloaril ( $C_{9-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril ( $C_{8-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo, heteroarilo, bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido, o  $R_{12}$  y  $R_{13}$  se toman en conjunto para formar un anillo sustituido o no sustituido; y

$R_{14}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-3}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), bicicloaril ( $C_{9-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril ( $C_{8-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo, heteroarilo, bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido,

con la condición de que (a)  $-Y_3-R_{14}$  no sea H cuando  $Z$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$  y  $Z_5$  son todos C;  $R_5$  sea un grupo amino sustituido; y  $R_2$  sea metoxi o  $R_7$  sea metilo o amino; y (b)  $R_{14}$  no sea 3-clorofenilo cuando  $R_1$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  son H;  $Z$  y  $Z_2$

sean N; R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> estén ausentes; Z<sub>1</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> sean todos C; e Y<sub>3</sub> sea NH,

una sal del mismo o un profármaco del mismo, y

ii) sal de sodio sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina,

[19] una composición farmacéutica que comprende;

i) 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida o una sal de la misma, y

ii) sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina o una sal de la misma,

[20] una composición farmacéutica que comprende;

i) 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida o una sal de la misma, y

ii) sal de sodio sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina,

[21] un método para prevenir o tratar cáncer, inflamación, enfermedad intestinal inflamatoria, psoriasis, rechazo al trasplante, esclerorisis amiotrófica lateral, degeneración corticobasal, síndrome de Down, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo postencefalítico, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, enfermedad de Niemann-Pick, apoplejía, traumas en la cabeza y otras enfermedades neurodegenerativas crónicas, Enfermedad bipolar, trastornos afectivos, depresión, esquizofrenia, trastornos cognitivos, pérdida del cabello, medicación anticonceptiva, deficiencia cognitiva leve, deficiencia de la memoria asociada con la edad, deterioro cognitivo asociado con la edad, deficiencia cognitiva sin demencia, deterioro cognitivo leve, deterioro neurocognitivo leve, Amnesia a edad avanzada, deficiencia de la memoria, deficiencia cognitiva, alopecia androgenética, enfermedades relacionadas con demencia, enfermedad de Alzheimer, afecciones asociadas con quinasas, que comprende administrar una cantidad efectiva de la composición [1] mencionada con anterioridad a un mamífero necesitado de dicho tratamiento,

[22] un método para mejorar la solubilidad en agua del compuesto de la fórmula (I) descrita en el apartado [1] mencionado con anterioridad, una sal del mismo o un profármaco del mismo, que comprende combinar el compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo o un profármaco del mismo con al menos un derivado de ciclodextrina,

[23] Un método para mejorar la estabilidad en agua del compuesto de la fórmula (I) descrita en el apartado [1] mencionado con anterioridad, una sal del mismo o un profármaco del mismo, que comprende combinar el compuesto

de la fórmula (I), una sal del mismo o un profármaco del mismo con al menos un derivado de ciclodextrina.

### Definiciones

A menos que se declare lo contrario, los siguientes términos utilizados en la especificación y en las reivindicaciones tienen los siguientes significados para los propósitos de esta Solicitud.

"Alicíclico" significa una parte (grupo funcional) que comprende una estructura anular no aromática. ~~Los restos~~ Las partes (grupos funcionales) alicíclicos pueden estar saturados o parcialmente no saturados con uno, dos o más enlaces dobles o triples. Las partes (grupos funcionales) alicíclicos pueden también comprender en forma opcional heteroátomos tal como nitrógeno, oxígeno y azufre. Los átomos de nitrógeno pueden cuaternizarse u oxidarse en forma opcional y los átomos de azufre pueden oxidarse en forma opcional. Los ejemplos de partes (grupos funcionales) alicíclicos incluyen, pero sin limitación, partes (grupos funcionales) con anillos  $C_{3-8}$  tal como ciclopropilo, ciclohexano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclopentadieno, ciclohexano, ciclohexeno, ciclohexadieno, cicloheptano, ciclohepteno, cicloheptadieno, ciclooctano, cicloocteno, y ciclooctadieno.

"Alifático" significa una parte (grupos funcionales) caracterizado por una cadena recta o ramificada de átomos de carbono constituyentes y puede estar saturada o parcialmente no saturados con uno, dos o más enlaces dobles o triples.

"Alcoxi" significa una parte (grupo funcional) de oxígeno que tiene un sustituyente alquilo adicional. Los grupos alcoxi de la presente invención pueden sustituirse en forma opcional.

"Alquilo" representado por sí mismo significa un radical alifático saturado o no saturado, recto o ramificado que tiene una cadena de átomos de carbono, opcionalmente con oxígeno (Ver "oxaalquilo"), oxaalquilo (Ver "oxaalquilo"), azufre (Ver "tioalquilo"), o átomos de nitrógeno (Ver "azaalquilo") entre los átomos de carbono. Alquilo  $C_x$  y alquilo  $C_{x-y}$  típicamente se utilizan donde X e

Y indican el número de átomos de carbono en la cadena. Por ejemplo, alquilo  $C_{1-6}$  incluye alquilos que tienen una cadena de entre 1 y 6 carbonos (por ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *ter*-butilo, vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metilalilo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, y similares). Alquilo representado junto con otro radical (por ej., como en arilalquilo, heteroarilalquilo) significa un radical alifático divalente saturado o no saturado, de cadena recta o ramificada que tiene el número de átomos indicados o cuando no se indican átomos, significa un enlace (por ej., aril ( $C_{6-10}$ ) alquilo ( $C_{1-3}$ ) incluye bencilo, fenetilo, 1-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-tienilmetilo, 2-piridinilmetilo y similares).

"Alquenilo" significa una cadena de carbono recta o ramificada que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono. Los ejemplos de alquenilo incluyen vinilo, alilo, isopropenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, y similares.

"Alquinilo" significa una cadena de carbono recta o ramificada que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono. Los ejemplos de alquinilo incluyen etinilo, propargilo, 3-metil-1-pentinilo, 2-heptinil y similares.

"Alquilenio", a menos que se indique, significa un radical alifático, divalente, saturado o no saturado, de cadena recta o ramificada. Alquilenio  $C_x$  y alquilenio  $C_{x-y}$  típicamente se utilizan donde X e Y indican el número de átomos de carbono de la cadena. Por ejemplo, alquilenio  $C_{1-6}$  incluye metileno ( $-CH_2-$ ), etileno ( $-CH_2CH_2-$ ), trimetileno ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ), tetrametileno ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ), 2-butenileno ( $-CH_2CH=CHCH_2-$ ), 2-metiltetrametileno ( $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$ ), pentametileno ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) y similares.

"Alquenileno" significa una cadena de carbono divalente recta o ramificada que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono. Los ejemplos de alquenileno incluyen eten-1,2-diilo, propen-1,3-diilo, metilen-1,1-diilo, y similares.

"Alquinileno" significa una cadena de carbono divalente recta o ramificada que tiene uno o más enlaces triples

carbono-carbono. Los ejemplos de alquinileno incluyen etin-1,2-diilo, propin-1,3-diilo, y similares.

"Alquilideno" significa un radical alifático, saturado o no saturado, recto o ramificado conectado a la molécula principal por un enlace doble. Alquilideno  $C_x$  y alquilideno  $C_{x-y}$  típicamente se utilizan donde X e Y indican el número de átomos de carbono de la cadena. Por ejemplo, alquilideno  $C_{1-6}$  incluye metilideno ( $=CH_2$ ), etilideno ( $=CHCH_3$ ), isopropilideno ( $=C(CH_3)_2$ ), propilideno ( $=CHCH_2CH_3$ ), alilideno ( $=CH-CH=CH_2$ ), y similares.

"Amino" significa un resto de nitrógeno que tiene dos sustituyentes adicionales donde, por ejemplo, un átomo de hidrógeno o carbono está unido al nitrógeno. Por ejemplo, grupos aminos representativos incluyen  $-NH_2$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-N$ Halquilo ( $C_{1-10}$ ),  $-N$ (alquilo ( $C_{1-10}$ )) $_2$ ,  $-N$ Harilo,  $-NH$ heteroarilo,  $-N$ (arilo) $_2$ ,  $-N$ (heteroarilo) $_2$ , y similares. Opcionalmente, los dos sustituyentes junto con el átomo de nitrógeno también pueden formar un anillo. A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la invención que contienen partes (grupos funcionales) amino pueden incluir derivados protegidos de los mismos. Los grupos de protección adecuados para las partes (grupos funcionales) amino incluyen acetilo, ter-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, y similares.

"Azaalquilo" significa un alquilo, definido con anterioridad, con la excepción de que uno o más de los átomos de carbono que forman la cadena de alquilo se reemplazan con átomos de nitrógeno sustituidos o no sustituidos ( $-N-$ ). Por ejemplo, un azaalquilo ( $C_{1-10}$ ) hace referencia a una cadena que comprende entre 1 y 10 átomos de carbono y uno o más átomos de nitrógeno.

"Animal" incluye humanos, mamíferos no humanos (por ej., perros, gatos, conejos, ganado, caballos, ovejas, cabras, cerdos, venados, y similares) y no mamíferos (por ej., aves, y similares).

"Aromático" significa una parte (grupo funcional) donde los átomos constituyentes crean un sistema anular no saturado, todos los átomos en el sistema anular están hibridizados  $sp^2$  y el número total de electrones pi es igual a  $4n+2$ . Un anillo aromático puede ser de una forma tal que los átomos de carbono sean sólo átomos de carbono o

749

puede incluir átomos de carbono y no carbono (ver "heteroarilo").

"Arilo" significa un sistema anular monocíclico o policíclico donde cada anillo es aromático o cuando se fusiona con uno o más anillos forma un sistema anular aromático. Si uno o más de los átomos anulares no es carbono (por ej., N, S), el arilo es un heteroarilo. Arilo  $C_x$  y arilo  $C_{x-y}$  típicamente se utilizan donde X e Y indican el número de átomos de carbono en el anillo.

"Bicicloalquilo" significa un sistema anular bicíclico fusionado o policíclico puenteado saturado o parcialmente no saturado.

"Bicicloarilo" significa un sistema anular bicíclico donde los anillos están vinculados mediante un enlace simple, o fusionados y donde al menos uno de los anillos que comprende el sistema es aromático. Bicicloarilo  $C_x$  y bicicloarilo  $C_{x-y}$  típicamente se utilizan donde X e Y indican el número de átomos de carbono en el anillo bicíclico y se unen directamente al anillo.

"Anillo puenteado", como se utiliza en la presente, hace referencia a un anillo que se une a otro anillo para formar un compuesto con una estructura bicíclica donde dos átomos anulares comunes a ambos anillos no se unen directamente entre sí. Ejemplos no exclusivos de compuestos comunes que tienen un anillo puenteado incluyen borneol, norbornano, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, y similares. Uno o ambos anillos del sistema bicíclico también pueden comprender heteroátomos.

"Carbamoilo" significa el radical  $-C(O)NR_aR_b$  donde  $R_a$  y  $R_b$  son cada uno en forma independiente dos sustituyentes adicionales y comprenden un átomo de hidrógeno o carbono unido al nitrógeno.

"Carbociclo" significa un anillo que consiste en átomos de carbono.

"Derivado de cetona carbocíclica" significa un derivado carbocíclico donde el anillo contiene un parte (grupo funcional)  $-CO-$ .

"Carbonilo" significa el radical  $-CO-$ . Se indica que el radical carbonilo puede estar sustituido en forma adicional con una variedad de sustituyentes para formar grupos

750

carbonilo diferentes que incluyen ácidos, haluros de ácido, aldehídos, amidas, ésteres, y cetonas.

"Carboxi" significa el radical  $\text{-CO}_2\text{-}$ . Se indica que compuestos de la invención que contienen partes (grupos funcionales) carboxi pueden incluir derivados protegidos de los mismos, es decir, donde el oxígeno se sustituye con un grupo de protección. Los grupos de protección adecuados para partes (grupos funcionales) carboxi incluyen bencilo, ter-butilo, y similares.

"Ciano" significa el radical  $\text{-CN}$ .

"Cicloalquilo" significa un sistema anular monocíclico, bicíclico fusionado o policíclico puenteado, no aromático, saturado o parcialmente no saturado. Cicloalquilo  $\text{C}_x$  y cicloalquilo  $\text{C}_{x-y}$  típicamente se utilizan donde X e Y indican el número de átomos de carbono en el sistema anular. Por ejemplo, cicloalquilo  $\text{C}_{3-10}$  incluye cyclopropyl, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 2,5-ciclohexadienilo, biciclo[2.2.2]octilo, adamantan-1-ilo, decahidronaftilo, oxociclohexilo, dioxociclohexilo, tiociclohexilo, 2-oxobiciclo[2.2.1]hept-1-il, y similares.

"Cicloalquilenos" significa un sistema anular monocíclico o policíclico divalente, saturado o parcialmente no saturado. Cicloalquilenos  $\text{C}_x$  y cicloalquilenos  $\text{C}_{x-y}$  típicamente se utilizan donde X e Y indican el número de átomos de carbono en el sistema anular.

Específicamente, "enfermedad" incluye cualquier condición insalubre de un animal o parte del mismo e incluye una afección insalubre que puede estar causada por, o ser un incidente de, una terapia médica o veterinaria aplicada a dicho animal, es decir, los "efectos colaterales" de tal terapia.

"Anillo fusionado", como se utiliza en la presente, hace referencia a un anillo que se une a otro anillo para formar un compuesto con una estructura bicíclica cuando los átomos anulares comunes a ambos anillos se unen entre sí. Ejemplos no exclusivos de anillos fusionados comunes incluyen decalina, naftaleno, antraceno, fenantreno, indol, furano, benzofurano, quinolina, y similares. Los compuestos que tienen sistemas anulares fusionados pueden estar

saturados o parcialmente no saturados, ser carbocíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos, o similares.

"Halo" significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

"Alquilo sustituido con halo", como un grupo aislado o parte de un grupo más grande, significa "alquilo" sustituido con uno o más átomos de "halo", definidos con anterioridad. Alquilo sustituido con halo incluye haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, perhaloalquil i similares (por ej., alquilo ( $C_{1-3}$ ) sustituido con halo incluye clorometilo, diclorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, perfluoroetilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dichloroetilo, y similares).

"Heteroátomo" hace referencia a un átomo que no es un átomo de carbono. Ejemplos particulares de heteroátomos incluyen, pero sin limitación, nitrógeno, oxígeno, y azufre.

"Parte (grupo funcional) heteroátomo" incluye una parte (grupo funcional) donde el átomo mediante el cual la parte (grupo funcional) está unido no es un carbono. Los ejemplos de partes (grupos funcionales) heteroátomos incluyen  $-N=$ ,  $-NR_c-$ ,  $-N^+(O^-)=$ ,  $-O-$ ,  $-S-$  o  $-S(O)_2-$ , donde  $R_c$  es un sustituyente adicional.

"Heteroalquilo" significa alquilo, definido con anterioridad, con la condición de que uno o más de los átomos dentro de la cadena de alquilo sea un heteroátomo.

"Heterobicicloalquilo" significa bicicloalquilo, definido con anterioridad, con la condición de que uno o más de los átomos dentro del anillo sea un heteroátomo. Por ejemplo, heterobicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), según lo utilizado en la presente, incluye, pero sin limitación, 3-aza-biciclo[4.1.0]hept-3-ilo, 2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilo, 3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il, y similares.

"Heterocicloalquileno" significa cicloalquileno, definido con anterioridad, con la condición de que uno o más de los átomos de carbono miembros del anillo se reemplace con un heteroátomo.

"Heteroarilo" significa un grupo aromático monocíclico o policíclico donde al menos un átomo anular es un heteroátomo y el resto de los átomos anulares son carbono. Los grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, pero sin limitación, grupos aromáticos cíclicos con cinco o seis

átomos anulares, donde al menos un átomo anular es un heteroátomo y el resto de los átomos anulares son carbono. Los átomos de nitrógeno pueden cuaternizarse en forma opcional y los átomos de azufre pueden oxidarse en forma opcional. Los grupos heteroarilo de esta invención incluyen, pero sin limitación, aquellos derivados de furan, imidazol, isotiazol, isoxazol, oxadiazol, oxazol, 1,2,3-oxadiazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrolina, tiazol, 1,3,4-tiadiazol, triazol y tetrazol. "Heteroarilo" también incluye, pero sin limitación, anillos bicíclicos o tricíclicos, donde el anillo heteroarilo se fusiona a uno o dos anillos seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en un anillo arilo, un anillo cicloalquilo, un anillo cicloalqueno, y otro anillo heteroarilo o heterocicloalquilo monocíclico. Estos heteroarilos bicíclicos o tricíclicos incluyen, pero sin limitación, aquellos derivados de benzo[b]furano, benzo[b]tiofene, bencimidazol, imidazo[4,5-c]piridina, quinazolina, tieno[2,3-c]piridina, tieno[3,2-b]piridina, tieno[2,3-b]piridina, indolizina, imidazo[1,2-a]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, quinoxalina, naftiridina, quinolizina, indol, isoindol, indazol, indolina, benzoxazol, benzopirazol, benzotiazol, imidazo[1,5-a]piridina, pirazolo[1,5-a]piridina, imidazo[1,2-a]pirimidina, imidazo[1,2-c]pirimidina, imidazo[1,5-a]pirimidina, imidazo[1,5-c]pirimidina, pirrolo[2,3-b]piridina, pirrolo[2,3-c]piridina, pirrolo[3,2-c]piridina, pirrolo[3,2-b]piridina, pirrolo[2,3-d]pirimidina, pirrolo[3,2-d]pirimidina, pirrolo[2,3-b]pirazina, pirazolo[1,5-a]piridina, pirrolo[1,2-b]piridazina, pirrolo[1,2-c]pirimidina, pirrolo[1,2-a]pirimidina, pirrolo[1,2-a]pirazina, triazo[1,5-a]piridina, pteridina, purina, carbazol, acridina, fenazina, fenotiazeno, fenoxazina, 1,2-dihidropirrolo[3,2,1-hi]indol, indolizina, pirido[1,2-a]indol y 2(1H)-piridinona. Los anillos heteroarilos bicíclicos o tricíclicos pueden unirse a la molécula principal ya sea a través del grupo heteroarilo o del grupo arilo, cicloalquilo, cicloalqueno o heterocicloalquilo al que estén fusionados. Los grupos

heteroarilo de esta invención pueden estar sustituidos o no sustituidos.

"Heterobicicloarilo" significa bicicloarilo, definido con anterioridad, con la condición de que uno o más de los átomos dentro del anillo sea un heteroátomo. Por ejemplo, heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ) utilizado en esta solicitud incluye, pero sin limitación, 2-amino-4-oxo-3,4-dihidropteridin-6-ilo, tetrahidroisoquinolinilo, y similares.

"Heterocicloalquilo" significa cicloalquilo, definido con anterioridad, con la condición de que uno o más de los átomos que forman el anillo sea un heteroátomo seleccionado, en forma independiente de N, O, o S. Ejemplos no exclusivos de heterocicloalquilo incluyen piperidilo, 4-morfolilo, 4-piperazinilo, pirrolidinilo, perhidropirrolizininilo, 1,4-diazaperhidroepinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, tetrazolilo y similares.

"Hidroxilo" significa el radical -OH.

"IC<sub>50</sub>" significa la concentración molar de un inhibidor que produce una inhibición del 50% de la enzima blanco.

"Derivado de iminocetona" significa un derivado que comprende la parte (grupo funcional)  $-C(NR_d)-$ , donde  $R_d$  es un sustituyente adicional y comprende un átomo de hidrógeno o carbono unido al nitrógeno.

"Isómeros" significa cualquier compuesto que tenga fórmulas moleculares idénticas pero que difieran en la naturaleza o secuencia de unión de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes espejadas uno del otro se denominan "diastereómeros" y los estereoisómeros que son imágenes espejadas no superponibles se denominan "enantiómeros" o, a menudo, "isómeros ópticos". Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina un "centro quiral". Un compuesto con un centro quiral tiene dos formas enantioméricas con quiralidad opuesta. Una mezcla de las dos formas enantioméricas se denomina una "mezcla racémica". Un compuesto que tiene más de un centro quiral tiene  $2^{n-1}$  pares enantioméricos, donde  $n$  es el número de centros quirales. Los compuestos con más de un centro

quiral pueden existir ya sea como un diastereómero individual o como una mezcla de diastereómeros, denominada "mezcla diastereomérica". Cuando un centro quirál está presente, un estereoisómero puede caracterizarse por la configuración absoluta del centro quirál. Configuración absoluta hace referencia a la disposición en el espacio de los sustituyentes unidos al centro quirál. Los enantiómeros se caracterizan por la configuración absoluta de sus centros quirales y se describen por las reglas de secuenciación *R* y *S* de Cahn, Ingold y Prelog. Las convenciones para la nomenclatura estereoquímica, los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidas en la técnica (por ej., ver "Advanced Organic Chemistry", 4th ed., March, Jerry, John Wiley & Sons, New York, 1992).

"Nitro" significa el radical  $-\text{NO}_2$ .

"Oxaalquilo" significa un alquilo, definido con anterioridad, con la excepción de que uno o más de los átomos de carbono que forman la cadena de alquilo se reemplazan con átomos de oxígeno ( $-\text{O}-$ ). Por ejemplo, un oxaalquilo ( $\text{C}_{1-10}$ ) hace referencia a una cadena que comprende entre 1 y 10 carbonos y uno o más átomos de oxígeno.

"Oxoalquilo" significa un alquilo, sustituido en forma adicional con un grupo carbonilo. En particular, "oxoalquilo" hace referencia a un alquilo, definido con anterioridad, donde uno o más de los átomos de carbono que forman la cadena de alquilo se sustituyen con un grupo oxo ( $=\text{O}$ ). El grupo carbonilo puede ser un aldehído, cetona, éster, amida, ácido o cloruro de ácido. Por ejemplo, un oxoalquilo ( $\text{C}_{2-10}$ ) hace referencia a una cadena que comprende entre 2 y 10 átomos de carbono donde uno o más de los átomos de carbono se sustituye con un grupo oxo para formar un carbonilo.

"Oxi" significa el radical  $-\text{O}-$ . Se indica que el radical oxi puede sustituirse en forma adicional con una variedad de sustituyentes para formar grupos oxi diferentes que incluyen hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi o carboniloxi.

"Aceptable para uso farmacéutico" significa aquello que es útil para la preparación de una composición

heterobíciccloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo ( $C_{4-12}$ ), heteroarilo ( $C_{1-10}$ ), bíciccloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobíciccloarilo ( $C_{4-12}$ ).

"Sulfinilo" significa el radical  $-SO-$ . Se indica que el radical sulfinilo puede sustituirse en forma adicional con una variedad de sustituyentes para formar grupos sulfinilo diferentes que incluyen ácidos sulfínicos, sulfinamidas, ésteres de sulfinil y sulfóxidos.

"Sulfonilo" significa el radical  $-SO_2-$ . Se indica que el radical sulfonilo puede estar sustituido en forma adicional con una variedad de sustituyentes para formar grupos sulfonilo diferentes que incluyen ácidos sulfónicos, sulfonamidas, ésteres de sulfonato y sulfonas.

"Cantidad efectiva para uso terapéutica" significa aquella cantidad que, cuando se administra a un animal para tratar una enfermedad, es suficiente para lograr tal tratamiento para la enfermedad.

"Tioalquilo" significa un alquilo, definido con anterioridad, con la excepción de que uno o más de los átomos de carbono que forman la cadena de alquilo se reemplazan con átomos de azufre ( $-S-$ ). Por ejemplo, un tioalquilo ( $C_{1-10}$ ) hace referencia a una cadena que comprende entre 1 y 10 carbonos y uno o más átomos de azufre.

"Tiocarbonilo" significa el radical  $-CS-$ . Se indica que el radical tiocarbonilo puede sustituirse en forma adicional con una variedad de sustituyentes para formar grupos tiocarbonilo diferentes que incluyen tioácidos, tioamidas, tioésteres y tiocetonas.

"Tratamiento" o "tratar" significa cualquier administración de un compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención e incluye:

(1) prevenir la aparición de una enfermedad en un animal que puede estar predispuesto a la enfermedad pero que aún no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad,

(2) inhibir una enfermedad en un animal que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad (es decir, detener el desarrollo de la patología y/o sintomatología), y

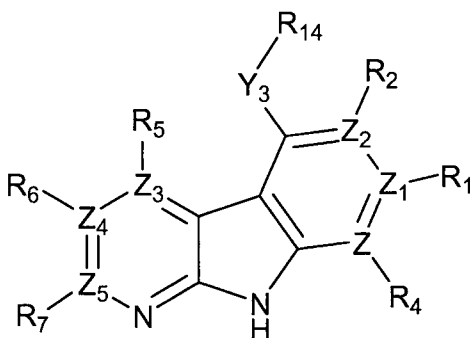
(3) aliviar una enfermedad en un animal que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad (es decir, revertir la patología y/o

sintomatología).

Se indica respecto a todas las definiciones provistas en la presente que dichas definiciones deben interpretarse como abiertas en el sentido de que pueden incluirse sustituyentes adicionales a los especificados. Por lo tanto, un alquilo  $C_1$  indica que hay un átomo de carbono pero no indica cuáles son los sustituyentes sobre el átomo de carbono. Por lo tanto, un alquilo  $C_1$  comprende metilo (es decir,  $-CH_3$ ) así como  $-CR_eR_fR_g$  donde  $R_e$ ,  $R_f$  y  $R_g$  pueden ser independientemente hidrógeno o cualquier otro sustituyente donde el átomo unido al carbono es un heteroátomo o ciano. Lo que significa, por ejemplo, que  $CF_3$ ,  $CH_2OH$  y  $CH_2CN$  están todos incluidos en alquilos  $C_1$ .

#### Compuesto (I)

La composición farmacéutica de la presente invención comprende un compuesto representado por la fórmula (I) (compuesto (I)):



donde

$Z$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$  y  $Z_5$  se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en C y N;

$R_1$  es  $-Y_1-R_{12}$ , o  $R_1$  está ausente cuando  $Z_1$  es N;

$R_2$  es  $-Y_2-R_{13}$ , o  $R_2$  está ausente cuando  $Z_2$  es N, o  $R_1$  y  $R_2$  se toman en conjunto para formar un anillo sustituido o no sustituido;

$Y_1$ ,  $Y_2$  e  $Y_3$  están independientemente ausentes o son un conector que provee una separación de 1 o 2 átomos entre  $R_{12}$ ,  $R_{13}$  o  $R_{14}$  y el anillo al que  $Y_1$ ,  $Y_2$  o  $Y_3$  están unidos, donde los átomos del conector que provee la separación se seleccionan del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre;

$R_4$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carboniloxi, alcoxi, carbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-5}$ ), alquilo ( $C_{1-5}$ ), haloalquilo ( $C_{1-5}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-5}$ ),

heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ) y heterocicloalquilo ( $C_{3-6}$ ), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de que  $R_4$  esté ausente cuando el átomo al que esté unido sea N;

$R_5$  y  $R_6$  se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-3}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), bicicloaril ( $C_{9-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril ( $C_{8-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo, heteroarilo, bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de que cada uno de  $R_5$  y  $R_6$  esté ausente cuando el átomo al que esté unido sea N;

$R_7$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, hidroxí, alcoxi, amino y alquilo ( $C_{1-5}$ ), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de que  $R_7$  esté ausente cuando el átomo al que esté unido sea N;

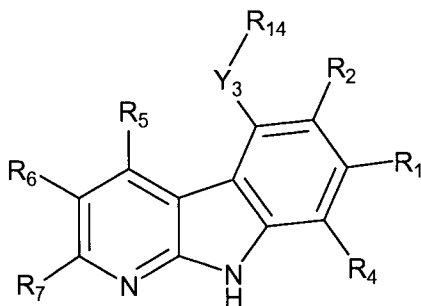
$R_{12}$  y  $R_{13}$  se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-3}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), bicicloaril ( $C_{9-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril ( $C_{8-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo, heteroarilo, bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido, o  $R_{12}$  y  $R_{13}$  se toman en conjunto para formar un anillo sustituido o no sustituido; y

$R_{14}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ),

tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-3}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), bicicloaril ( $C_{9-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril ( $C_{8-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo, heteroarilo, bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido.

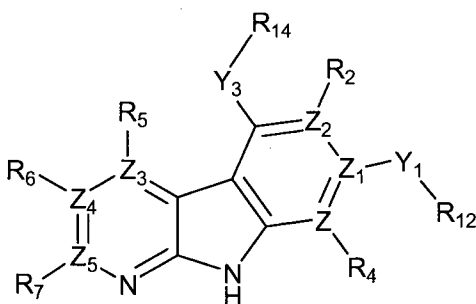
En la fórmula anterior, (a)  $-Y_3-R_{14}$  no es H cuando Z,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$  y  $Z_5$  son todos C;  $R_5$  es un grupo amino sustituido; y  $R_2$  es metoxi o  $R_7$  es metilo o amino; y (b)  $R_{14}$  no es 3-clorofenilo cuando  $R_1$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  son H; Z y  $Z_2$  son N;  $R_2$  y  $R_4$  están ausentes;  $Z_1$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$  y  $Z_5$  son todos C; e  $Y_3$  es NH.

En una realización, el compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención está representado por la fórmula (Ia):



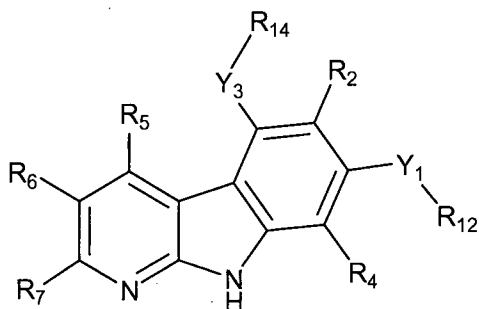
donde cada símbolo es lo definido con anterioridad.

En otra realización, el compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención está representado por la fórmula (Ib):



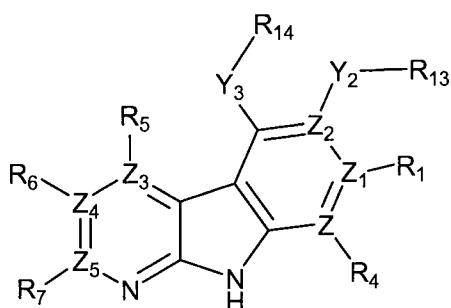
donde cada símbolo es lo definido con anterioridad.

En aún otra realización, el compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención está representado por la fórmula (Ic):



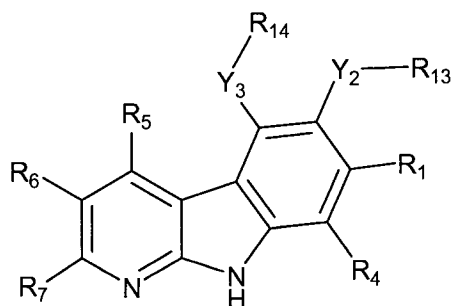
donde cada símbolo es lo definido con anterioridad.

En aún otra realización, el compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención está representado por la fórmula (Id):



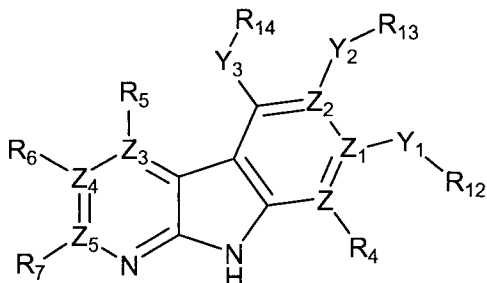
donde cada símbolo es lo definido con anterioridad.

En una realización adicional, el compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención está representado por la fórmula (Ie):



donde cada símbolo es lo definido con anterioridad.

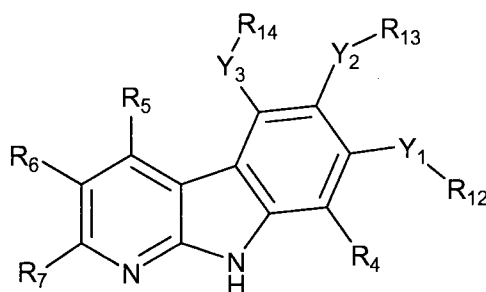
En una realización aún adicional, el compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención está representado por la fórmula (If):



donde cada símbolo es lo definido con anterioridad.

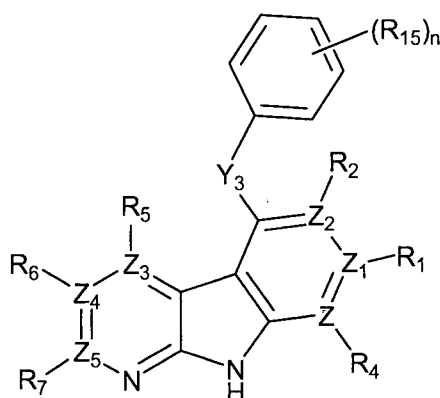
En una variación de la realización anterior,  $-Y_1-R_{12}$  está ausente cuando  $Z_1$  es N e  $-Y_2-R_{13}$  está ausente cuando  $Z_2$  es N.

En otra realización, el compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención está representado por la fórmula (Ig):



donde cada símbolo es lo definido con anterioridad.

En aún otra realización, el compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención está representado por la fórmula (Ih):



donde

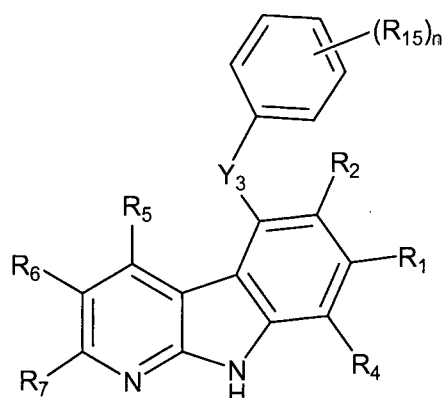
n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

cada  $R_{15}$  se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-3}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), bicicloaril ( $C_{9-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril ( $C_{8-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo, heteroarilo, bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido, o dos  $R_{15}$  cualquiera se toman en conjunto para formar un anillo sustituido o no sustituido; y otros símbolos son lo definido con anterioridad.

En una variación de la realización anterior,  $R_{15}$  no es 3-cloro cuando n es 1;  $R_1$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  son H; Z y  $Z_2$  son N;

$R_2$  y  $R_4$  están ausentes;  $Z_1$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$  y  $Z_5$  son todos C; e  $Y_3$  es NH.

En aún otra realización, el compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención está representado por la fórmula (Ii):

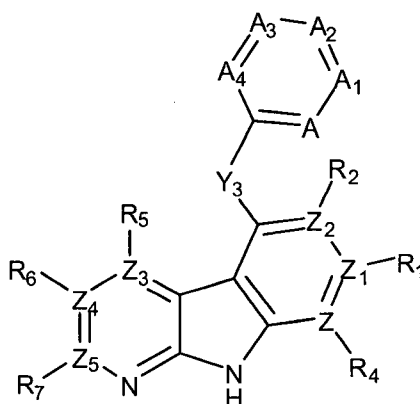


donde

$n$  se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

cada  $R_{15}$  se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-3}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), bicicloaril ( $C_{9-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril ( $C_{8-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo, heteroarilo, bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido, o dos  $R_{15}$  cualquiera se toman en conjunto para formar un anillo sustituido o no sustituido; y otros símbolos son lo definido con anterioridad.

En una realización adicional, el compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención está representado por la fórmula (Ij):



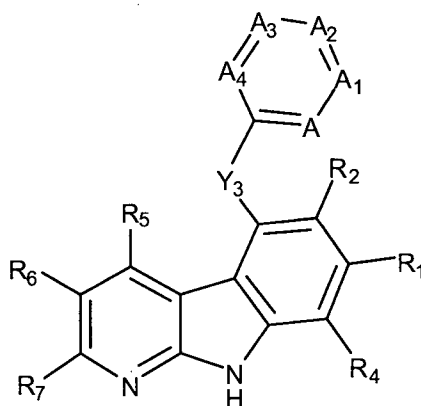
donde

A, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> y A<sub>4</sub> se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en CR<sub>25</sub> y N;

cada R<sub>25</sub> se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C<sub>1-10</sub>), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C<sub>1-10</sub>), haloalquilo (C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo (C<sub>1-3</sub>), cicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), arilalquilo (C<sub>1-10</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1-5</sub>), bicicloaril (C<sub>9-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterobicicloaril (C<sub>8-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), bicicloalquilo (C<sub>9-12</sub>), heterobicicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C<sub>9-12</sub>) y heterobicicloarilo (C<sub>4-12</sub>), cada uno sustituido o no sustituido, o dos R<sub>25</sub> cualquiera se toman en conjunto para formar un anillo sustituido o no sustituido; y otros símbolos son lo definido con anterioridad.

En una variación de la realización anterior, A<sub>1</sub> no es CCl cuando A, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> y A<sub>4</sub> son CH; R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son H; Z y Z<sub>2</sub> son N; R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> están ausentes; Z<sub>1</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son todos C; e Y<sub>3</sub> es NH.

En una realización aún adicional, el compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención está representado por la fórmula (Ik):



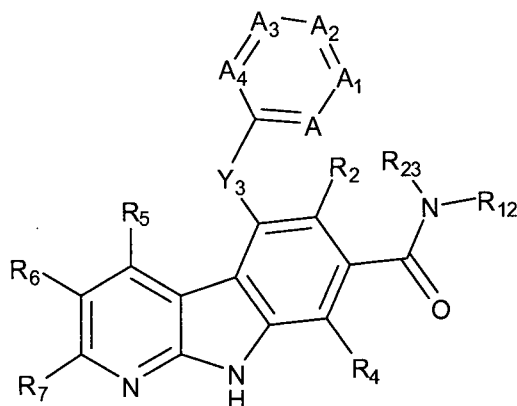
donde

A, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> y A<sub>4</sub> se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en CR<sub>25</sub> y N; y

cada R<sub>25</sub> se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C<sub>1-10</sub>), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C<sub>1-10</sub>), haloalquilo (C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo

(C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo (C<sub>1-3</sub>), cicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), arilalquilo (C<sub>1-10</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1-5</sub>), bicicloaril (C<sub>9-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterobicicloaril (C<sub>8-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), bicicloalquilo (C<sub>9-12</sub>), heterobicicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C<sub>9-12</sub>) y heterobicicloarilo (C<sub>4-12</sub>), cada uno sustituido o no sustituido, o dos R<sub>25</sub> cualquiera se toman en conjunto para formar un anillo sustituido o no sustituido; y otros símbolos son lo definido con anterioridad.

En una realización aún adicional, el compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención está representado por la fórmula (II):



donde

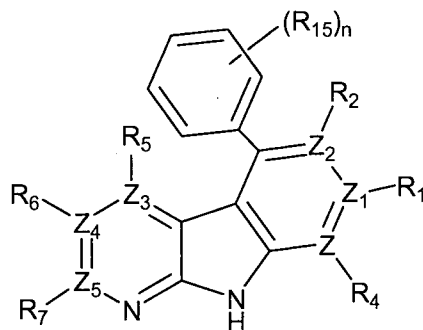
A, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> y A<sub>4</sub> se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en CR<sub>25</sub> y N;

R<sub>23</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, alquilo (C<sub>1-10</sub>), haloalquilo (C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo (C<sub>1-3</sub>), cicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), arilalquilo (C<sub>1-10</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), arilo y heteroarilo, cada uno sustituido o no sustituido, o R<sub>23</sub> y R<sub>12</sub> se toman en conjunto para formar un anillo sustituido o no sustituido;

cada R<sub>25</sub> se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C<sub>1-10</sub>), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C<sub>1-10</sub>), haloalquilo (C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo (C<sub>1-3</sub>), cicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), arilalquilo (C<sub>1-10</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1-5</sub>), bicicloaril (C<sub>9-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterobicicloaril (C<sub>8-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-12</sub>),

heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo, heteroarilo, bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido, o dos  $R_{25}$  cualquiera se toman en conjunto para formar un anillo sustituido o no sustituido; y otros símbolos son lo definido con anterioridad.

En otra realización, el compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención está representado por la fórmula (Im):

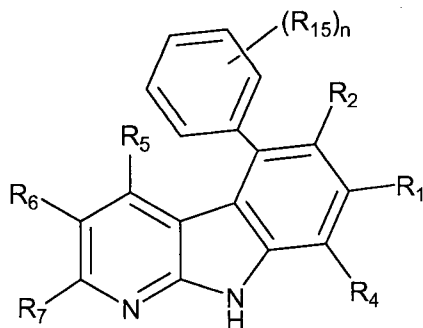


donde

$n$  se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

cada  $R_{15}$  se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-3}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), bicicloaril ( $C_{9-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril ( $C_{8-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo, heteroarilo, bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido, o dos  $R_{15}$  cualquiera se toman en conjunto para formar un anillo sustituido o no sustituido; y otros símbolos son lo definido con anterioridad.

En aún otra realización, el compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención está representado por la fórmula (In):

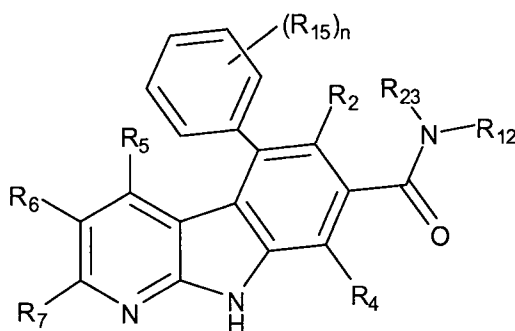


donde

n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

cada  $R_{15}$  se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-3}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), bicicloaril ( $C_{9-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril ( $C_{8-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo, heteroarilo, bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido, o dos  $R_{15}$  cualquiera se toman en conjunto para formar un anillo sustituido o no sustituido; y otros símbolos son lo definido con anterioridad.

En aún otra realización, el compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención está representado por la fórmula (Io):



donde

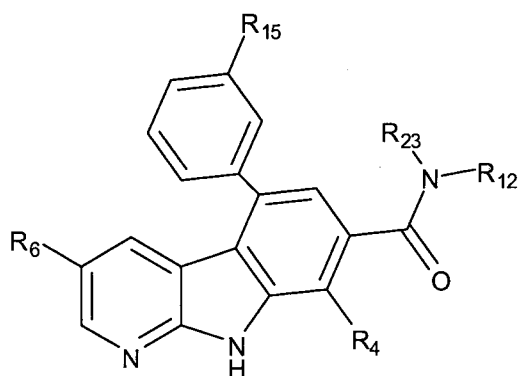
n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

cada  $R_{15}$  se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-3}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), bicicloaril ( $C_{9-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril ( $C_{8-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo, heteroarilo,

bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido, o dos  $R_{15}$  cualquiera se toman en conjunto para formar un anillo sustituido o no sustituido;

$R_{23}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-3}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo y heteroarilo, cada uno sustituido o no sustituido, o  $R_{23}$  y  $R_{12}$  se toman en conjunto para formar un anillo sustituido o no sustituido; y otros símbolos son lo definido con anterioridad.

En una realización adicional, el compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención está representado por la fórmula (Ip):



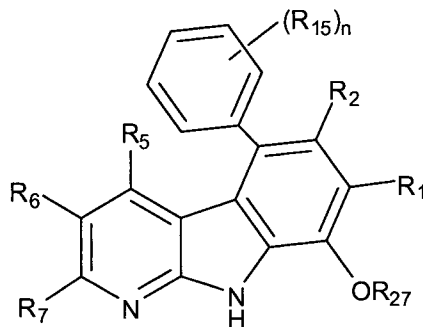
donde

$R_{15}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-3}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), bicicloaril ( $C_{9-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril ( $C_{8-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo, heteroarilo, bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido;

$R_{23}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-3}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ),

heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo y heteroarilo, cada uno sustituido o no sustituido, o  $R_{23}$  y  $R_{12}$  se toman en conjunto para formar un anillo sustituido o no sustituido; y otros símbolos son lo definido con anterioridad.

En una realización aún adicional, el compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención está representado por la fórmula (Iq):



donde

$n$  se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

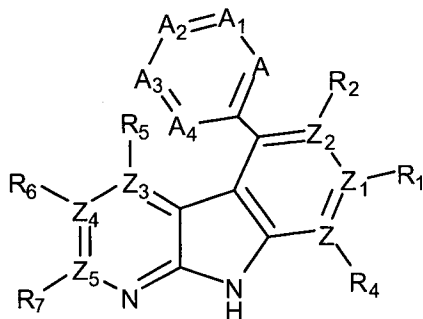
cada  $R_{15}$  se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-3}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), bicicloaril ( $C_{9-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril ( $C_{8-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo, heteroarilo, bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido, o dos  $R_{15}$  cualquiera se toman en conjunto para formar un anillo sustituido o no sustituido;

$R_{27}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carboniloxi, alcoxi ( $C_{1-10}$ ), ariloxi ( $C_{4-12}$ ), heteroariloxi ( $C_{1-10}$ ), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), hidroxialquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-10}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-10}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-10}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-10}$ ), azaalquilo ( $C_{1-10}$ ), oxaalquilo ( $C_{1-10}$ ), oxoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-10}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroaril ( $C_{1-10}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ),

177

bicicloaril ( $C_{9-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril ( $C_{8-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heteroalquilo ( $C_{1-10}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo ( $C_{4-12}$ ), heteroarilo ( $C_{1-10}$ ), bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido; y otros símbolos son lo definido con anterioridad.

En una realización aún adicional, el compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención está representado por la fórmula (Ir):

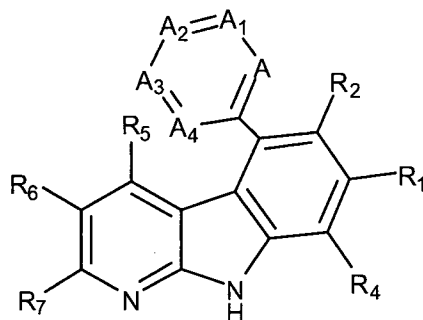


donde

A,  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$  y  $A_4$  se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en  $CR_{25}$  y N;

cada  $R_{25}$  se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-3}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), bicicloaril ( $C_{9-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril ( $C_{8-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo, heteroarilo, bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido, o dos  $R_{25}$  cualquiera se toman en conjunto para formar un anillo sustituido o no sustituido; y otros símbolos son lo definido con anterioridad.

En otra realización, el compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención está representado por la fórmula (Is):

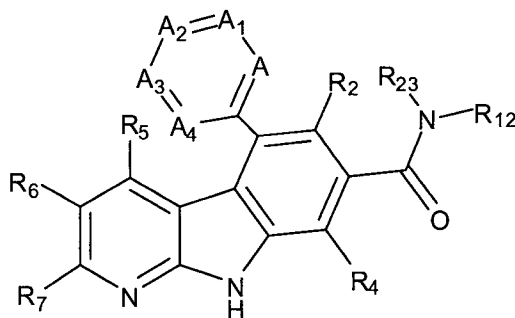


donde

A, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> y A<sub>4</sub> se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en CR<sub>25</sub> y N;

cada R<sub>25</sub> se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C<sub>1-10</sub>), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C<sub>1-10</sub>), haloalquilo (C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo (C<sub>1-3</sub>), cicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), arilalquilo (C<sub>1-10</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1-5</sub>), bicicloaril (C<sub>9-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterobicicloaril (C<sub>8-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), bicicloalquilo (C<sub>9-12</sub>), heterobicicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C<sub>9-12</sub>) y heterobicicloarilo (C<sub>4-12</sub>), cada uno sustituido o no sustituido, o dos R<sub>25</sub> cualquiera se toman en conjunto para formar un anillo sustituido o no sustituido; y otros símbolos son lo definido con anterioridad.

En aún otra realización, el compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención está representado por la fórmula (It):



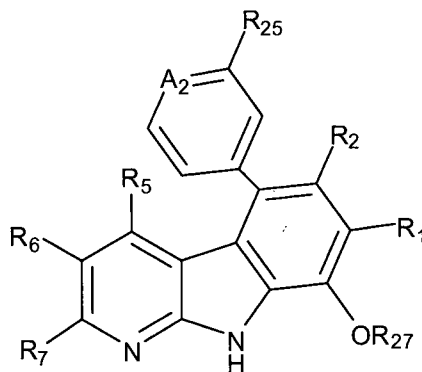
donde

A, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> y A<sub>4</sub> se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en CR<sub>25</sub> y N;

R<sub>23</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, alquilo (C<sub>1-10</sub>), haloalquilo (C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo (C<sub>1-3</sub>), cicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), arilalquilo (C<sub>1-10</sub>),

heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo y heteroarilo, cada uno sustituido o no sustituido, o  $R_{23}$  y  $R_{12}$  se toman en conjunto para formar un anillo sustituido o no sustituido; cada  $R_{25}$  se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-3}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), bicicloaril ( $C_{9-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril ( $C_{8-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo, heteroarilo, bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido, o dos  $R_{25}$  cualquiera se toman en conjunto para formar un anillo sustituido o no sustituido; y otros símbolos son lo definido con anterioridad.

En aún otra realización, el compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención está representado por la fórmula (Iu):



donde

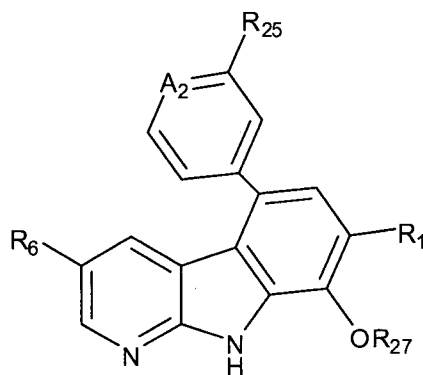
$A_2$  se selecciona del grupo que consiste en  $CR_{25}$  y N;

cada  $R_{25}$  se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-3}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), bicicloaril ( $C_{9-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril ( $C_{8-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ),

heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo, heteroarilo, bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido, o dos  $R_{25}$  cualquiera se toman en conjunto para formar un anillo sustituido o no sustituido;

$R_{27}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carbonilo, alcoxi ( $C_{1-10}$ ), ariloxi ( $C_{4-12}$ ), heteroariloxi ( $C_{1-10}$ ), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), hidroxialquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-10}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-10}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-10}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-10}$ ), azaalquilo ( $C_{1-10}$ ), oxaalquilo ( $C_{1-10}$ ), oxoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-10}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroaril ( $C_{1-10}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), bicicloaril ( $C_{9-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril ( $C_{8-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heteroalquilo ( $C_{1-10}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo ( $C_{4-12}$ ), heteroarilo ( $C_{1-10}$ ), bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido; y otros símbolos son lo definido con anterioridad.

En una realización adicional, el compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención está representado por la fórmula (Iv):



donde

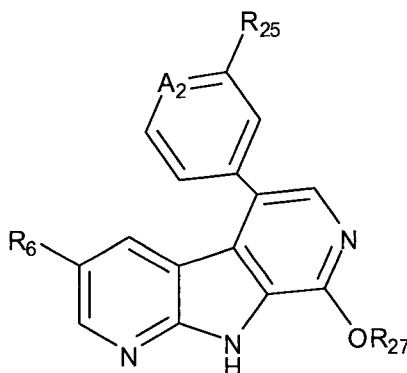
$A_2$  se selecciona del grupo que consiste en  $CR_{25}$  y N;

cada  $R_{25}$  se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-3}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), bicicloaril ( $C_{9-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril ( $C_{8-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ),

heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo, heteroarilo, bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido, o dos  $R_{25}$  cualquiera se toman en conjunto para formar un anillo;

$R_{27}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carbonilo, alcoxilo ( $C_{1-10}$ ), ariloxilo ( $C_{4-12}$ ), heteroariloxilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), hidroxialquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-10}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-10}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-10}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-10}$ ), azaalquilo ( $C_{1-10}$ ), oxaalquilo ( $C_{1-10}$ ), oxoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-10}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroaril ( $C_{1-10}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), bicicloaril ( $C_{9-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril ( $C_{8-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heteroalquilo ( $C_{1-10}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo ( $C_{4-12}$ ), heteroarilo ( $C_{1-10}$ ), bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido; y otros símbolos son lo definido con anterioridad.

En una realización aún adicional, el compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención está representado por la fórmula (Iw):



donde

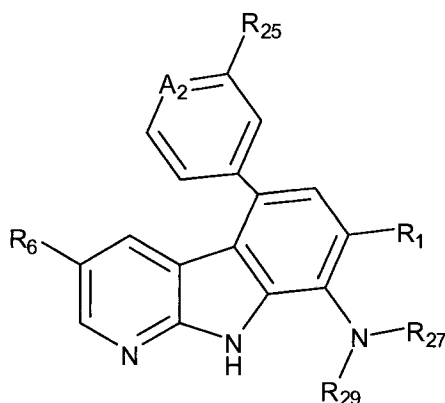
$A_2$  se selecciona del grupo que consiste en  $CR_{25}$  y N;

cada  $R_{25}$  se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-3}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), bicicloaril ( $C_{9-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ),

heterobicicloaril ( $C_{8-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo, heteroarilo, bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido, o dos  $R_{25}$  cualquiera se toman en conjunto para formar un anillo sustituido o no sustituido;

$R_{27}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carbonilo, alcoxi ( $C_{1-10}$ ), ariloxi ( $C_{4-12}$ ), heteroariloxi ( $C_{1-10}$ ), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), hidroxialquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-10}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-10}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-10}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-10}$ ), azaalquilo ( $C_{1-10}$ ), oxaalquilo ( $C_{1-10}$ ), oxoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-10}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroaril ( $C_{1-10}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), bicicloaril ( $C_{9-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril ( $C_{8-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heteroalquilo ( $C_{1-10}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo ( $C_{4-12}$ ), heteroarilo ( $C_{1-10}$ ), bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido; y otros símbolos son lo definido con anterioridad.

En una realización aún adicional, el compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención está representado por la fórmula (Ix):



donde

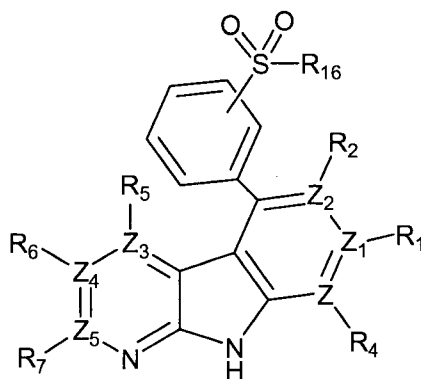
$A_2$  se selecciona del grupo que consiste en  $CR_{25}$  y N;

cada  $R_{25}$  se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-3}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ),

heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), bicicloaril ( $C_{9-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril ( $C_{8-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo, heteroarilo, bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido, o dos  $R_{25}$  cualquiera se toman en conjunto para formar un anillo sustituido o no sustituido;

$R_{27}$  y  $R_{29}$  se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carbonilo, alcoxi ( $C_{1-10}$ ), arilo, heteroarilo, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), hidroxialquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-10}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-10}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-10}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-10}$ ), azaalquilo ( $C_{1-10}$ ), oxaalquilo ( $C_{1-10}$ ), oxoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-10}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroaril ( $C_{1-10}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), bicicloaril ( $C_{9-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril ( $C_{8-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heteroalquilo ( $C_{1-10}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo ( $C_{4-12}$ ), heteroarilo ( $C_{1-10}$ ), bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido, o  $R_{27}$  y  $R_{29}$  se toman en conjunto para formar un anillo sustituido o no sustituido; y otros símbolos son lo definido con anterioridad.

En otra realización, el compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención está representado por la fórmula (Iy):

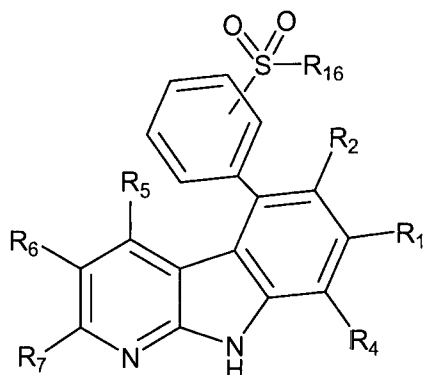


donde

$R_{16}$  se selecciona del grupo que consiste en amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), hidroxialquilo ( $C_{1-5}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ),

arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo y heteroarilo, cada uno sustituido o no sustituido; y otros símbolos son lo definido con anterioridad.

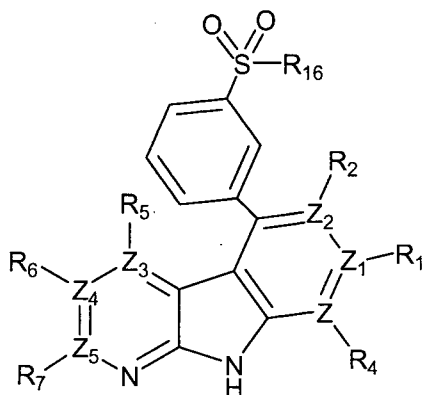
En aún otra realización, el compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención está representado por la fórmula (Iz):



donde

$R_{16}$  se selecciona del grupo que consiste en amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), hidroxialquilo ( $C_{1-5}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C^{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo y heteroarilo, cada uno sustituido o no sustituido; y otros símbolos son lo definido con anterioridad.

En aún otra realización, el compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención está representado por la fórmula (Iaa):

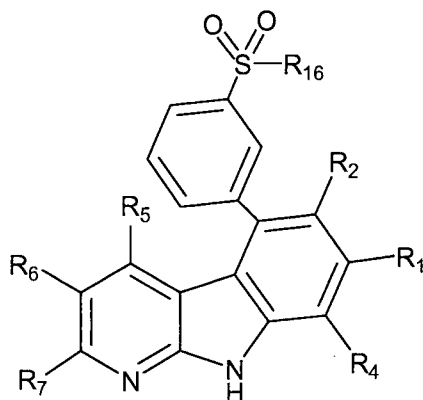


donde

$R_{16}$  se selecciona del grupo que consiste en amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), hidroxialquilo ( $C_{1-5}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo

(C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), arilo y heteroarilo, cada uno sustituido o no sustituido; y otros símbolos son lo definido con anterioridad.

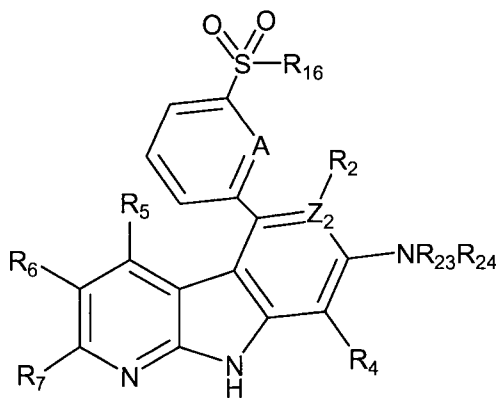
En una realización adicional, el compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención está representado por la fórmula (Ibb):



donde

R<sub>16</sub> se selecciona del grupo que consiste en amino, alquilamino (C<sub>1-10</sub>), alquilo (C<sub>1-10</sub>), haloalquilo (C<sub>1-10</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1-5</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-10</sub>), cicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), arilalquilo (C<sub>1-10</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), arilo y heteroarilo, cada uno sustituido o no sustituido; y otros símbolos son lo definido con anterioridad.

En una realización aún adicional, el compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención está representado por la fórmula (Icc):



donde

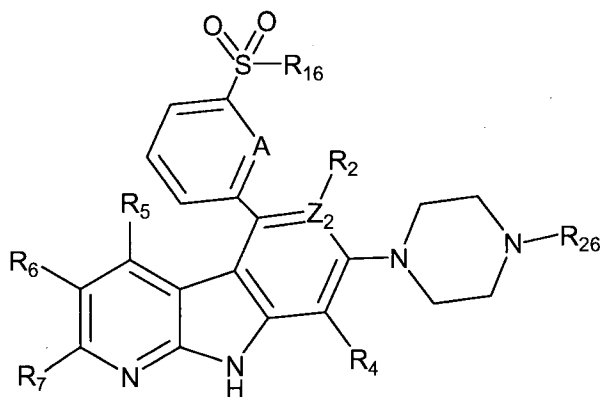
A se selecciona del grupo que consiste en CR<sub>25</sub> y N;

R<sub>16</sub> se selecciona del grupo que consiste en amino, alquilamino (C<sub>1-10</sub>), alquilo (C<sub>1-10</sub>), haloalquilo (C<sub>1-10</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1-5</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-10</sub>), cicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>),

arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo y heteroarilo, cada uno sustituido o no sustituido;

$R_{23}$  y  $R_{24}$  se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-3}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo y heteroarilo, cada uno sustituido o no sustituido, o  $R_{23}$  y  $R_{24}$  se toman en conjunto para formar un anillo sustituido o no sustituido;  $R_{25}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-3}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), bicicloaril ( $C_{9-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril ( $C_{8-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo, heteroarilo, bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido; y otros símbolos son lo definido con anterioridad.

En una realización aún adicional, el compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención está representado por la fórmula (Idd):



donde

A se selecciona del grupo que consiste en  $CR_{25}$  y N;

$R_{16}$  se selecciona del grupo que consiste en amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), hidroxialquilo ( $C_{1-5}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ),

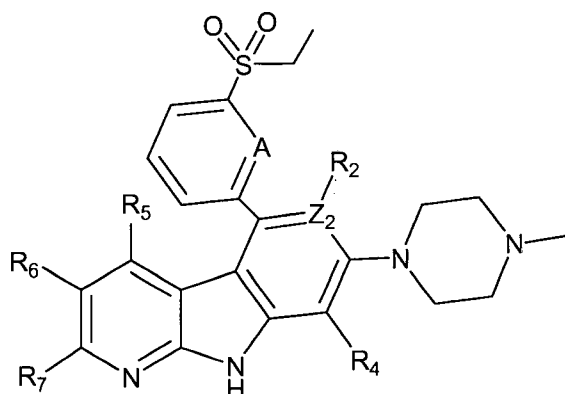
777

tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo y heteroarilo, cada uno sustituido o no sustituido;

$R_{25}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-3}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), bicicloaril ( $C_{9-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril ( $C_{8-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo, heteroarilo, bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido;

$R_{26}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-3}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo y heteroarilo, cada uno sustituido o no sustituido; y otros símbolos son lo definido con anterioridad.

En otra realización, el compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención está representado por la fórmula (Iee):



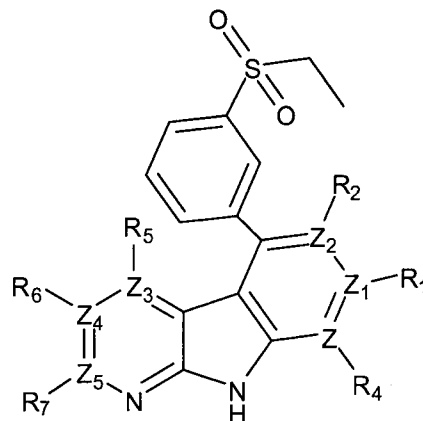
donde

A se selecciona del grupo que consiste en  $CR_{25}$  y N;

$R_{25}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,

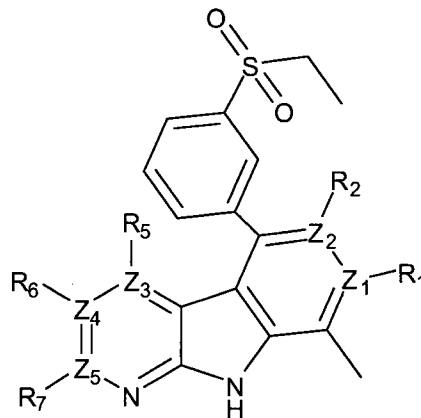
halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-3}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), bicicloaril ( $C_{9-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril ( $C_{8-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo, heteroarilo, bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido; y otros símbolos son lo definido con anterioridad.

En aún otra realización, el compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención está representado por la fórmula (Iff):



donde cada símbolo es lo definido con anterioridad.

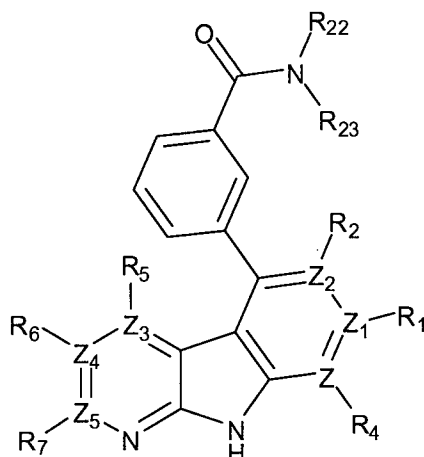
En aún otra realización, el compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención está representado por la fórmula (Igg):



donde cada símbolo es lo definido con anterioridad.

En una realización adicional, el compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención está representado por la fórmula (Ihh):

779



donde

$R_{22}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-3}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), bicicloaril ( $C_{9-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril ( $C_{8-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo, heteroarilo, bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido;

$R_{23}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-3}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo y heteroarilo, cada uno sustituido o no sustituido, o  $R_{23}$  y  $R_{22}$  se toman en conjunto para formar un anillo sustituido o no sustituido; y otros símbolos son lo definido con anterioridad.

El compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención puede producirse de acuerdo con los Ejemplos de WO2007/044779 y US2007/0117816.

En una variación de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores, A es  $CR_{25}$ . En otra variación de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores,  $A_1$  es  $CR_{25}$ . En aún otra variación de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores,  $A_2$  es  $CR_{25}$ . En aún otra variación de cada compuesto de las

realizaciones y variaciones anteriores,  $A_3$  es  $CR_{25}$ . En una variación adicional de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores,  $A_4$  es  $CR_{25}$ .

En otra variación de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores,  $Y_1$  se selecciona del grupo que consiste en  $-CH_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-O-$  y  $-S-$ .

En aún otra variación de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores,  $Y_1$  se selecciona del grupo que consiste en  $-O-$ ,  $-(CR_{19}R_{20})_m-$ ,  $-NR_{21}-$ ,  $-S-$  y  $-S-CH_2-$ , donde  $m$  se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;  $R_{19}$  y  $R_{20}$  se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, tio, oxi, hidroxí, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-3}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), bicicloaril ( $C_{9-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril ( $C_{8-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo, heteroarilo, bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido, o  $R_{12}$  y cualquiera de  $R_{19}$  se toman en conjunto para formar un anillo sustituido o no sustituido; y  $R_{21}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-3}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), bicicloaril ( $C_{9-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril ( $C_{8-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo, heteroarilo, bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido, o  $R_{21}$  y  $R_{12}$  se toman en conjunto para formar un anillo sustituido o no sustituido.

En aún otra variación de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores,  $Y_1$  es  $-C(O)-NR_{23}-$ , donde  $R_{23}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ),

carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-3}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo y heteroarilo, cada uno sustituido o no sustituido, o  $R_{23}$  y  $R_{12}$  se toman en conjunto para formar un anillo sustituido o no sustituido.

En una variación adicional de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores,  $Y_1$  es  $-C(O)-O-$ .

En aún otra variación de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores,  $Y_1$  es  $-NR_{23}-C(O)-$ , donde  $R_{23}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-3}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo y heteroarilo, cada uno sustituido o no sustituido, o  $R_{23}$  y  $R_{12}$  se toman en conjunto para formar un anillo sustituido o no sustituido.

En aún una variación adicional de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores,  $Y_2$  se selecciona del grupo que consiste en  $-CH_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-O-$  y  $-S-$ .

En otra variación de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores,  $Y_2$  se selecciona del grupo que consiste en  $-O-$ ,  $-(CR_{19}R_{20})_m-$ ,  $-NR_{21}-$ ,  $-S-$  y  $-S-CH_2-$ , donde  $m$  se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;  $R_{19}$  y  $R_{20}$  se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, tio, oxi, hidroxio, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-3}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), bicicloaril ( $C_{9-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril ( $C_{8-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo, heteroarilo, bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido, o  $R_{13}$  y cualquiera de  $R_{19}$  se toman en conjunto para formar un anillo sustituido o no

sustituido; y  $R_{21}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-3}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), bicicloaril ( $C_{9-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril ( $C_{8-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo, heteroarilo, bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido, o  $R_{21}$  y  $R_{13}$  se toman en conjunto para formar un anillo sustituido o no sustituido.

En aún otra variación de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores,  $Y_3$  se selecciona del grupo que consiste en  $-CH_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-O-$  y  $-S-$ .

En aún otra variación de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores,  $Y_3$  se selecciona del grupo que consiste en  $-O-$ ,  $-(CR_{19}R_{20})_m-$ ,  $-NR_{21}-$ ,  $-S-$  y  $-S-CH_2-$ , donde  $m$  se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;  $R_{19}$  y  $R_{20}$  se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, tio, oxi, hidroxio, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-3}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), bicicloaril ( $C_{9-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril ( $C_{8-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo, heteroarilo, bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido; y  $R_{21}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-3}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo

(C<sub>1-5</sub>), bicicloaril (C<sub>9-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterobicicloaril (C<sub>8-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), bicicloalquilo (C<sub>9-12</sub>), heterobicicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C<sub>9-12</sub>) y heterobicicloarilo (C<sub>4-12</sub>), cada uno sustituido o no sustituido.

En una variación adicional de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores, Y<sub>3</sub> está ausente.

En aún otra variación de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores, -Y<sub>3</sub>-R<sub>14</sub> se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C<sub>9-12</sub>) y heterobicicloarilo (C<sub>4-12</sub>), cada uno sustituido o no sustituido.

En aún una variación adicional de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores, Z es N. En otra variación de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores, Z<sub>1</sub> es N. En aún otra variación de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores, Z<sub>2</sub> es N. En aún otra variación de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores, Z<sub>3</sub> es N. En una variación adicional de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores, Z<sub>4</sub> es N. En aún otra variación de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores, Z<sub>5</sub> es N. En aún una variación adicional de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores, Z, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son cada uno C. En otra variación de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores, Z, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son cada uno C.

En aún otra variación de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores, R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, amino, alcoxi, carboniloxi, aminocarbonilo, sulfonilo, carbonilamino, sulfonilamino, alquilo (C<sub>1-10</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>) y arilo, cada uno sustituido o no sustituido. En aún otra variación de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores, R<sub>1</sub> es un piperadinilo sustituido o no sustituido. En una variación adicional de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores, R<sub>1</sub> es un 1-metil(piperadin-4-ilo) sustituido o no sustituido.

En aún otra variación de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores, R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, amino, alcoxi, alquilo (C<sub>1-10</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>) y arilo, cada uno sustituido o no sustituido. En aún una variación adicional

de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores,  $R_2$  es hidrógeno.

En otra variación de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores,  $R_4$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo y alquilo ( $C_{1-5}$ ) sustituido o no sustituido. En aún otra variación de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores,  $R_4$  es metilo. En aún otra variación de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores,  $R_4$  es trifluorometilo. En una variación adicional de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores,  $R_4$  es oxaalquilo sustituido o no sustituido. En aún otra variación de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores,  $R_4$  es un alcoxi sustituido o no sustituido. En aún una variación adicional de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores,  $R_4$  es ariloxi sustituido o no sustituido.

En otra variación de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores,  $R_4$  es  $-Y_4-R_{27}$ , donde  $Y_4$  está ausente o es un conector que provee una separación de 1 o 2 átomos entre  $R_{27}$  y el anillo al que  $Y_4$  está unido; y  $R_{27}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carboniloxi, alcoxi ( $C_{1-10}$ ), ariloxi ( $C_{4-12}$ ), heteroariloxi ( $C_{1-10}$ ), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), hidroxialquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-10}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-10}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-10}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-10}$ ), azaalquilo ( $C_{1-10}$ ), oxaalquilo ( $C_{1-10}$ ), oxoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-10}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroaril ( $C_{1-10}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), bicicloaril ( $C_{9-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril ( $C_{8-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heteroalquilo ( $C_{1-10}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo ( $C_{4-12}$ ), heteroarilo ( $C_{1-10}$ ), bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido. En una variación,  $Y_4$  se selecciona del grupo que consiste en  $-CH_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-O-$  y  $-S-$ . En otra variación,  $Y_4$  está ausente.

En aún otra variación de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores,  $R_4$  es  $-OR_{27}$ , donde  $R_{27}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carboniloxi, alcoxi ( $C_{1-10}$ ), ariloxi ( $C_{4-12}$ ), heteroariloxi ( $C_{1-10}$ ), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ),

sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), hidroxialquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-10}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-10}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-10}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-10}$ ), azaalquilo ( $C_{1-10}$ ), oxaalquilo ( $C_{1-10}$ ), oxoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-10}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroaril ( $C_{1-10}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), bicicloaril ( $C_{9-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril ( $C_{8-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heteroalquilo ( $C_{1-10}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo ( $C_{4-12}$ ), heteroarilo ( $C_{1-10}$ ), bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido.

En aún otra variación de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores,  $R_4$  es  $-SR_{27}$ , donde  $R_{27}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carboniloxi, alcoxi ( $C_{1-10}$ ), ariloxi ( $C_{4-12}$ ), heteroariloxi ( $C_{1-10}$ ), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), hidroxialquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-10}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-10}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-10}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-10}$ ), azaalquilo ( $C_{1-10}$ ), oxaalquilo ( $C_{1-10}$ ), oxoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-10}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroaril ( $C_{1-10}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), bicicloaril ( $C_{9-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril ( $C_{8-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heteroalquilo ( $C_{1-10}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo ( $C_{4-12}$ ), heteroarilo ( $C_{1-10}$ ), bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido.

En una variación adicional de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores,  $R_4$  es  $-NR_{28}-R_{27}$ , donde  $R_{27}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carboniloxi, alcoxi ( $C_{1-10}$ ), ariloxi ( $C_{4-12}$ ), heteroariloxi ( $C_{1-10}$ ), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), hidroxialquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-10}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-10}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-10}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-10}$ ), azaalquilo ( $C_{1-10}$ ), oxaalquilo ( $C_{1-10}$ ), oxoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-10}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroaril ( $C_{1-10}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), bicicloaril ( $C_{9-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril ( $C_{8-12}$ )

alquilo ( $C_{1-5}$ ), heteroalquilo ( $C_{1-10}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo ( $C_{4-12}$ ), heteroarilo ( $C_{1-10}$ ), bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido; y  $R_{28}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, oxi, hidroxilo, carbonilo, alcoxi ( $C_{1-10}$ ), ariloxi ( $C_{4-12}$ ), heteroariloxi ( $C_{1-10}$ ), carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), hidroxialquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-10}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-10}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-10}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-10}$ ), azaalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-10}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroaril ( $C_{1-10}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), bicicloaril ( $C_{9-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril ( $C_{8-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heteroalquilo ( $C_{1-10}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo ( $C_{4-12}$ ), heteroarilo ( $C_{1-10}$ ), bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido. En una variación,  $R_{28}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y un alquilo ( $C_{1-5}$ ) sustituido o no sustituido.

En aún otra variación de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores,  $R_5$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo y alquilo ( $C_{1-5}$ ) sustituido o no sustituido. En aún una variación adicional de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores,  $R_5$  es hidrógeno.

En otra variación de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores,  $R_6$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, amino, carbonilo, alcoxi y alquilo ( $C_{1-5}$ ), cada uno sustituido o no sustituido. En una variación adicional de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores,  $R_6$  es un alquilo ( $C_{1-5}$ ) sustituido o no sustituido. En aún otra variación de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores,  $R_6$  es halo. En aún otra variación de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores,  $R_6$  se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo y ciclopropil, cada uno sustituido o no sustituido.

En una variación adicional de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores,  $R_7$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, amino y alquilo ( $C_{1-5}$ ), cada uno sustituido o no sustituido. En aún

otra variación de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores,  $R_7$  es hidrógeno.

En aún una variación adicional de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores,  $R_{12}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, amino, alcoxi, carboniloxi, aminocarbonilo, sulfonilo, carbonilamino, sulfonilamino, alquilo ( $C_{1-10}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ) y arilo, cada uno sustituido o no sustituido.

En otra variación de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores,  $R_{13}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, amino, alcoxi, carboniloxi, aminocarbonilo, sulfonilo, carbonilamino, sulfonilamino, alquilo ( $C_{1-10}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ) y arilo, cada uno sustituido o no sustituido.

En aún otra variación de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores,  $R_{14}$  se selecciona del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, tio, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-3}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), bicicloaril ( $C_{9-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril ( $C_{8-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo, heteroarilo, bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido. En aún otra variación de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores,  $R_{14}$  se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo, heteroarilo, bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido. En una variación adicional de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores,  $R_{14}$  se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, cada uno sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halo, carbonilo, alquilo ( $C_{1-5}$ ), alcoxi, aminocarbonilo, amino y sulfonilo, cada uno sustituido o no sustituido.

En aún otra variación de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores,  $R_{15}$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo ( $C_{1-10}$ ),  $-OR_{22}$ ,  $-C(O)-R_{22}$ ,  $-NR_{23}-C(O)-R_{22}$ ,  $-C(O)-NR_{23}-R_{22}$ ,  $-SO_2-R_{22}$ ,  $-NR_{23}-SO_2-R_{22}$  y  $-SO_2-$

NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>, donde R<sub>22</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C<sub>1-10</sub>), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C<sub>1-10</sub>), haloalquilo (C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo (C<sub>1-3</sub>), cicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), arilalquilo (C<sub>1-10</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1-5</sub>), bicicloaril (C<sub>9-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterobicicloaril (C<sub>8-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), bicicloalquilo (C<sub>9-12</sub>), heterobicicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C<sub>9-12</sub>) y heterobicicloarilo (C<sub>4-12</sub>), cada uno sustituido o no sustituido; y R<sub>23</sub> y R<sub>24</sub> se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, alquilo (C<sub>1-10</sub>), haloalquilo (C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo (C<sub>1-3</sub>), cicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), arilalquilo (C<sub>1-10</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), arilo y heteroarilo, cada uno sustituido o no sustituido, o R<sub>23</sub> y R<sub>24</sub> se toman en conjunto para formar un anillo sustituido o no sustituido.

En aún una variación adicional de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores, R<sub>16</sub> es -NR<sub>23</sub>-C(O)-R<sub>22</sub>, donde R<sub>22</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C<sub>1-10</sub>), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C<sub>1-10</sub>), haloalquilo (C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo (C<sub>1-3</sub>), cicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), arilalquilo (C<sub>1-10</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1-5</sub>), bicicloaril (C<sub>9-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterobicicloaril (C<sub>8-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), bicicloalquilo (C<sub>9-12</sub>), heterobicicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C<sub>9-12</sub>) y heterobicicloarilo (C<sub>4-12</sub>), cada uno sustituido o no sustituido; y R<sub>23</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, alquilo (C<sub>1-10</sub>), haloalquilo (C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo

(C<sub>1-3</sub>), cicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), arilalquilo (C<sub>1-10</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), arilo y heteroarilo, cada uno sustituido o no sustituido, o R<sub>23</sub> y R<sub>24</sub> se toman en conjunto para formar un anillo sustituido o no sustituido.

En otra variación de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores, R<sub>22</sub> es cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>) sustituido o no sustituido. En aún otra variación de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores, R<sub>22</sub> es ciclopropilo sustituido o no sustituido.

En aún otra variación de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores, R<sub>23</sub> y R<sub>24</sub> se toman en conjunto para formar un anillo (C<sub>5-10</sub>) carbocíclico o heterocíclico. En una variación adicional de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores, R<sub>23</sub> y R<sub>24</sub> se toman en conjunto para formar una piperazina sustituida o no sustituida.

En aún otra variación de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores, R<sub>23</sub> es hidrógeno.

En aún una variación adicional de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores, R<sub>25</sub> es hidrógeno.

En otra variación de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores, R<sub>27</sub> es un heterocicloalquilalquilo (C<sub>1-3</sub>) sustituido o no sustituido. En aún otra variación de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores, R<sub>27</sub> es un piperadinilalquilo (C<sub>1-3</sub>) sustituido o no sustituido. En aún otra variación de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores, R<sub>27</sub> es un 1-metil(piperadin-4-il)alquilo (C<sub>1-3</sub>) sustituido o no sustituido. En una variación adicional de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores, R<sub>27</sub> es un metilo 1-metil(piperadin-4-il) sustituido o no sustituido. En aún otra variación de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores, R<sub>27</sub> es aminoalquilo (C<sub>1-5</sub>) sustituido o no sustituido. En aún una variación adicional de cada compuesto de las realizaciones y variaciones anteriores, R<sub>27</sub> es dimetilaminopropilo sustituido o no sustituido.

Como el compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención, se prefiere 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida o una sal de la misma, y, en particular se prefiere clorhidrato de 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida.

### **Sales, hidratos, y profármacos de inhibidores de la quinasas**

Debe reconocerse que el compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención puede estar presente y opcionalmente utilizarse en la forma de sales, hidratos y profármacos que se convierten in vivo en los compuestos.

Cuando el compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención posee una forma de base libre, puede prepararse una sal con adición de ácido del mismo compuesto aceptable para uso farmacéutico haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico u orgánico aceptable para uso farmacéutico. Son ejemplos de tales ácidos, ~~ácidos~~ hidroalidos tal como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato; otros ácidos minerales y sus sales correspondientes tal como sulfato, nitrato, fosfato, etc; y alquil y monoarilsulfonatos tal como etanesulfonato, toluensulfonato y bencensulfonato; y otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes tal como acetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato y ascorbato. Sales con adición de ácido del compuesto (I) adicionales incluyen, pero sin limitación: adipato, alginato, arginato, aspartato, bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, camforato, camforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, ciclopentanepropionato, digluconato, dihidrogenfosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, fumarato, galacterato (de ácido mónico), galacturonato, glucoheptaoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hippurato, hidróclorido, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato, yoduro, isetionato, iso-butirato, lactato, lactobionato, malato, malonato, mandelato, metafosfato, metansulfonato, metilbenzoato, monohidrógenofosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato y ftalato.

Cuando el compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención posee una forma de ácido libre, puede prepararse una sal del mismo con adición de base aceptable para uso farmacéutico haciendo reaccionar la forma de ácido libre del compuesto con una base inorgánica u orgánica aceptable para uso farmacéutico. Son ejemplos de tales bases, hidróxidos de metal alcalino que incluyen hidróxidos de potasio, sodio y litio; hidróxidos de metal térreo alcalino tal como hidróxidos de bario y calcio; alcóxidos de metal alcalino, por ej., etanolato de potasio y propanolato de

sodio; y varias bases orgánicas tal como hidróxido de amonio, piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. También se incluyen sales de aluminio del compuesto (I). Sales de base del compuesto (I) adicionales incluyen, pero sin limitación: sales de cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, sodio y zinc. Las sales de base orgánica incluyen, pero sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, por ej., arginina, betaina, cafeína, cloroprocaina, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), diciclohexilamina, dietanolamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaina, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina).

Cuando el compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención comprende un grupo básico que contiene nitrógeno, el compuesto puede cuaternizarse con agentes tal como haluros de alquilo ( $C_{1-4}$ ), por ej., cloruros, bromuros e yoduros de metilo, etilo, iso-propilo y ter-butilo; sulfatos de dialquilo ( $C_{1-4}$ ), por ej., sulfatos de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo ( $C_{10-18}$ ), por ej., cloruros, bromuros e yoduros de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de arilalquilo ( $C_{1-4}$ ), por ej., cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo.

Pueden prepararse N-óxidos del compuesto (I) mediante métodos conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Por ejemplo, los N-óxidos pueden prepararse tratando una forma no oxidada del compuesto con un agente oxidante (por ej., ácido trifluoroperacético, ácido permaleico, ácido perbenzoico, ácido peracético, ácido meta-cloroperoxibenzoico, o similares) en un solvente orgánico inerte adecuado (por ej., un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano) a aproximadamente  $0^{\circ}\text{C}$ . En forma alternativa, los N-óxidos del compuesto (I) pueden prepararse a partir del N-óxido de un material de inicio apropiado.

Pueden prepararse derivados profármacos del compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención mediante la modificación de sustituyentes de los compuestos, que luego

se convierten in vivo en un sustituyente diferente. Se indica que en numerosos ejemplos, los profármacos por sí mismos son parte del alcance del rango del compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención. Por ejemplo, pueden prepararse profármacos haciendo reaccionar un compuesto (I) con un agente carbamilo (por ej., 1,1-aciloxialquilcarbonoclorhidato, carbonato para-nitrofenilo, o similares) o un agente acilante. Se describen ejemplos adicionales de métodos de preparación de profármacos, en Saulnier et al. (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985.

También pueden prepararse derivados protegidos del compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención. Pueden hallarse ejemplos de técnicas aplicables a la creación de grupos de protección y a su retiro en T. W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> ed., John Wiley & Sons, Inc. 1999.

El compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención puede también prepararse, o formarse en forma apropiada, durante los procesos de la invención, como solvatos (por ej., hidratos). Pueden prepararse en forma apropiada hidratos del compuesto (I) mediante recristalización a partir de una mezcla solvente acuosa/orgánica, utilizando solventes orgánicos tal como dioxina, tetrahidrofurano y metanol.

Una "sal aceptable para uso farmacéutico", utilizada en la presente, pretende abarcar cualquier compuesto (I) a ser utilizado por la presente invención en la forma de una sal del mismo, en especial donde la sal confiera al compuesto propiedades farmacocinéticas mejoradas en comparación con una forma libre del compuesto o una forma salina diferente del compuesto. La forma salina aceptable para uso farmacéutico puede también conferir en principio propiedades farmacocinéticas deseables en el compuesto, que este previamente no posea, y puede incluso afectar en forma positiva los farmacodinámicos del compuesto respecto a su actividad terapéutica en el organismo. Un ejemplo de propiedades farmacocinéticas que pueden afectarse en forma favorable, es el modo en que el compuesto se transporta a través de las membranas celulares, que a su vez puede afectar en forma directa y positiva la absorpcón, distribución, biotransformación y excreción del compuesto. Aunque la vía de administración de la composición farmacéutica es importante, y que varios factores anatómicos, fisiológicos y patológicos pueden afectar críticamente la biodisponibilidad, normalmente, la

solubilidad del compuesto depende del tipo de la forma salina particular del mismo utilizada. Aquellos con experiencia en la técnica apreciarán que una solución acuosa del compuesto proveerá la más rápida absorción del compuesto en el organismo de un sujeto bajo tratamiento, mientras que las soluciones y suspensiones lipídicas, así como las formas de dosificación sólidas, resultarán en una absorción menos rápida del compuesto.

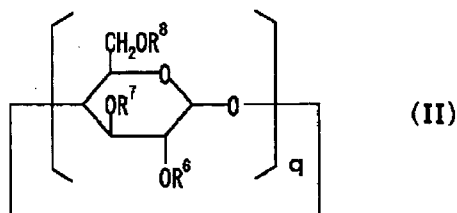
El compuesto (I), una sal del mismo y un profármaco del mismo a ser utilizado por la presente invención puede producirse de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, un método de producción descrito en WO2007-044779, US2007-0117816 o un método análogo al mismo.

El derivado de ciclodextrina a ser utilizado por la presente invención puede estar comercialmente disponible o producirse mediante un método conocido per se.

El derivado de ciclodextrina a ser utilizado por la presente invención puede ser fácilmente soluble en agua, y preferentemente, un compuesto donde los hidrógenos de una parte o de todos los grupos hidroxilo en las posiciones 2, 3 y 6 de glucosa de oligosacáridas cíclicos que consisten en 6-12 unidades de glucosa, se sustituyen con otro grupo funcional (por ej., un grupo dihidroxialquilo, un residuo sacárido, un grupo hidroxialquilo y similares) y similares. Preferentemente, el derivado de ciclodextrina a ser utilizado por la presente invención se selecciona de una ciclodextrina hidroxialquil, una ciclodextrina glucosil, una ciclodextrina maltosil y un éter sulfoalquil ciclodextrina, donde los sustituyentes son un grupo hidroxialquilo, un grupo glucosilo, un grupo maltosilo y un grupo sulfoalquilo, respectivamente.

Dicho derivado de ciclodextrina fácilmente soluble en agua muestra una solubilidad en agua no menor que aproximadamente 10 mg/ml, preferentemente no menor que aproximadamente 100 mg/ml.

Los ejemplos preferibles de los derivados de ciclodextrina a ser utilizados por la presente invención incluyen un compuesto representado por la fórmula (II):



donde q es un número entero de 6-12, y R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son iguales o diferentes en una unidad de repetición individual

y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo dihidroxialquilo, un residuo sacárido o un grupo hidroxialquilo, y al menos uno de  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  es un grupo dihidroxialquilo, un residuo sacárido o un grupo hidroxialquilo.

Ejemplos concretos del mismo incluyen derivados de éter en los grupos hidroxilo de  $\alpha$ -CyD ( $q=6$ ),  $\beta$ -CyD ( $q=7$ ),  $\gamma$ -CyD ( $q=8$ ),  $\delta$ -CyD ( $q=9$ ) y similares. Entre estos, se prefiere un derivado de éter en los grupos hidroxilo de  $\beta$ -CyD (en la presente memoria, CyD significa ciclodextrina).

El grupo dihidroxialquilo representado por  $R^6$ - $R^8$  es, por ejemplo, un grupo dihidroxialquilo  $C_{1-6}$  (por ej., dihidroximetilo, 2,2-dihidroxietilo, 2,2-dihidroxipropilo, 2,2-dihidroxipentilo, 2,2-dihidroxihexilo y similares), preferentemente, un grupo dihidroxialquilo  $C_{1-4}$  (por ej., dihidroximetilo, 2,2-dihidroxietilo, 2,2-dihidroxipropilo y similares).

El residuo sacárido representado por  $R^6$ - $R^8$  es, por ejemplo, un residuo sacárido  $C_{3-24}$  (eritrosilo, treosilo, arabinosilo, ribosilo, glucosilo, galactosilo, glicero-glucó-heptosilo, maltosilo, lactosilo, maltotriosilo, dimaltosilo y similares), preferentemente, un residuo sacárido  $C_{6-24}$  (por ej., glucosilo, galactosilo, glicero-glucó-heptosilo, maltosilo, lactosilo, maltotriosilo, dimaltosilo y similares), en particular, preferentemente, un residuo sacárido  $C_{6-12}$  (por ej., glucosilo, galactosilo, glicero-glucó-heptosilo, maltosilo, lactosilo y similares).

El grupo hidroxialquilo representado por  $R^6$ - $R^8$  es, por ejemplo, un grupo hidroxialquilo  $C_{1-6}$  (por ej., hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 2-hidroxipentilo, 2-hidroxihexilo y similares), preferentemente, un grupo hidroxialquilo  $C_{1-4}$  (por ej., hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo y similares), en particular, preferentemente, un grupo 2-hidroxipropilo.

Ejemplos más preferidos del derivado de ciclodextrina incluyen un compuesto representado por la fórmula (II) (de aquí en más abreviado como derivado de ciclodextrina (II)) donde al menos uno de  $R^6$ - $R^8$  es un residuo sacárido o un grupo hidroxialquilo, y el resto es un átomo de hidrógeno.

Un derivado de ciclodextrina (II) donde al menos uno de  $R^6$ - $R^8$  es un residuo sacárido o un grupo hidroxialquilo, y el resto es un átomo de hidrógeno es, por ejemplo, glucosil- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ -CyD, maltosil- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ -CyD, maltotriosil- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ -CyD, dimaltosil- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ -CyD o similares. Entre estos, se prefieren maltosil- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ -CyD y glucosil- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ -

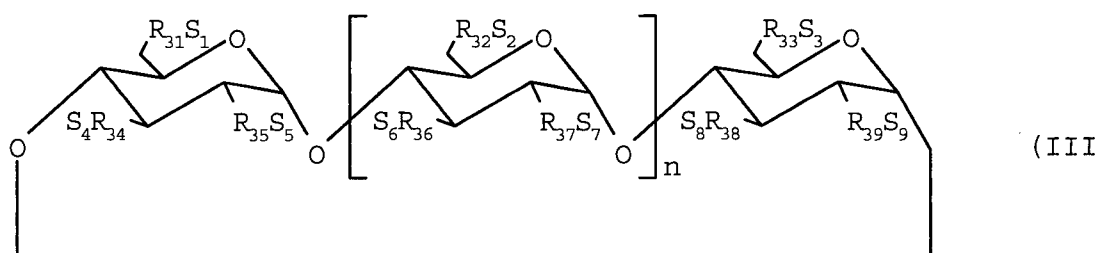
CyD (en la presente memoria,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ -CyD significan  $\alpha$ -CyD,  $\beta$ -CyD,  $\gamma$ -CyD o  $\delta$ -CyD). Más aún, en particular se prefieren maltosil- $\beta$ -CyD (de aquí en más abreviado como G2- $\beta$ -CyD) y glucosil- $\beta$ -CyD.

Un derivado de ciclodextrina donde al menos uno de  $R^6$ - $R^8$  es un grupo hidroxialquilo, y el resto es un átomo de hidrógeno es, por ejemplo, hidroxipropil- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ -CyD (en particular, 2-hidroxipropil- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ -CyD) o similares. Entre estos, es más preferible hidroxipropil- $\beta$ -CyD (en particular, 2-hidroxipropil- $\beta$ -CyD).

El derivado de ciclodextrina a ser utilizado por la presente invención puede ser un derivado de sulfoalquil éter ciclodextrina. Estos derivados de sulfoalquil éter ciclodextrina se describen en la Patente de los Estados Unidos N° 5134127, Stella et al., incorporada en la presente como referencia, como los derivados de ciclodextrina donde las unidades de glucopiranososa se sustituyen con grupos (alquilen  $C_{2-6}$ )- $SO_3^-$ . Estos derivados de ciclodextrina éter sulfoalquil pueden utilizarse solos o en combinación como mezclas de sus formas libres y sales de los mismos. Es la sal de sodio una sal preferida de la ciclodextrina éter sulfoalquil.

En una realización preferida (1),

los derivados de ciclodextrina éter sulfoalquil a ser utilizados por la presente invención tienen estructuras representadas por la fórmula (III):



donde  $n$  es 4, 5 o 6;

$R_{31}$ ,  $R_{32}$ ,  $R_{33}$ ,  $R_{34}$ ,  $R_{35}$ ,  $R_{36}$ ,  $R_{37}$ ,  $R_{38}$  y  $R_{39}$  son cada uno, en forma independiente,  $O^-$  o un grupo  $O$ -(alquilen  $C_{2-6}$ )- $SO_3^-$ , donde al menos uno de  $R_{21}$  y  $R_{22}$  es independientemente un grupo  $O$ -(alquilen  $C_{2-6}$ )- $SO_3^-$ , preferentemente un grupo  $O$ -( $CH_2$ ) $_m$ - $SO_3^-$ , donde  $m$  es 2 a 6, preferentemente 2 a 4, (por ej.,  $OCH_2CH_2CH_2-SO_3^-$  u  $OCH_2CH_2CH_2CH_2-SO_3^-$ ); y  $S_1$ ,  $S_2$ ,  $S_3$ ,  $S_4$ ,  $S_5$ ,  $S_6$ ,  $S_7$ ,  $S_8$  y  $S_9$  son cada uno, en forma independiente, un catión aceptable para uso farmacéutico que incluye, por ejemplo,  $H^+$ , metales alcalinos (por ej.,  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ ), metales térreo alcalinos (por ej.,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ), iones de amonio y cationes de aminas tal como los cationes de alquilaminas  $C_{1-6}$ , piperidina, pirazina, alcanolamina  $C_{1-6}$  y

cicloalcanolamina  $C_{4-8}$ .

En otra realización preferida (2),

$R_{31}$  es un grupo  $O-(\text{alquilen } C_{2-6})-SO_3^-$ , preferentemente un grupo  $O-(CH_2)_m-SO_3^-$ , (por ej.,  $OCH_2CH_2CH_2-SO_3^-$  u  $OCH_2CH_2CH_2CH_2-SO_3^-$ );

$R_{32}$  a  $R_{39}$  son  $O^-$ ;

$S_1$  a  $S_9$  son lo definido en la realización (1) supra.

En otra realización preferida (3),

$R_{31}$ ,  $R_{32}$  y  $R_{33}$  son cada uno, en forma independiente, un grupo  $O-(\text{alquilen } C_{2-6})-SO_3^-$ , preferentemente un grupo  $O-(CH_2)_m-SO_3^-$ , (por ej.,  $OCH_2CH_2CH_2-SO_3^-$  u  $OCH_2CH_2CH_2CH_2-SO_3^-$ );

$R_{34}$  a  $R_{39}$  son  $O^-$ ; y

$S_1$  a  $S_9$  son lo definido en la realización (1) supra.

En otra realización preferida (4),

$R_{31}$  a  $R_{33}$  son lo definido en la realizaciones (2) o (3) supra;

al menos uno de  $R_{34}$ ,  $R_{36}$  y  $R_{38}$  es un grupo  $O-(\text{alquilen } C_{2-6})-SO_3^-$ , preferentemente un grupo  $O-(CH_2)_m-SO_3^-$  (por ej.,  $OCH_2CH_2CH_2-SO_3^-$  u  $OCH_2CH_2CH_2CH_2-SO_3^-$ );

$R_{35}$ ,  $R_{37}$  y  $R_{39}$  son  $O^-$ ; y

$S_1$  a  $S_9$  son lo definido en la realización (1) supra.

En otra realización preferida (5):

$R_{31}$ ,  $R_{32}$ ,  $R_{33}$ ,  $R_{34}$ ,  $R_{36}$  y  $R_{38}$  son cada uno, en forma independiente, un grupo  $O-(\text{alquilen } C_{2-6})-SO_3^-$ , preferentemente un grupo  $O-(CH_2)_m-SO_3^-$  (por ej.,  $OCH_2CH_2CH_2-SO_3^-$  u  $OCH_2CH_2CH_2CH_2-SO_3^-$ );

$R_{35}$ ,  $R_{37}$  y  $R_{39}$  son  $O^-$ ; y

$S_1$  a  $S_9$  son lo definido en la realización (1) supra.

En la presente, los términos "alquilen" y "alquilo" (por ej., en el grupo  $O-(\text{alquilen } C_{2-6})-SO_3^-$  o en las alquilaminas) incluyen grupos alquilen divalentes y grupos alquilo monovalentes, lineales y ramificados, saturados y no saturados (es decir, que contienen un enlace doble), respectivamente.

En la presente, el término "alcanol" asimismo incluye componentes alquilo lineales y ramificados, saturados y no saturados de los grupos alcanol, donde los grupos hidroxilo pueden situarse en cualquier posición sobre el parte (grupo funcional) alquilo.

El término "cicloalcanol" incluye alcoholes cíclicos no sustituidos o sustituidos (por ej., con metilo o etilo).

Como el derivado de ciclodextrina, puede utilizarse para la presente invención, una mezcla de los derivados de ciclodextrina que tengan la estructura expuesta en la fórmula (III) (de aquí en adelante será ~~más~~ abreviado como derivado de ciclodextrina (III)).

Los derivados de ciclodextrina (III) a ser utilizados por la presente invención tienen sustituido al menos uno del grupo hidroxilo primario (es decir, al menos uno de  $R_{21}$  a  $R_{23}$  es un sustituyente), o el grupo hidroxilo primario y la posición 3 del grupo hidroxilo (por ejemplo, ambos, al menos uno de  $R_{21}$  a  $R_{23}$  y al menos uno de  $R_{24}$ ,  $R_{26}$  y  $R_{28}$  son sustituyentes). La sustitución en la posición 2 del grupo hidroxilo, aunque teóricamente posible, con base en los estudios de los inventores, no parece ser sustancial en los productos de la invención.

Preferentemente, el derivado de ciclodextrina (III) a ser utilizado por la presente invención es ciclodextrina éter- $\beta$ -sulfobutil o una sal de la misma. Preferentemente, la ciclodextrina éter- $\beta$ -sulfobutil en la composición farmacéutica de la presente invención es  $\beta$ -ciclodextrina sustituida mono, tetra y hepta dominada, más preferentemente  $\beta$ -ciclodextrina sustituida hepta dominada. Un derivado de ciclodextrina éter- $\beta$ -sulfobutil preferido tiene un promedio de siete grupos éter sulfobutil por molécula de ciclodextrina. La sal preferida de ciclodextrina éter- $\beta$ -sulfobutil es sal de sodio, y puede obtenerse por parte de Cydex, Inc., bajo el nombre Captisol (marca registrada).

Estos derivados de ciclodextrina pueden utilizarse solos o en combinación con dos o más clases de los mismos. La cantidad total de los derivados de ciclodextrina a ser utilizados no está particularmente limitada y puede determinarse a partir de un amplio rango. En consideración de la hidrosolubilidad de estas sustancias, un derivado de ciclodextrina se combina en el rango de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mol, con preferencia, aproximadamente 0,05 a aproximadamente 8 mol, con más preferencia, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 6 mol, con más preferencia, aproximadamente 0,2 a aproximadamente 4 mol, en relación a 1 mol del compuesto (I).

El contenido del compuesto (I) en la composición farmacéutica de la presente invención varía dependiendo de la forma de la preparación, pero es en general de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 99% en peso, con preferencia, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 % en peso, con más preferencia, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 % en peso, de la preparación total.

Cuando la composición farmacéutica de la presente invención es una inyección, el contenido del compuesto (I) es en general de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 % en peso, con preferencia, de aproximadamente 0,1 a

aproximadamente 6 % en peso, con más preferencia, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 % en peso, en particular, con preferencia, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4 % en peso, de la preparación total.

El contenido de los derivado(s) de ciclodextrina en la composición farmacéutica de la presente invención varía dependiendo de la forma de la preparación, pero es en general de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 90 %p/v, con preferencia, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 85 % p/v, con más preferencia, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 70 % p/v, en particular, con preferencia, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 % p/v, de la preparación total.

Cuando la composición farmacéutica de la presente invención es una inyección, el contenido de los derivados de ciclodextrina es en general de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 85 %p/v, con preferencia, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 70 % p/v, con más preferencia, de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 % p/v, en particular, con preferencia, de aproximadamente 2 a aproximadamente 30 % p/v, de la preparación total.

La composición para inyección de la presente invención así obtenida puede liofilizarse en un secador por congelación asépticamente tratado y conservarse en forma de polvo, o puede sellarse en un recipiente para inyección (por ej., ampolla) y conservarse.

Además, la composición farmacéutica de la presente invención puede diluirse con el vehículo para inyección mencionado con anterioridad, durante el uso.

Según lo descrito con anterioridad, la composición farmacéutica de la presente invención, en particular, la composición para inyección, tiene una hidrosolubilidad, solubilidad o (y) estabilidad mejorada de un compuesto (I). Por lo tanto, es sumamente segura para uso humano y puede utilizarse en mamíferos (por ej., rata, ratón, cobayo, mono, bovino, perro, cerdo, gato, caballo, cabra, humano y similares) como un agente farmacéutico (por ej., agente para la profilaxis o terapia de varias enfermedades), fármaco veterinario y similares. La composición para inyección de la presente invención puede administrarse en forma intravenosa, intramuscular, subcutánea, en los órganos o directamente en la lesión.

Cuando la composición farmacéutica de la presente invención es una inyección, el pH se ajusta en forma deseada a aproximadamente 2 a 5, con preferencia, de aproximadamente 2 a 4,5, con más preferencia, de

aproximadamente 2 a 4. Una composición farmacéutica de la presente invención tiene baja toxicidad y puede administrarse en forma segura de acuerdo con un método conocido per se como una composición farmacéutica, tal como comprimidos (que incluyen comprimidos recubiertos con azúcar y comprimidos recubiertos con películas), polvos, gránulas, cápsulas, (que incluyen cápsulas blandas), líquidos, inyecciones, supositorios, agentes de liberación sostenida y similares, para administración oral o parenteral (por ej., administración tópica, rectal o intravenosa). Preferentemente, la composición farmacéutica de la presente invención es una inyección, más preferentemente una composición no emulsionada, una solución o una inyección clara.

En la presente invención, "composición no emulsionada" significa una composición diferente a una emulsión, o una composición que no es una emulsión de tipo O/W o una emulsión de tipo W/O. En otras palabras, cuando se mezclan dos soluciones, no se produce separación de fase, o emulsificación, donde una fase se dispersa en la otra en un estado de partículas finas, pero sí una composición con una fase única, que es una mezcla uniforme.

En la presente invención, "claro" significa un estado libre de turbiedad a la vista, producido por partículas o gotas de aceite.

Dado que un compuesto (I) tiene baja toxicidad y efecto inhibitorio de la quinasa, la quinasa es, en forma opcional, una Aurora quinasa tal como Aurora-A, Aurora-B, Aurora-C, etc., en particular, la quinasa es una Aurora-B quinasa, la composición de la presente invención, que contiene el compuesto (I), una sal del mismo o un profármaco del mismo es útil como un agente terapéutico y/o profiláctico en un mamífero (por ej., rata, ratón, cobayo, mono, bovino, perro, cerdo, gato, caballo, cabra, humano y similares) contra un estado patológico para el que una quinasa posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado patológico, que comprende la administración a un mamífero necesitado de dicho tratamiento de una cantidad efectiva para uso terapéutico de una composición.

La composición de la presente invención, que contiene un compuesto (I), una sal del mismo o un profármaco del mismo es útil como un agente terapéutico y/o profiláctico en un mamífero (por ej., rata, ratón, cobayo, mono, bovino, perro, cerdo, gato, caballo, cabra, humano y similares) contra el cáncer, inflamación, enfermedad intestinal inflamatoria, psoriasis, rechazo al trasplante, esclerorisis

amiotrófica lateral, degeneración corticobasal, síndrome de Down, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo postencefalítico, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, enfermedad de Niemann-Pick, apoplejía, traumas en la cabeza y otras enfermedades neurodegenerativas crónicas, trastorno bipolar, trastornos afectivos, depresión, esquizofrenia, trastornos cognitivos, pérdida del cabello, medicación anticonceptiva, deficiencia cognitiva leve, deficiencia de la memoria asociada con la edad, deterioro cognitivo asociado con la edad, deficiencia cognitiva sin demencia, deterioro cognitivo leve, deterioro neurocognitivo leve, amnesia a edad avanzada, deficiencia de la memoria, deficiencia cognitiva, alopecia androgenética, enfermedades relacionadas con demencia, enfermedad de Alzheimer, afecciones asociadas con quinasas, artritis o similares, que comprende la administración a un mamífero necesitado de dicho tratamiento de una cantidad efectiva para uso terapéutico de la composición.

En una variación particular, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en carcinoma de las células escamosas, astrocitoma, sarcoma de Kaposi, glioblastoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de vejiga, cáncer de la cabeza y cuello, melanoma, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas, glioma, cáncer colorectal, cáncer genitourinario, cáncer gastrointestinal, cáncer de tiroides y cáncer de piel.

En una variación particular, las enfermedades relacionadas con demencia se seleccionan del grupo que consiste en demencia parkinsoniana de tipo frontotemporal, complejo de Guam (demencia parkinsoniana), demencia por VIH, enfermedades asociadas con patologías de ovillos neurofibrilares, estados predemenciales, demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal y demencia pugilística y similares.

Aunque la dosis de la composición farmacéutica de la presente invención puede variar dependiendo de la clase de compuesto (I), edad, peso corporal y afección, la forma de dosificación, el modo y período del tratamiento, etc., puede ser, por ejemplo, en general de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000 mg/kg, con preferencia, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg, con más preferencia, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg, con la mayor preferencia, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg, y en particular de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 30 mg/kg, como el

compuesto (I), por día en un paciente con cáncer (un adulto con un peso de aproximadamente de 60 kg), dicha dosis diaria administrándose en forma intravenosa toda junta o en varias porciones durante un día. Es un hecho que una dosis diaria menor puede ser suficiente o que puede requerirse una dosis excesiva, dado que la dosis puede variar dependiendo de varios factores como los discutidos con anterioridad.

En la presente invención, la "cantidad efectiva" significa una cantidad efectiva del compuesto (I) y "administración de una cantidad efectiva" significa administrar la composición farmacéutica de la presente invención que contiene una cantidad efectiva del compuesto (I).

Como el vehículo aceptable para uso farmacológico útil para la producción de la preparación de la presente invención, se mencionan varios vehículos orgánicos o inorgánicos convencionales como un material para la preparación. Ejemplos de los mismos incluyen excipientes, lubricantes, aglutinantes, desintegrantes, solventes, solubilizantes, agentes de suspensión, agentes isotónicos, agentes de buffering, anestésicos locales, agentes de ajuste del pH, y similares.

Siendo necesario, pueden utilizarse en forma y cantidades apropiadas, aditivos convencionales tal como antisépticos, antioxidantes, agentes colorantes, edulcorantes, absorbentes, agentes humectantes y similares.

El contenido del otro aditivo en la composición farmacéutica de la presente invención varía dependiendo de la forma de la preparación, pero es en general de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 99,9% en peso, con preferencia, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 % en peso, con más preferencia, de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 25 % en peso, en particular, con preferencia, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 5 % en peso de la preparación total.

Como el excipiente, se mencionan, por ejemplo, lactosa, sacarosa, D-mannitol, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina, ácido silícico anhidro liviano y similares.

Como el lubricante, se mencionan, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal y similares.

Como el aglutinante, se mencionan, por ejemplo, celulosa cristalina, sacarosa, D-mannitol, dextrina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, almidón, sacarosa, gelatina,

metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y similares.

Como el desintegrador, se mencionan, por ejemplo, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, almidón carboximetilo de sodio, L-hidroxipropilcelulosa y similares.

Como el solvente, se mencionan, por ejemplo, agua para inyección, alcohol, propilen glicol, Macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva y similares.

Como el solubilizante, se mencionan, por ejemplo, polietilen glicol, propilen glicol, D-mannitol, benzoato de bencilo, etanol, tris-aminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, un tensioactivo no iónico, un tensioactivo aniónico, un tensioactivo catiónico, un tensioactivo anfotérico y similares.

Como el agente de suspensión, se mencionan, por ejemplo, tensioactivos tal como estearil trietanolamina, lauril sulfato de sodio, lauril aminopropionato, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, gliceril monoestearato y similares; polímeros hidrofílicos tal como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares, y similares.

Como el agente isotónico, se mencionan, por ejemplo, glucosa, D-sorbitol, cloruro de sodio, glicerina, D-mannitol y similares.

Como el agente de buffering, se mencionan, por ejemplo, buffers tal como fosfato, acetato, tartrato, carbonato, citrato, etc., y similares.

Como los anestésicos locales, se mencionan, por ejemplo, alcohol bencílico y similares.

Como el agente de ajuste del pH, se mencionan, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, hidróxido de sodio y similares.

Como el antiséptico, se mencionan, por ejemplo, p-oxibenzoatos, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenetílico, ácido dehidroacético, ácido sórbico y similares.

Como el antioxidante, se mencionan, por ejemplo, sulfito, ácido ascórbico,  $\alpha$ -tocoferol y similares.

Ejemplos del agente de buffering incluyen buffers tal como fosfato, acetato, tartrato, carbonato, citrato y similares.

En particular, cuando la composición farmacéutica de la presente invención se utiliza como una inyección, un vehículo para inyección a ser utilizado se ejemplifica por

un solvente, un solubilizante, un agente de suspensión, un agente isotónico, un agente de buffering, anestésicos locales, agente de ajuste del pH y similares. Ejemplos del solvente incluyen agua para inyección, salina fisiológica, solución de Ringer y similares. Ejemplos del solubilizante incluyen polietilen glicol, propilen glicol, D-mannitol, benzoato de bencilo, tris-aminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio y similares.

Ejemplos del agente de suspensión incluyen estearil trietanolamina, lauril sulfato de sodio, lauril aminopropionato, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, gliceril monostearato y similares; polímeros hidrofílicos tal como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, y similares.

Ejemplos del agente isotónico incluyen glucosa, D-sorbitol, cloruro de sodio, glicerina, D-mannitol y similares. Ejemplos del agente de buffering incluyen buffers tal como fosfato, acetato, tartrato, carbonato, citrato, y similares.

Ejemplos de los anestésicos locales incluyen alcohol bencílico y similares.

Ejemplos del agente de ajuste del pH incluyen ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, hidróxido de sodio y similares.

El tensioactivo no iónico a ser utilizado como un solubilizante para la composición farmacéutica de la presente invención es, por ejemplo, un aducto de etilenóxido con un mayor contenido de alcohol, un aducto de alquilfenol etilenóxido, un aducto de etilenóxido de ácidos grasos, un aducto de etilenóxido de éster de ácidos grasos de alcohol polihídrico, un aducto de etilenóxido con un mayor contenido de alquilamina, un aducto de etilenóxido de amidas de ácidos grasos, un aducto de etilenóxido de grasa y aceite, un aducto de etilenóxido de polipropilen glicol, un éster de ácidos grasos de glicerol, un éster de ácidos grasos de pentaeritritol, un éster de ácidos grasos de sorbitol o sorbitán, un éster de ácidos grasos de sacarosa, un éter alquil de alcohol polihídrico, una amida de ácidos grasos de alcanolaminas, un derivado de aceite de ricino de polioxietileno y similares.

Como el tensioactivo aniónico a ser utilizado como un solubilizante para la composición farmacéutica de la presente invención se utilizan, por ejemplo, ésteres de

ácido sulfúrico (por ej., una sal de éster de ácido sulfúrico con mayor contenido de alcohol, una sal de éster de ácido sulfúrico con mayor contenido de alquil éter, un aceite sulfatado, un éster de ácidos grasos sulfatados, un ácido graso sulfatado, una olefina sulfatada), sales de ácido sulfónico (por ej., alquilbencensulfonato de sodio, sal de ácido alquilbencensulfónico soluble en aceite, sal de ácido  $\alpha$ -olefinsulfónico, Igepon tipo T, Aerosol tipo OT), ésteres del ácido fosfórico (por ej., una sal de éster del ácido fosfórico de aducto de etilenóxido con un mayor contenido de alcohol), una sal de éster del ácido ditiofosfórico y similares.

Como el tensioactivo catiónico a ser utilizado como un solubilizante para la composición farmacéutica de la presente invención se utilizan, por ejemplo, tensioactivos catiónicos del tipo sal de amina (por ej., un tensioactivo catiónico del tipo sal de amina preparado con alquilamina superior, un tensioactivo catiónico del tipo sal de amina preparado con alquilamina inferior o superior); tensioactivos catiónicos del tipo sal de amonio cuaternario (por ej., un tensioactivo catiónico del tipo sal de amonio cuaternario preparado con alquilamina superior, un tensioactivo catiónico del tipo sal de de amonio cuaternario preparado con alquilamina inferior o superior) y similares.

Como el tensioactivo anfotérico a ser utilizado como un solubilizante para la composición farmacéutica de la presente invención se utilizan, por ejemplo, un tensioactivo anfotérico de tipo aminoácido, un tensioactivo anfotérico de tipo betaína y similares.

Preferentemente, la composición farmacéutica de la presente invención contiene ácido cítrico. La concentración de ácido cítrico en la composición farmacéutica de la presente invención varía dependiendo de la forma de la preparación, pero es en general de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mmol/l, con preferencia, de aproximadamente 1 a aproximadamente 300 mmol/l, con más preferencia, de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 mmol/l, en particular, con preferencia, de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mmol/L.

La presente invención también provee un método para mejorar la estabilidad en agua del compuesto (I), una sal del mismo o un profármaco del mismo, que comprende combinar el compuesto (I), una sal del mismo o un profármaco del mismo con al menos un derivado de ciclodextrina. Además, se provee un método para mejorar la solubilidad en agua de un

compuesto (I), una sal del mismo o un profármaco del mismo, que comprende combinar el compuesto (I), una sal del mismo o un profármaco del mismo con al menos un derivado de ciclodextrina.

En la presente invención, "combinar un compuesto con un derivado de ciclodextrina" significa mezclar un compuesto y un derivado de ciclodextrina, e incluye formar un compuesto de inclusion o un complejo formado por interacciones electrostáticas o hidrofóbicas o enlaces de hidrógeno, etc., entre un compuesto y un derivado de ciclodextrina.

En una realización preferida, la composición farmacéutica de la presente invención comprende

i) 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida o una sal de la misma,

ii) sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina o una sal de la misma, y

iii) agua.

En otra realización preferida, la composición farmacéutica de la presente invención comprende

i) 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida o una sal de la misma,

ii) sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina o una sal de la misma,

iii) agua y

iv) ácido cítrico,

que está en la forma de una composición inyectable que tiene un pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 4.

Tal composición preferida se prepara mediante un método que comprende;

i) disolver a) 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida o una sal de la misma, b) sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina o una sal de la misma y c) ácido cítrico en agua para dar una solución, y

ii) ajustar el pH de la solución en aproximadamente 2 a aproximadamente 4.

Para la formulación de la composición farmacéutica de la presente invención, el orden de disolución de los componentes tal como i) 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida o una sal de la misma, ii) sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina o una sal de la misma y iii) ácido cítrico no se limita en forma particular, y cada componente puede disolverse en forma separada o pueden disolverse dos o más

clases de componentes en forma simultánea. Cuando la composición farmacéutica de la presente invención va a ser formulada mediante la disolución por separado de cada componente, por ejemplo, sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina o una sal de la misma se disuelve en agua para dar una solución, el ácido cítrico y similares se disuelve en la solución, 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida o una sal de la misma se disuelven en la solución, y esta se ajusta a un pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 4. El pH puede ajustarse utilizando una solución acuosa de NaOH o una solución acuosa de HCl.

En aún otra realización preferida, la composición farmacéutica de la presente invención comprende

i) 5 a 40 mg/ml de 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida o una sal de la misma,

ii) 2 a 30 %p/v de sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina o una sal de la misma,

iii) agua y

iv) 10 a 100 mmol/l de ácido cítrico,

que está en la forma de una composición inyectable que tiene un pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 4.

En las realizaciones preferidas mencionadas con anterioridad, la sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina o una sal de la misma es, preferentemente, sal de sodio de sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina.

En aún otra realización preferida, la composición farmacéutica de la presente invención comprende

i) el compuesto (I), una sal del mismo o un profármaco del mismo, y

ii) sal de sodio de sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina.

En una realización más preferida, la composición farmacéutica de la presente invención comprende

i) 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida o una sal de la misma, y

ii) sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina o una sal de la misma.

En una realización aún más preferida, la composición farmacéutica de la presente invención comprende

i) 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida o una sal de la misma, y

ii) sal de sodio de sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina.

#### Ejemplos

La presente invención se explica en detalle a continuación con referencia a los Ejemplos de Referencia, Ejemplos, Ejemplos Comparativos y Ejemplos Experimentales, que no deben considerarse limitativos.

La proporción del solvente mixto es una relación de mezcla en peso de cada solvente, donde % significa % en peso, a menos que se especifique lo contrario.

Los siguientes Ejemplos de Referencia A pueden producirse de acuerdo con los Ejemplos de WO2007/044779 y US2007/0117816.

[Ejemplos de Referencia A]

Ejemplos particulares de compuestos (I) involucrados en la composición farmacéutica de la presente invención incluyen, pero sin limitación:

- 5-bromo-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 5-bromo-8-metil-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 5-bromo-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 5-fenil-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 5-(3-(metilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol;
- N-(3-(9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)etansulfonamida;
- 5-m-tolil-9H-pirido[2,3-b]indol;
- N-ciclopropil-3-(9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)bencensulfonamida;
- 5-(3-metoxifenil)-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 5-(3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-2-metoxi-N-metilbencensulfonamida;
- 3-(3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-N-metilbencensulfonamida;
- 3-(3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-N,N-dimetilbencensulfonamida;
- 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metil-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol;
- N-(3-(3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)propionamida;
- N-ciclopropil-3-(3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida;
- N-(4-(9H-pirido[2,3-b]indol-5-iltio)fenil)acetamida;
- 5-(benciltio)-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 5-(feniltio)-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 5-(benciltio)-8-metil-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 5-(benciltio)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 7-bencil-5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-7,9-dihidro-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-ona;

8-cloro-5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol;

N'-[5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-il]-N,N-dimetil-ropan-1,3-diamina;

N'-[5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-il]-N,N-dimetil-etan-1,2-diamina;

[5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-il]-(3-morfolin-4-il-propil)-amina;

[5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-il]-(1-metil-piperidin-4-il)-amina;

2-[5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-ilamino]-etanol;

[5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-il]-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-amina;

5-(3-etansulfonil-fenil)-3,8-dimetil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol;

5-(3-etansulfonil-fenil)-8-etil-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol;

5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-carbonitrilo;

amida del ácido 5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-carboxílico;

5-(3-etansulfonil-fenil)-8-etoxi-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol;

{3-[5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-iloxi]-propil}-dimetil-amina;

2-[5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-iloxi]-etanol;

5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-8-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol;

3-[5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-iloxi]-propan-1-ol;

(R)-2-[5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-iloximetil]-propan-1,3-diol;

(S)-2-[5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-iloximetil]-propan-1,3-diol;

1-[5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-iloxi]-2-metil-propan-2-ol;

5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-8-fenoxi-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol;

5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-8-(tiazol-5-ilmetoxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol;

5-(3-etansulfonil-fenil)-8-(1-etil-piperidin-4-ilmetoxi)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol;

(S)-1-[5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-iloxi]-propan-2-ol;

(R)-1-[5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-iloxi]-propan-2-ol;

L-valina-2-[5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-iloxi]-etil éster;

L-alanina-(R)-2-[5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-iloxi]-1-metil-etil éster;

3-(3-bromo-5-cloro-piridin-2-ilamino)-5-cloro-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazin-2-ona;

3,8-dicloro-5-(3-etansulfonil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol;

3-cloro-5-(3-etansulfonil-fenil)-8-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol;

(R)-1-[3-cloro-5-(3-etansulfonil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-iloxi]-propan-2-ol;

2-[5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-il]metil amina;

2-[5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-il]metantiol;

2-[5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-il]etantiol;

8-cloro-5-[3-(ciclopropilcarboxamida)fenil]-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol;

2-[5-(3-ciclopropilcarbonilamino-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-il]etantiol;

9-(3-Etansulfonil-fenil)-5H-pirazino[2,3-b]indol;

acetato de 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-7-(trifluorometil)-9H-pirido[2,3-b]indol;

ácido 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico;

N-(2-(dimetilamino)etil)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

N-(2-(metilamino)etil)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

N-(2-(metoxi)etil)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metil-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

N,N-dimetil-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-metilcarboxamida;

5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il(4-metilpiperazin-1-il)metanona;

5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(2-piperazin-1-il)etil)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

209  
210

5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)(morfolino)metanona;

azetidin-1-il(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)metanona;

(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)(taiazolidin-3-il)metanona;

(R)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(2-hidroxiopropil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

(S)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(2-hidroxiopropil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(2-hidroxietil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

N-(2,3-dihidroxiopropil)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(2-hidroxi-2metilpropil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(1-isopropilpiperidin-4-il)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

N-(1-etilpiperidin-4-il)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-tiazol-2-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(2-(2,2,2-trifluoroetoksi)etil)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(piperidin-3-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(piperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(piperidin-3-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(2-(2-hidroxi-etoksi)etil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

5-(3-(ciclopropancarboxamido)fenil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

N-(3-(dimetilamino)propil)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(2-(pirrolidin-

1-il)etil)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;  
 (S)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-3-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;  
 (R)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-3-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;  
 5-cloro-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;  
 5-(3-(ciclopropancarboxamido)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;  
 5-cloro-N-(2-(dimetilamino)etil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;  
 5-(3-(ciclopropilcarbamoil)fenil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;  
 5-amino-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carbonitrilo;  
 5-iodo-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carbonitrilo;  
 5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carbonitrilo;  
 amida del ácido 5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico;  
 metil éster del ácido 5-amino-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico;  
 metil éster del ácido 5-iodo-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico;  
 metil éster del ácido 5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico;  
 [5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il]-metanol;  
 [5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-ilmetil]-dimetil-amina;  
 5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-7-morfolin-4-ilmetil-9H-pirido[2,3-b]indol;  
 5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-7-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-9H-pirido[2,3-b]indol;  
 5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-7-pirrolidin-1-ilmetil-9H-pirido[2,3-b]indol;  
 [5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-ilmetil]-etil-amina;  
 ácido 5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico;  
 [5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona;  
 (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico;  
 (3-dimetilamino-propil)-amida del ácido 5-(3-

etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico;

5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-7-(2H-tetrazol-5-il)-9H-pirido[2,3-b]indol;

(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-[5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il]-metanona;

N-etil-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

metil éster del ácido 6-bromo-5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico;

metil éster del ácido 8-bromo-5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico;

metil éster del ácido 6-cloro-5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico;

metil éster del ácido 8-cloro-5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico;

ácido 5-(benciltio)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico;

5-(benciltio)-N-(2-(dimetilamino)etil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

5-(3-(N-etilsulfamoyl)fenil)-8-metoxi-3-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

5-cloro-8-metoxi-9H-pirido[2,3-b]indol;

5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol;

5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-ol;

8-metoxi-3-metil-5-(3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol;

(R)-8-metoxi-3-metil-5-(3-(pirrolidin-3-ilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol;

N-ciclopropil-4-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)picolinamida;

N-(3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)acetamida;

N-(3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)ciclopropancarboxamida;

N-ciclopropil-3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida;

N,N-diethyl-3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida;

5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol;

6-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-4H-

cromen-4-ona;

N-(2-hidroxietil)-3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida;

(3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona;

N-etil-3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)bencensulfonamida;

8-etoxi-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol;

8-(difluorometoxi)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol;

5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-(2,2,2-trifluoroetoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;

5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;

N-ciclopropil-3-(3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida;

5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;

N-metil-3-(3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)bencensulfonamida;

N,N-dimetil-3-(3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)bencensulfonamida;

N-(3-(3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)ciclopropancarboxamida;

5-(3-(etiltio)fenil)-3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;

5-(3-etoxifenil)-3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;

5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-(piperidin-4-ilmetoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;

(S)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-((1-metilpirrolidin-3-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;

(R)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-((1-metilpirrolidin-3-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;

(S)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;

(S)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;

(R)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;

3-(5-cloro-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina;

N-(3-(8-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)ciclopropancarboxamida;

N-ciclopropil-3-(8-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-metil-

9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida;  
3-(8-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-N-metilbencensulfonamida;  
3-(8-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-N-N-dimetilbencensulfonamida;  
3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;  
3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-(piperidin-4-ilmetoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;  
5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-3-(trifluorometil)-9H-pirido[2,3-b]indol;  
5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol-3-carbonitrile;  
2-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-7-fluoro-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetiletanamina;  
3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-7-fluoro-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina;  
3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina;  
2-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetiletanamina;  
5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-(2-metoxietoxi)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol;  
2-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)acetonitrilo;  
3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propannitrilo;  
(R)-8-(1-ter-butildifenilsililoxi)propan-2-iloxi)-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol);  
(R)-2-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-1-ol;  
(S)-2-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-1-ol;  
1-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-2-ol;  
(S)-4-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-2-metilpentan-2-ol;  
2-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)etanol;  
3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-1-ol;  
3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-9H-pirido[2,3-b]indol-8-ol);  
(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-ol);  
3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-

b] indol-8-iloxi) -N,N-dimetilpropan-1-amina;  
2-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil) fenil) -9H-pirido[2,3-  
b] indol-8-iloxi) -N,N-dietiletanamina;  
2-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil) fenil) -9H-pirido[2,3-  
b] indol-8-iloxi) -N,N-dimetiletanamina;  
3-cloro-5-(3-(etilsulfonil) fenil) -8-(2-(pirrolidin-1-  
il) etoxi) -9H-pirido[2,3-b] indol;  
3-cloro-5-(3-(etilsulfonil) fenil) -8-(2-(4-  
metilpiperazin-1-il) etoxi) -9H-pirido[2,3-b] indol;  
2-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil) fenil) -9H-pirido[2,3-  
b] indol-8-iloxi) etanol;  
3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil) fenil) -9H-pirido[2,3-  
b] indol-8-iloxi) propan-1-ol;  
(S)-2-(5-(3-(etilsulfonil) fenil) -3-metil-9H-pirido[2,3-  
b] indol-8-iloxi) etil 2-aminopropanoato;  
(S)-3-(5-(3-(etilsulfonil) fenil) -3-metil-9H-pirido[2,3-  
b] indol-8-iloxi) propil 2-aminopropanoato;  
(S)-3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil) fenil) -9H-pirido[2,3-  
b] indol-8-iloxi) propil 2-aminopropanoato;  
(R)-8-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il) metoxi-5-(3-  
etilsulfonil) fenil) -3-metil-9H-pirido[2,3-b] indol;  
(S)-3-(5-(3-(etilsulfonil) fenil) -3-metil-9H-pirido[2,3-  
b] indol-8-iloxi) propan-1,2-diol;  
(R)-3-(5-(3-(etilsulfonil) fenil) -3-metil-9H-pirido[2,3-  
b] indol-8-iloxi) propan-1,2-diol;  
(R)-1-(dimetilamino)-3-(5-(3-(etilsulfonil) fenil) -3-  
metil-9H-pirido[2,3-b] indol-8-iloxi) propan-2-ol;  
(R)-1-(5-(3-(etilsulfonil) fenil) -3-metil-9H-pirido[2,3-  
b] indol-8-iloxi) propan-2-ol;  
(S)-1-(5-(3-(etilsulfonil) fenil) -3-metil-9H-pirido[2,3-  
b] indol-8-iloxi) propan-2-ol;  
5-bromo-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b] indol-7-amina;  
(5-(3-(etilsulfonil) fenil) -8-metoxi-3-metil-9H-  
pirido[2,3-b] indol-7-amina;  
N-(3-(7-amino-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b] indol-5-  
il) fenil) -ciclopropancarboxamida;  
3-(dimetilamino) -N-(5-(3-(etilsulfonil) fenil) -8-metoxi-  
3-metil-9H-pirido[2,3-b] indol-7-il) propanamida;  
N-(5-(3-(etilsulfonil) fenil) -8-metoxi-3-metil-9H-  
pirido[2,3-b] indol-7-il) -ciclopropancarboxamida;  
1-acetil-N-(5-(3-(etilsulfonil) fenil) -8-metoxi-3-metil-  
9H-pirido[2,3-b] indol-7-il) piperidin-4-carboxamida;  
3-(7-amino-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b] indol-5-  
il) -N-ciclopropilbenzamida;  
3-(7-(ciclopropancarboxamido) -8-metoxi-3-metil-9H-  
pirido[2,3-b] indol-5-il) -N-ciclopropilbenzamida;

7-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol;

7-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-ol;

3-(7-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-1-ol;

N-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)-N-metilciclopropancarboxamida;

3-(dimetilamino)-N-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)-N-metilpropanamida;

5-(3-(ciclopropilcarbamoil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

4-(2-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)etil)morfolina;

3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propanitrilo;

3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;

3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-(trifluorometil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina;

(3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)(morfolino)metanona;

N-metoxi-3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida;

5-(3-Etansulfonil-fenil)-8-(ciclopropilmetoxi)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol;

N-(2-(dietilamino)etil)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida; y

5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(3-morfolinopropil)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida.

Ejemplos particulares de compuestos (I) involucrados en la composición farmacéutica de la presente invención también incluyen, pero sin limitación:

sal de HCl de 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

sal de HCl de 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;

sal de HCl de 3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;

sal de HCl de 3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina;

sal de HCl de 3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina; y

sal de HCl de N-ciclopropil-3-(3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol-5-

il)benzamida.

#### Ejemplo comparativo 1

Efecto solubilizante de soluciones de buffer de ácido cítrico en varios valores de pH sobre clorhidrato 5-(3-(etilsulfonyl)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida (a menudo, también denominada compuesto A1).

Se agregó al clorhidrato del compuesto A1 (aproximadamente 2 mg) cada una de las soluciones (0,1 ml) mostradas en la Tabla 1, y la solubilidad se confirmó por observación ocular. Cuando se reconocieron materiales insolubles, se agregó más solución (0,1 ml), y la solubilidad se confirmó por observación ocular de la misma manera. Cuando se reconocieron aún más materiales insolubles, la solución se agregó en las cantidades de 0,05 ml, 0,15 ml, 0,4 ml, 0,4 ml 0,4 ml y 0,4 ml, respectivamente en este orden, y la solubilidad se confirmó por observación ocular. La concentración del clorhidrato del compuesto A1 determinada a partir de la cantidad total de la solución agregada hasta el momento en que no se reconocieron más materiales insolubles, se tomó como la solubilidad.

En comparación con la solubilidad en el agua para inyección, se reconoció un efecto solubilizante en una solución buffer de ácido cítrico 100 mM a pH 2, pero no se obtuvo un efecto solubilizante que exhiba una solubilidad de 8 mg/ml o más. Además, el símbolo "<" en la tabla indica que los materiales insolubles se reconocieron en el momento en que la solución se agregó hasta una cantidad total de 2 ml.

Tabla 1

| Solución                                        | Valor pesado de clorhidrato del compuesto A1 | Cantidad total de solución agregada | Solubilidad               |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| Agua para inyección                             | 2,4 mg                                       | 2 ml                                | < 1,2 mg/ml               |
| Solución de buffer de ácido cítrico 100 mM pH 2 | 2,5 mg                                       | 1,2 ml                              | Aproximadamente 2,1 mg/ml |
| Solución de buffer de ácido cítrico 100 mM pH 3 | 1,9 mg                                       | 2 ml                                | Aproximadamente 1,0 mg/ml |

|                                                          |        |      |             |
|----------------------------------------------------------|--------|------|-------------|
| Solución de<br>buffer de ácido<br>cítrico 100 mM<br>pH 4 | 2,5 mg | 2 ml | < 1,3 mg/ml |
| Solución de<br>buffer de ácido<br>cítrico 100 mM<br>pH 5 | 2,6 mg | 2 ml | < 1,3 mg/ml |
| Solución de<br>buffer de ácido<br>cítrico 100 mM<br>pH 7 | 2,4 mg | 2 ml | < 1,2 mg/ml |
| Solución de<br>buffer de ácido<br>cítrico 100 mM<br>pH 9 | 2,4 mg | 2 ml | < 1,2 mg/ml |

Ejemplo comparativo 2

Efecto solubilizante de varios azúcares sobre el clorhidrato del compuesto A1

Se agregó al clorhidrato del compuesto A1 (aproximadamente 2 mg) cada una de las soluciones (0,1 ml) mostradas en la Tabla 2, y la solubilidad se confirmó por observación ocular. Cuando se reconocieron materiales insolubles, se agregó más solución (0,1 ml), y la solubilidad se confirmó por observación ocular de la misma manera. Cuando se reconocieron aún más materiales insolubles, la solución se agregó en las cantidades de 0,05 ml, 0,15 ml, 0,4 ml, 0,4 ml 0,4 ml y 0,4 ml, respectivamente en este orden, y la solubilidad se confirmó por observación ocular. La concentración del clorhidrato del compuesto A1 determinada a partir de la cantidad total de la solución agregada hasta el momento en que no se reconocieron más materiales insolubles, se tomó como la solubilidad.

Con las soluciones de azúcares de la Tabla 2, no se obtuvo un efecto solubilizante que exhiba una solubilidad de 8 mg/ml o más. Además, el símbolo "<" en la tabla indica que los materiales insolubles se reconocieron en el momento en que la solución se agregó hasta una cantidad total de 2 ml.

Tabla 2

| Solución | Valor pesado<br>de<br>clorhidrato<br>del compuesto | Cantidad<br>total de<br>solución<br>agregada | Solubilidad |
|----------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------|
|----------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------|

|                                           | A1     |      |                           |
|-------------------------------------------|--------|------|---------------------------|
| Agua para inyección                       | 2,4 mg | 2 ml | < 1,2 mg/ml               |
| D-mannitol 5 %p/v en agua para inyección  | 2,2 mg | 2 ml | Aproximadamente 1,1 mg/ml |
| D-sorbitol 5 %p/v en agua para inyección  | 2,6 mg | 2 ml | Aproximadamente 1,3 mg/ml |
| Glucosa 5 %p/v en agua para inyección     | 2,5 mg | 2 ml | Aproximadamente 1,3 mg/ml |
| Sacarosa 10 %p/v en agua para inyección   | 2,4 mg | 2 ml | Aproximadamente 1,2 mg/ml |
| Maltosa 10 %p/v en agua para inyección    | 2,7 mg | 2 ml | Aproximadamente 1,4 mg/ml |
| Dextran 40 10 %p/v en agua para inyección | 2,5 mg | 2 ml | < 1,3 mg/ml               |

### Ejemplo comparativo 3

Efecto solubilizante de varios solubilizantes sobre el clorhidrato del compuesto A1

Se agregó al clorhidrato del compuesto A1 (aproximadamente 2 mg) cada una de las soluciones (0,1 ml) mostradas en la Tabla 3, y la solubilidad se confirmó por observación ocular. Cuando se reconocieron materiales insolubles, se agregó más solución (0,1 ml), y la solubilidad se confirmó por observación ocular de la misma manera. Cuando se reconocieron aún más materiales insolubles, la solución se agregó en las cantidades de 0,05 ml, 0,15 ml, 0,4 ml, 0,4 ml 0,4 ml y 0,4 ml, respectivamente en este orden, y la solubilidad se confirmó por observación ocular. La concentración del clorhidrato del compuesto A1 determinada a partir de la cantidad total de la solución agregada hasta el momento en que no se reconocieron más materiales insolubles, se tomó como la solubilidad.

Con las soluciones de solubilizantes de la Tabla 3, no se obtuvo un efecto solubilizante que exhiba una solubilidad de 8 mg/ml o más. Además, el símbolo "<" en la tabla indica que los materiales insolubles se reconocieron en el momento en que la solución se agregó hasta una cantidad total de 2 ml.

Tabla 3

| Solución                                      | Valor pesado de clorhidrato del compuesto A1 | Cantidad total de solución agregada | Solubilidad               |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| Agua para inyección                           | 2,4 mg                                       | 2 ml                                | < 1,2 mg/ml               |
| Etanol 100 %p/v                               | 2,4 mg                                       | 2 ml                                | < 1,2 mg/ml               |
| Polietilen glicol 300 100 %p/v                | 2,1 mg                                       | 2 ml                                | < 1,1 mg/ml               |
| Polietilen glicol 400 100 %p/v                | 2,5 mg                                       | 2 ml                                | < 1,3 mg/ml               |
| Polysorbato 80 10 %p/v en agua para inyección | 2,6 mg                                       | 1,2 ml                              | Aproximadamente 2,2 mg/ml |
| Polysorbato 20 10 %p/v en agua para inyección | 2,2 mg                                       | 1,2 ml                              | Aproximadamente 1,8 mg/ml |
| Aceite de soja 100 %p/v                       | 2,3 mg                                       | 2 ml                                | < 1,2 mg/ml               |

#### Ejemplo 1

Se agregó 0,25 ml de una solución 30 %p/v de sal de sodio de sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina (Captisol; marca registrada, grado clínico) en agua para inyección a 2,3 mg de clorhidrato del compuesto A1 para preparar una solución. Luego de la observación ocular, se determinó que la solución era clara, y no se reconocieron materiales insolubles.

#### Ejemplo 2

Se agregó 0,25 ml de una solución 30 %p/v de 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina en agua para inyección a 2,6 mg de clorhidrato del compuesto A1 para preparar una solución. Luego de la observación ocular, se determinó que la solución era clara, y no se reconocieron materiales insolubles.

#### Ejemplo 3

Se agregó 0,25 ml de una solución 30 %p/v de maltosil- $\beta$ -ciclodextrina en agua para inyección a 2,7 mg de clorhidrato del compuesto A1 para preparar una solución. Luego de la observación ocular, se determinó que la solución era clara, y no se reconocieron materiales insolubles.

#### Ejemplo 4

Se agregó sal de sodio de sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina (Captisol; marca registrada, grado de investigación) y se disolvió en agua para inyección, luego, se agregó monohidrato de ácido cítrico y se disolvió allí, y en la solución resultante, se agregó y disolvió clorhidrato del compuesto A1, de modo que las concentraciones de los componentes en la solución sean de 20 mg/ml para el compuesto A1 (forma libre), 12 %p/v para la sal de sodio de sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina (Captisol; marca registrada, grado de investigación), y 40 mM para ácido cítrico. Por lo tanto, la solución resultante se preparó con agua para inyección de modo de preparar una solución con un pH de aproximadamente 3.

#### Ejemplo 5

Se agregó sal de sodio de sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina (Captisol; marca registrada, grado de investigación) y se disolvió en agua para inyección, luego, se agregó monohidrato de ácido cítrico y se disolvió allí, y en la solución resultante, se agregó y disolvió clorhidrato del compuesto A1, de modo que las concentraciones de los componentes en la solución sean de 20 mg/ml para el compuesto A1 (forma libre), 12 %p/v para la sal de sodio de sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina (Captisol; marca registrada, grado de investigación), y 40 mM para ácido cítrico. Por lo tanto, la solución resultante se preparó con agua para inyección de modo de de preparar una solución con un pH de aproximadamente 3. Luego, la solución se ajustó a aproximadamente pH 2,5 con una pequeña cantidad de ácido clorhídrico.

#### Ejemplo 6

Se agregó sal de sodio de sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina (Captisol; marca registrada, grado de investigación) y se disolvió en agua para inyección, luego, se agregó monohidrato de ácido cítrico y se disolvió allí, y en la solución resultante, se agregó y disolvió clorhidrato del compuesto A1, de modo que las concentraciones de los componentes en la solución sean de 20 mg/ml para el compuesto A1 (forma libre), 12 %p/v para la sal de sodio de sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina (Captisol; marca registrada, grado de investigación), y 40 mM para ácido cítrico. Por lo tanto, la solución resultante se preparó con agua para inyección de modo de preparar una solución con un pH de aproximadamente 3. Luego, la solución se ajustó a aproximadamente pH 3,5 con una pequeña cantidad de hidróxido de sodio.

#### Ejemplo experimental 1

Efecto mejorador de la solubilidad de varios derivados de ciclodextrina sobre el clorhidrato del compuesto A1

Se agregó al clorhidrato del compuesto A1 (aproximadamente 2 mg) cada una de las soluciones (0,1 ml) mostradas en la Tabla 4, y la solubilidad se confirmó por observación ocular. Cuando se reconocieron materiales insolubles, se agregó más solución (0,1 ml), y la solubilidad se confirmó por observación ocular de la misma manera. Cuando se reconocieron aún más materiales insolubles, la solución se agregó en las cantidades de 0,05 ml, 0,15 ml, 0,4 ml, 0,4 ml 0,4 ml y 0,4 ml, respectivamente en este orden, y la solubilidad se confirmó por observación ocular. La concentración del clorhidrato del compuesto A1 determinada a partir de la cantidad total de la solución agregada hasta el momento en que no se reconocieron más materiales insolubles, se tomó como la solubilidad.

En comparación con la solubilidad en agua para inyección, todas las varias soluciones de derivados de ciclodextrina mostradas en la Tabla 4 exhibieron un notable efecto mejorador de la solubilidad, una solubilidad de 8 mg/ml o más. Además, el símbolo "<" en la tabla indica que los materiales insolubles se reconocieron en el momento en que la solución se agregó hasta una cantidad total de 2 ml.

Tabla 4

| Solución                                                                                                                           | Valor pesado de clorhidrato del compuesto A1 | Cantidad total de solución agregada | Solubilidad                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|
| Agua para inyección                                                                                                                | 2,4 mg                                       | 2 ml                                | < 1,2 mg/ml                |
| Sal de sodio de sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina 30 %p/v (Captisol; marca registrada, grado clínico) en agua para inyección | 2,3 mg                                       | 0,25 ml                             | Aproximadamente 9,2 mg/ml  |
| 2-Hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina 30 %p/v en agua para inyección                                                             | 2,6 mg                                       | 0,25 ml                             | Aproximadamente 10,4 mg/ml |
| Maltosil- $\beta$ -ciclodextrina 30 %p/v en agua para inyección                                                                    | 2,7 mg                                       | 0,25 ml                             | Aproximadamente 10,8 mg/ml |

## Ejemplo experimental 2

Efecto mejorador de la solubilidad de soluciones de sal de sodio de sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina en varios valores de pH sobre el clorhidrato del compuesto A1

Se agregó a cada una de las varias soluciones mostradas en la Tabla 5, el clorhidrato del compuesto A1 en una cantidad que excede la concentración de saturación, y la mezcla se agitó durante 18 horas a 25°C. Luego, esta solución se filtró en dos etapas a través de un filtro hidrofílico que tiene un tamaño de poro de 0,45  $\mu\text{m}$  y un filtro hidrofílico que tiene un tamaño de poro de 0,22  $\mu\text{m}$ , el filtrado se recuperó, y la concentración del compuesto A1 (forma libre) en el filtrado se midió por HPLC para examinar la solubilidad. Se descubrió a partir de los datos de la Tabla 5 que la adición de la sal de sodio de sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina (Captisol; marca registrada, grado de investigación) dio lugar a un aumento significativo en la solubilidad del compuesto A1.

Tabla 5

| Solución                                                                                                                                                                   | Solubilidad |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Ácido cítrico 40 mM, agua para inyección, HCl, pH 2,5                                                                                                                      | 8,0 mg/ml   |
| Sal de sodio de sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina 5 %p/v (Captisol; marca registrada, grado de investigación), Ácido cítrico 40 mM, agua para inyección, HCl, pH 2.5 | 29,2 mg/ml  |
| Ácido cítrico 40 mM, agua para inyección, NaOH, pH 4                                                                                                                       | 0,3 mg/ml   |
| Sal de sodio de sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina 5 %p/v (Captisol; marca registrada, grado de investigación), Ácido cítrico 40 mM, agua para inyección, NaOH, pH 4  | 24,5 mg/ml  |
| Ácido cítrico 40 mM, agua para inyección, NaOH, pH 5                                                                                                                       | 0,1 mg/ml   |
| Sal de sodio de sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina 5 %p/v (Captisol; marca registrada, grado de investigación), Ácido cítrico 40 mM, agua para inyección, NaOH, pH 5  | 22,9 mg/ml  |

## Ejemplo experimental 3

Efecto mejorador de la solubilidad de soluciones de sal de sodio de sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina que tienen varias concentraciones sobre el clorhidrato del compuesto A1

Se agregó a cada una de las varias soluciones mostradas en la Tabla 6, el clorhidrato del compuesto A1 en una cantidad que excede la concentración de saturación, y la mezcla se agitó durante 18 horas a 5°C. Luego, esta solución se filtró en dos etapas a través de un filtro hidrofílico que tiene un tamaño de poro de 0,45  $\mu\text{m}$  y un filtro hidrofílico que tiene un tamaño de poro de 0,22  $\mu\text{m}$ , el filtrado se recuperó, y la concentración del compuesto A1 (forma libre) en el filtrado se midió por HPLC para examinar la solubilidad. Se descubrió a partir de los datos de la Tabla 6 que la adición de la sal de sodio de sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina (Captisol; marca registrada, grado de investigación) dio lugar a un aumento significativo en la solubilidad del compuesto A1.

Tabla 6

| Solución                                                                                                                                                                    | Solubilidad |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Ácido cítrico 40 mM, agua para inyección, NaOH, pH 4                                                                                                                        | 0,1 mg/ml   |
| Sal de sodio de sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina 2,5 %p/v (Captisol; marca registrada, grado de investigación), Ácido cítrico 40 mM, agua para inyección, NaOH, pH 4 | 13,0 mg/ml  |
| Sal de sodio de sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina 5 %p/v (Captisol; marca registrada, grado de investigación), Ácido cítrico 40 mM, agua para inyección, NaOH, pH 4   | 20,9 mg/ml  |
| Sal de sodio de sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina 7,5 %p/v (Captisol; marca registrada, grado de investigación), Ácido cítrico 40 mM, agua para inyección, NaOH, pH 4 | 27,6 mg/ml  |
| Sal de sodio de sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina 10 %p/v (Captisol; marca registrada, grado de investigación), Ácido cítrico 40 mM, agua para inyección, NaOH, pH 4  | 32,8 mg/ml  |
| Sal de sodio de sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina 12 %p/v (Captisol; marca registrada, grado de investigación), Ácido cítrico 40 mM, agua para inyección, NaOH, pH 4  | 35,4 mg/ml  |
| Sal de sodio de sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina 20 %p/v (Captisol; marca registrada, grado de investigación), Ácido                                                 | 43,6 mg/ml  |

|                                                                                                                                                                                         |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| cítrico 40 mM, agua para inyección, NaOH, pH<br>4                                                                                                                                       |            |
| Sal de sodio de sulfobutil éter- $\beta$ -<br>ciclodextrina 30 %p/v (Captisol; marca<br>registrada, grado de investigación), Ácido<br>cítrico 40 mM, agua para inyección, NaOH, pH<br>4 | 49,9 mg/ml |

#### Ejemplo experimental 4

Efecto mejorador de la solubilidad de una solución de sal de sodio de sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina sobre el clorhidrato del compuesto A1

Se agregó sal de sodio de sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina (Captisol; marca registrada, grado de investigación) y se disolvió en agua para inyección, luego, se agregó monohidrato de ácido cítrico y se disolvió allí, y en la solución resultante, se agregó y disolvió clorhidrato del compuesto A1, de modo que las concentraciones de los componentes en la solución sean de 20 mg/ml para el compuesto A1 (forma libre), 12 %p/v para la sal de sodio de sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina (Captisol; marca registrada, grado de investigación), y 40 mM para ácido cítrico. Por lo tanto, la solución resultante se preparó con agua para inyección de modo de preparar una solución con un pH de aproximadamente 3. Luego, la solución se ajustó a aproximadamente pH 2,5 con una pequeña cantidad de ácido clorhídrico, y la solución se ajustó a aproximadamente pH 3,5 con una pequeña cantidad de hidróxido de sodio.

Estas soluciones se filtraron respectivamente a través de un filtro hidrofílico que tiene un tamaño de poro de 0,22  $\mu$ m, y luego se depositaron en viales de vidrio USP de Tipo 1 incoloros en una cantidad de aproximadamente 11 ml cada una. El vacío del vial se purgó con nitrógeno, y el vial se selló con un tapón de caucho y un sobresello de aluminio para producir preparaciones en solución inyectable a aproximadamente pH 2,5, 3 o 3,5.

Las preparaciones inyectables producidas se conservaron a 5°C, 25°C/60% RH, o 40°C/75% RH, y se ensayaron para estabilidad. Se obtuvieron los resultados de la Tabla 7. Se descubrió a partir de los datos de la Tabla 7 que la composición farmacéutica de la presente invención era muy estable.

Tabla 7

| Condición de Conservación |    | pH  | FIM <sup>*1</sup> | Materia de Partículas <sup>*2</sup><br>(por contenedor)<br>≥10 μm ≥25 μm |   | Ensayo (%) | Concen-<br>tración<br>(mg/ml)<br>del<br>compuesto<br>A1<br>(base libre) |
|---------------------------|----|-----|-------------------|--------------------------------------------------------------------------|---|------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Inicial                   |    | 2,5 | Aprobada          | 3                                                                        | 0 | 100,1      | 20,0                                                                    |
| 5°C                       | 3M | 2,5 | Aprobada          | 11                                                                       | 1 | 101,0      | 20,2                                                                    |
| 25°C/60%RH                | 3M | 2,5 | Aprobada          | 7                                                                        | 0 | 99,8       | 20,0                                                                    |
| 40°C/75%RH                | 3M | 2,5 | Aprobada          | 7                                                                        | 0 | 100,0      | 20,0                                                                    |
| Inicial                   |    | 3,0 | Aprobada          | 16                                                                       | 1 | 99,7       | 19,9                                                                    |
| 5°C                       | 3M | 3,0 | Aprobada          | 3                                                                        | 0 | 101,3      | 20,3                                                                    |
| 25°C/60%RH                | 3M | 3,0 | Aprobada          | 2                                                                        | 0 | 99,3       | 19,9                                                                    |
| 40°C/75%RH                | 3M | 3,0 | Aprobada          | 9                                                                        | 1 | 100,5      | 20,1                                                                    |
| Inicial                   |    | 3,5 | Aprobada          | 1                                                                        | 0 | 100,0      | 20,0                                                                    |
| 5°C                       | 3M | 3,5 | Aprobada          | 1                                                                        | 0 | 101,3      | 20,3                                                                    |
| 25°C/60%RH                | 3M | 3,4 | Aprobada          | 14                                                                       | 1 | 99,2       | 19,8                                                                    |
| 40°C/75%RH                | 3M | 3,4 | Aprobada          | 1                                                                        | 0 | 99,0       | 19,8                                                                    |

\*1: Materia insoluble exterior: visualmente inspeccionada bajo iluminación Lux 3750

\*2: USP <788> Límite de material de partículas: no más de 6000 para > 10 μm, no más de 600 para ≥ 25 μm

Ejemplo experimental 5

Efecto mejorador de la solubilidad de una solución de sal de sodio de sulfobutil éter-β-ciclodextrina sobre el clorhidrato del compuesto A1

La preparación a pH 3 producida en el Ejemplo experimental 4 se diluyó 100 veces con salina fisiológica y una solución de glucosa 5% para obtener una solución con una concentración del compuesto A1 (forma libre) de 0,2 mg/ml. La solución se conservó bajo condiciones de sombra a 25°C durante 24 horas, y se examinó la estabilidad. Se obtuvieron los resultados de la Tabla 8. Se descubrió a partir de los datos de la Tabla 8 que la composición farmacéutica de la presente invención era muy estable incluso luego de la dilución con salina fisiológica y una solución de glucosa 5%.

Tabla 8

227

|            | Condición de Conservación            | pH  | FIM <sup>*1</sup> | Materia de Partículas <sup>*2</sup><br>(por contenedor)<br>≥10 μm ≥25 μm |    | Concentración (mg/ml) del compuesto A1 (% inicial) |
|------------|--------------------------------------|-----|-------------------|--------------------------------------------------------------------------|----|----------------------------------------------------|
| NaCl 0,9%  | Inicial                              | 3,6 | Aprobada          | 203                                                                      | 0  | 100                                                |
|            | 25°C, 24 horas<br>Proteger de la luz | 3,6 | Aprobada          | 417                                                                      | 17 | 99,4                                               |
| Glucosa 5% | Inicial                              | 3,8 | Aprobada          | 467                                                                      | 3  | 100                                                |
|            | 25°C, 24 horas<br>Proteger de la luz | 3,8 | Aprobada          | 567                                                                      | 20 | 101,0                                              |

\*1: Materia insoluble exterior: visualmente inspeccionada bajo iluminación Lux 3750

\*2: USP <788> Límite de material de partículas: no más de 6000 para > 10 μm, no más de 600 para ≥ 25 μm

**Aplicabilidad industrial**

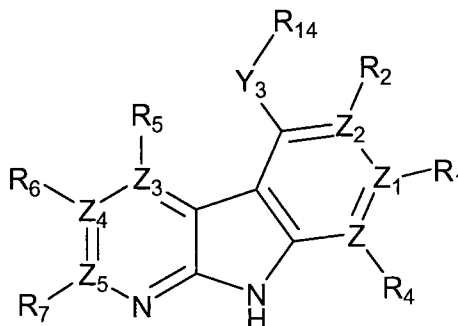
La composición farmacéutica de la presente invención contiene un compuesto no insoluble en agua o ligeramente soluble en agua (I), una sal del mismo o un profármaco del mismo, que tiene solubilidad mejorada, propiedades de estabilidad mejoradas y similares. La composición farmacéutica de la presente invención es útil como un inhibidor de la quinasa para la profilaxis o tratamiento de enfermedades tal como cáncer, inflamación, enfermedad intestinal inflamatoria, psoriasis, rechazo al transplante, esclerorisis amiotrófica lateral, degeneración corticobasal, síndrome de Down, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo postencefalítico, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, enfermedad de Niemann-Pick, apoplejía, traumas en la cabeza y otras enfermedades neurodegenerativas crónicas, trastorno bipolar, trastornos afectivos, depresión, esquizofrenia, trastornos cognitivos, pérdida del cabello, medicación anticonceptiva, deficiencia cognitiva leve, deficiencia de la memoria asociada con la edad, deterioro cognitivo asociado con la edad, deficiencia cognitiva sin demencia, deterioro cognitivo leve, deterioro neurocognitivo leve, Amnesia a edad avanzada, deficiencia de la memoria, deficiencia cognitiva, alopecia androgenética, enfermedades

relacionadas con demencia, enfermedad de Alzheimer, afecciones asociadas con quinasas, artritis y similares.

Esta solicitud se basa en una Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos N° 61/032165, cuyos contenidos completos se incorporan en la presente como referencia.

### Reivindicaciones

1. Una composición farmacéutica que comprende;
  - i) un compuesto caracterizado por por la fórmula (I):



donde

Z, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en C y N;

R<sub>1</sub> es -Y<sub>1</sub>-R<sub>12</sub>, o R<sub>1</sub> está ausente cuando Z<sub>1</sub> es N;

R<sub>2</sub> es -Y<sub>2</sub>-R<sub>13</sub>, o R<sub>2</sub> está ausente cuando Z<sub>2</sub> es N, o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se toman en conjunto para formar un anillo sustituido o no sustituido;

Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> e Y<sub>3</sub> están independientemente ausentes o son un conector que provee una separación de 1 o 2 átomos entre R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub> o R<sub>14</sub> y el anillo al que Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> o Y<sub>3</sub> están unidos, donde los átomos del conector que provee la separación se seleccionan del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre;

R<sub>4</sub> se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carbonilo, alcoxilo, carbonilo, amino, alquilamino (C<sub>1-5</sub>), alquilo (C<sub>1-5</sub>), haloalquilo (C<sub>1-5</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-5</sub>), arilalquilo (C<sub>1-5</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>) y heterocicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de que R<sub>4</sub> esté ausente cuando el átomo al que esté unido sea N;

R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxilo, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C<sub>1-10</sub>), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C<sub>1-10</sub>), haloalquilo (C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo (C<sub>1-3</sub>), cicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), arilalquilo (C<sub>1-10</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1-5</sub>), bicicloaril (C<sub>9-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterobicicloaril (C<sub>8-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), bicicloalquilo (C<sub>9-12</sub>), heterobicicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C<sub>9-12</sub>) y heterobicicloarilo (C<sub>4-12</sub>), cada uno

sustituido o no sustituido, con la condición de que cada uno de R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> esté ausente cuando el átomo al que esté unido sea N;

R<sub>7</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, hidroxilo, alcoxi, amino y alquilo (C<sub>1-5</sub>), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de que R<sub>7</sub> esté ausente cuando el átomo al que esté unido sea N;

R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C<sub>1-10</sub>), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C<sub>1-10</sub>), haloalquilo (C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo (C<sub>1-3</sub>), cicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), arilalquilo (C<sub>1-10</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1-5</sub>), bicicloaril (C<sub>9-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterobicicloaril (C<sub>8-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), bicicloalquilo (C<sub>9-12</sub>), heterobicicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C<sub>9-12</sub>) y heterobicicloarilo (C<sub>4-12</sub>), cada uno sustituido o no sustituido, o R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se toman en conjunto para formar un anillo sustituido o no sustituido; y

R<sub>14</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C<sub>1-10</sub>), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C<sub>1-10</sub>), haloalquilo (C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo (C<sub>1-3</sub>), cicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), arilalquilo (C<sub>1-10</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1-5</sub>), bicicloaril (C<sub>9-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterobicicloaril (C<sub>8-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), bicicloalquilo (C<sub>9-12</sub>), heterobicicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C<sub>9-12</sub>) y heterobicicloarilo (C<sub>4-12</sub>), cada uno sustituido o no sustituido,

con la condición de que (a) -Y<sub>3</sub>-R<sub>14</sub> no sea H cuando Z, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> y Z<sub>5</sub> son todos C; R<sub>5</sub> sea un grupo amino sustituido; y R<sub>2</sub> sea metoxi o R<sub>7</sub> sea metilo o amino; y (b) R<sub>14</sub> no sea 3-clorofenilo cuando R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son cada uno H; Z y Z<sub>2</sub> sean cada uno N; R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> estén ausentes; Z<sub>1</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> sean todos C; e Y<sub>3</sub> sea NH,

una sal del mismo o un profármaco del mismo,

ii) al menos un derivado de ciclodextrina y

iii) agua.

2. La composición de la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto representado por la fórmula (I) descrito en la reivindicación 1 es 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida.

3. La composición de la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza como una composición inyectable.

4. La composición de la reivindicación 1, caracterizado porque es una composición no emulsificada.

5. La composición de la reivindicación 1, caracterizado porque además comprende al menos una sustancia aceptable para uso farmacéutico seleccionada de un solubilizante, un agente de suspensión, un agente isotónico, un agente de buffering, un anestésico local y un agente de ajuste del pH.

6. La composición de la reivindicación 1, caracterizado porque el pH de la composición es de 2 a 5.

7. La composición de la reivindicación 1, caracterizado porque comprende de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mol del derivado de ciclodextrina por 1 mol del compuesto de la fórmula (I) descrito en la reivindicación 1.

8. La composición de la reivindicación 1, caracterizado porque el derivado de ciclodextrina es al menos uno seleccionado de una hidroxialquil ciclodextrina, una glucosil ciclodextrina, una maltosil ciclodextrina y una sulfoalquil éter ciclodextrina.

9. La composición de la reivindicación 1, caracterizado porque el derivado de ciclodextrina es al menos uno seleccionado de una hidroxialquil ciclodextrina, una glucosil ciclodextrina, una maltosil ciclodextrina y una sulfoalquil éter ciclodextrina, y una sal de la misma.

10. La composición de la reivindicación 1, caracterizado porque el derivado de ciclodextrina es sal de sodio de sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina.

11. La composición de la reivindicación 1, caracterizado porque el contenido del derivado de

ciclodextrina en la composición farmacéutica es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 90 %p/v.

12. La composición de la reivindicación 1, caracterizado porque es un agente para prevenir o tratar cáncer, inflamación, enfermedades intestinales inflamatorias, psoriasis, rechazo al trasplante, esclerosis lateral amiotrófica, degeneración corticobasal, síndrome de Down, Enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo postencefalítico, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, enfermedad de Niemann-Pick, apoplejía, traumas en la cabeza y otras enfermedades neurodegenerativas crónicas, Trastorno bipolar, trastornos afectivos, depresión, esquizofrenia, trastornos cognitivos, pérdida del cabello, medicación anticonceptiva, deficiencia cognitiva leve, deficiencia de la memoria asociada con la edad, deterioro cognitivo asociado con la edad, deficiencia cognitiva sin demencia, deterioro cognitivo leve, deterioro neurocognitivo leve, amnesia a edad avanzada, deficiencia de la memoria, deficiencia cognitiva, alopecia androgenética, enfermedades relacionadas con demencia, enfermedad de Alzheimer, afecciones asociadas con quinasas.

13. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende;

- i) 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida o una sal de la misma,
- ii) sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina o una sal de la misma, y
- iii) agua.

14. Una composición farmacéutica caracterizado porque comprende;

- i) 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida o una sal de la misma,
  - ii) sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina o una sal de la misma,
  - iii) agua y
  - iv) ácido cítrico,
- que es una composición farmacéutica, que tiene un pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 4.

15. La composición de la reivindicación 14, preparada

mediante un método caracterizado porque comprende;

i) disolver a) 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida o una sal de la misma, b) sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina o una sal de la misma y c) ácido cítrico en agua para obtener una solución, y

ii) ajustar el pH de la solución en aproximadamente 2 a aproximadamente 4.

16. Una composición farmacéutica caracterizado porque comprende;

i) 5 a 40 mg/ml de 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida o una sal de la misma,

ii) 2 a 30 %p/v de sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina o una sal de la misma,

iii) agua y

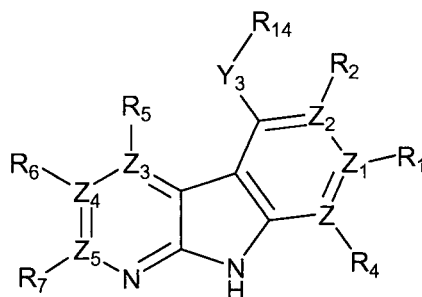
iv) 10 a 100 mmol/l de ácido cítrico,

que es una composición inyectable, que tiene un pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 4.

17. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 13 - 16, caracterizado porque la sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina o una sal de la misma es sal de sodio de sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina.

18. Una composición farmacéutica caracterizado porque comprende;

i) un compuesto representado por la fórmula (I):



donde

Z, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en C y N;

R<sub>1</sub> es -Y<sub>1</sub>-R<sub>12</sub>, o R<sub>1</sub> está ausente cuando Z<sub>1</sub> es N;

R<sub>2</sub> es -Y<sub>2</sub>-R<sub>13</sub>, o R<sub>2</sub> está ausente cuando Z<sub>2</sub> es N, o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se toman en conjunto para formar un anillo sustituido o no sustituido;

Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> e Y<sub>3</sub> están independientemente ausentes o son un conector que provee una separación de 1 o 2 átomos entre R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub> o R<sub>14</sub> y el anillo al que Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> o Y<sub>3</sub> están unidos, donde

los átomos del conector que provee la separación se seleccionan del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre;

R<sub>4</sub> se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxio, carbonilo, alquilo, amino, alquilamino (C<sub>1-5</sub>), alquilo (C<sub>1-5</sub>), haloalquilo (C<sub>1-5</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-5</sub>), arilalquilo (C<sub>1-5</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>) y heterocicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de que R<sub>4</sub> esté ausente cuando el átomo al que esté unido sea N;

R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxio, alquilo, ariloxio, heteroariloxio, carbonilo, amino, alquilamino (C<sub>1-10</sub>), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C<sub>1-10</sub>), haloalquilo (C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo (C<sub>1-3</sub>), cicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), arilalquilo (C<sub>1-10</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1-5</sub>), bicicloaril (C<sub>9-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterobicicloaril (C<sub>8-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), bicicloalquilo (C<sub>9-12</sub>), heterobicicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C<sub>9-12</sub>) y heterobicicloarilo (C<sub>4-12</sub>), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de que cada uno de R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> esté ausente cuando el átomo al que esté unido sea N;

R<sub>7</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, hidroxio, alquilo, amino y alquilo (C<sub>1-5</sub>), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de que R<sub>7</sub> esté ausente cuando el átomo al que esté unido sea N;

R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxio, alquilo, ariloxio, heteroariloxio, carbonilo, amino, alquilamino (C<sub>1-10</sub>), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C<sub>1-10</sub>), haloalquilo (C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo (C<sub>1-3</sub>), cicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), arilalquilo (C<sub>1-10</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1-5</sub>), bicicloaril (C<sub>9-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterobicicloaril (C<sub>8-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), bicicloalquilo (C<sub>9-12</sub>), heterobicicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), arilo, heteroarilo,

735

bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido, o  $R_{12}$  y  $R_{13}$  se toman en conjunto para formar un anillo sustituido o no sustituido; y

$R_{14}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino ( $C_{1-10}$ ), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo ( $C_{1-10}$ ), haloalquilo ( $C_{1-10}$ ), carbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), tiocarbonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfonilalquilo ( $C_{1-3}$ ), sulfinilalquilo ( $C_{1-3}$ ), aminoalquilo ( $C_{1-10}$ ), iminoalquilo ( $C_{1-3}$ ), cicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterocicloalquil ( $C_{3-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), arilalquilo ( $C_{1-10}$ ), heteroarilalquilo ( $C_{1-5}$ ), bicicloaril ( $C_{9-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), heterobicicloaril ( $C_{8-12}$ ) alquilo ( $C_{1-5}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), heterocicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), bicicloalquilo ( $C_{9-12}$ ), heterobicicloalquilo ( $C_{3-12}$ ), arilo, heteroarilo, bicicloarilo ( $C_{9-12}$ ) y heterobicicloarilo ( $C_{4-12}$ ), cada uno sustituido o no sustituido,

con la condición de que (a)  $-Y_3-R_{14}$  no sea H cuando  $Z$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$  y  $Z_5$  son todos C;  $R_5$  sea un grupo amino sustituido; y  $R_2$  sea metoxi o  $R_7$  sea metilo o amino; y (b)  $R_{14}$  no sea 3-clorofenilo cuando  $R_1$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  son H;  $Z$  y  $Z_2$  sean N;  $R_2$  y  $R_4$  estén ausentes;  $Z_1$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$  y  $Z_5$  sean todos C; e  $Y_3$  sea NH,

una sal del mismo o un profármaco del mismo, y

ii) sal de sodio sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina.

19. Una composición farmacéutica caracterizado porque comprende;

i) 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida o una sal del mismo, y

ii) sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina o una sal de la misma.

20. Una composición farmacéutica caracterizado porque comprende;

i) 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida o una sal de la misma, y

ii) sal de sodio sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina.

21. Un método para prevenir o tratar cáncer, inflamación, enfermedad intestinal inflamatoria, psoriasis, rechazo al trasplante, esclerosis amiotrófica lateral, degeneración corticobasal, síndrome de Down, enfermedad de

Huntington, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo postencefalítico, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, enfermedad de Niemann-Pick, apoplejía, traumas en la cabeza y otras enfermedades neurodegenerativas crónicas, enfermedad bipolar, trastornos afectivos, depresión, esquizofrenia, trastornos cognitivos, pérdida del cabello, medicación anticonceptiva, deficiencia cognitiva leve, deficiencia de la memoria asociada con la edad, deterioro cognitivo asociado con la edad, deficiencia cognitiva sin demencia, deterioro cognitivo leve, deterioro neurocognitivo leve, amnesia a edad avanzada, deficiencia de la memoria, deficiencia cognitiva, alopecia androgenética, enfermedades relacionadas con demencia, enfermedad de Alzheimer, afecciones asociadas con quinasas, caracterizado porque comprende administrar una cantidad efectiva de la composición de la reivindicación 1 a un mamífero necesitado de dicho tratamiento.

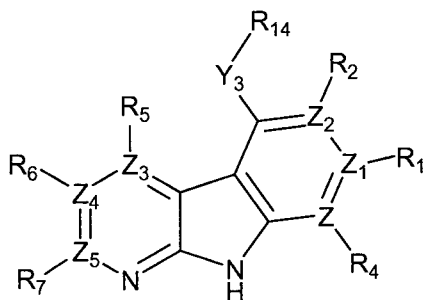
22. Un método para mejorar la solubilidad en agua del compuesto de la fórmula (I) descrito en la reivindicación 1, una sal del mismo o un profármaco del mismo, caracterizado porque comprende combinar el compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo o un profármaco del mismo con al menos un derivado de ciclodextrina.

23. Un método para mejorar la estabilidad en agua del compuesto de la fórmula (I) descrito en la reivindicación 1, una sal del mismo o un profármaco del mismo, caracterizado porque comprende combinar el compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo o un profármaco del mismo con al menos un derivado de ciclodextrina.

237

**Resumen**

La presente invención provee una composición farmacéutica, donde se mejoran la solubilidad y estabilidad de un compuesto no soluble en agua o ligeramente soluble en agua, representado por la fórmula (I):



donde cada símbolo es los definido en la memoria descriptiva,

mediante la combinación del compuesto mencionado con anterioridad y un derivado de ciclodextrina y un método para mejorar la solubilidad, estabilidad y similares del compuesto mencionado con anterioridad.

238

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/JP2009/054237

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. A61K31/437 A61K31/724 A61K47/48 A61P31/00

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)  
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 practical, search terms used)  
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, INSPEC

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                  | Relevant to claim No. |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y         | WO 2007/044779 A (TAKEDA SAN DIEGO INC [US]; DAS SANJIB [US]; BROWN JASON W [US]; DONG Q) 19 April 2007 (2007-04-19)<br>claims 1-15 | 1-23                  |
| Y         | WO 85/02767 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]) 4 July 1985 (1985-07-04)<br>page 3<br>claims 1-15                                     | 1-23                  |
| Y         | US 5 134 127 A (STELLA VALENTINO [US] ET AL) 28 July 1992 (1992-07-28)<br>column 1, line 64 - column 2, line 2<br>example 3         | 1-23                  |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family 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 citation 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.

\* & \* document member of the same patent family

|                                                                                |                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Date of the actual completion of the international search<br><br>24 April 2009 | Date of mailing of the international search report<br><br>06/05/2009 |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                      |                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Authorized officer<br><br>Albayrak, Timur |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|

239

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/JP2009/054237

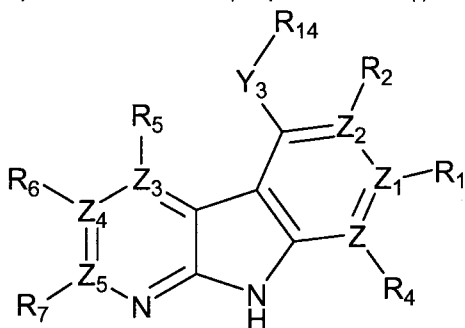
| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 2007044779                             | A | 19-04-2007          | CA 2624610 A1              | 19-04-2007          |
|                                           |   |                     | CN 101356172 A             | 28-01-2009          |
|                                           |   |                     | EP 1931669 A1              | 18-06-2008          |
|                                           |   |                     | JP 2009511503 T            | 19-03-2009          |
|                                           |   |                     | KR 20080051153 A           | 10-06-2008          |
| WO 8502767                                | A | 04-07-1985          | AU 565966 B2               | 01-10-1987          |
|                                           |   |                     | AU 3835285 A               | 12-07-1985          |
|                                           |   |                     | CA 1222697 A1              | 09-06-1987          |
|                                           |   |                     | CY 1689 A                  | 14-01-1994          |
|                                           |   |                     | DE 3346123 A1              | 27-06-1985          |
|                                           |   |                     | DK 359585 A                | 07-08-1985          |
|                                           |   |                     | EP 0149197 A2              | 24-07-1985          |
|                                           |   |                     | FI 853198 A                | 20-08-1985          |
|                                           |   |                     | HK 131293 A                | 03-12-1993          |
|                                           |   |                     | HU 40561 A2                | 28-01-1987          |
|                                           |   |                     | JP 5070612 B               | 05-10-1993          |
|                                           |   |                     | JP 61500788 T              | 24-04-1986          |
|                                           |   |                     | LU 90283 A9                | 03-11-1998          |
|                                           |   |                     | NL 980009 I1               | 06-05-1998          |
|                                           |   |                     | SG 24893 G                 | 06-08-1993          |
|                                           |   |                     | ZA 8410042 A               | 25-09-1985          |
| US 5134127                                | A | 28-07-1992          | AT 170742 T                | 15-09-1998          |
|                                           |   |                     | AU 646020 B2               | 03-02-1994          |
|                                           |   |                     | AU 7236491 A               | 21-08-1991          |
|                                           |   |                     | CA 2074186 A1              | 24-07-1991          |
|                                           |   |                     | DE 69130165 D1             | 15-10-1998          |
|                                           |   |                     | DE 69130165 T2             | 29-04-1999          |
|                                           |   |                     | EP 0512050 A1              | 11-11-1992          |
|                                           |   |                     | JP 2722277 B2              | 04-03-1998          |
|                                           |   |                     | JP 5504783 T               | 22-07-1993          |
|                                           |   |                     | WO 9111172 A1              | 08-08-1991          |
|                                           |   |                     | US 5376645 A               | 27-12-1994          |



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(21) N° de solicitud:</p> <p>22) Fecha de solicitud:</p> <p>(30) Prioridad    (31) <b>Prioridad</b>    (32) <b>Fecha</b>    (33) <b>País</b></p> <p>                                         61/032,165                                           28/02/2008                                           US</p> | <p>(51) Int Cl:                                           <b>A61K 031/437</b></p> <p>(71) Solicitante(s)                                           <b>TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED</b></p> <p>(72) Inventor(es)                                           <b>TOMOMICHI FUTO Y OTROS</b></p> <p>(74) Apoderado:                                           <b>LUZ CLEMENCIA DE PAEZ</b></p> |
| <p>(85) Fecha limite inicio fase nacional:    28/09/2010</p> <p>(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT</p> <p>Fecha de presentación de la solicitud:    27/02/2009</p> <p>No. de solicitud PCT/JP2009/054237</p>                                                                             | <p>(87) Publicación internacional</p> <p>Fecha:                                           03/09/2010</p> <p>N° publicación:                                           <b>WO 2009/107877 A1</b></p>                                                                                                                                                                                                 |
| <p>(54) Título:                                           <b>COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA</b></p>                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

**Reivindicación(es):**

1. Una composición farmacéutica que comprende;  
i) un compuesto caracterizado por la fórmula (I):



donde

Z, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en C y N;

$R_1$  es  $-Y_1 - R_{12}$ , o  $R_1$  está ausente cuando  $Z_1$  es N:

R<sub>2</sub> es -Y<sub>2</sub>-R<sub>13</sub>, o R<sub>2</sub> está ausente cuando Z<sub>2</sub> es N, o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se toman en conjunto para formar un anillo sustituido o no sustituido;

Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> e Y<sub>3</sub> están independientemente ausentes o son un conector que provee una separación de 1 o 2 átomos entre R12, R13 o R14 y el anillo al que Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> o Y<sub>3</sub> están unidos, donde los átomos del conector que provee la separación se seleccionan del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre:

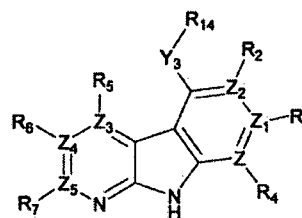
R4 se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, carbonilo, amino, alquilamino (C<sub>1-5</sub>), alquilo (C<sub>1-5</sub>), haloalquilo (C<sub>1-5</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-5</sub>), arilalquilo (C<sub>1-5</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>) y heterocicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de que R4 esté ausente cuando el átomo al que esté unido sea N:

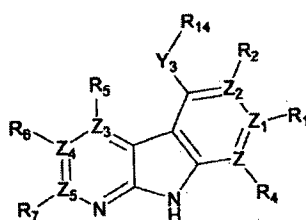
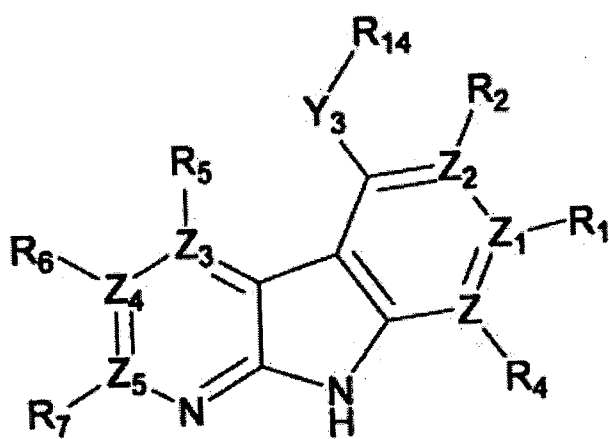
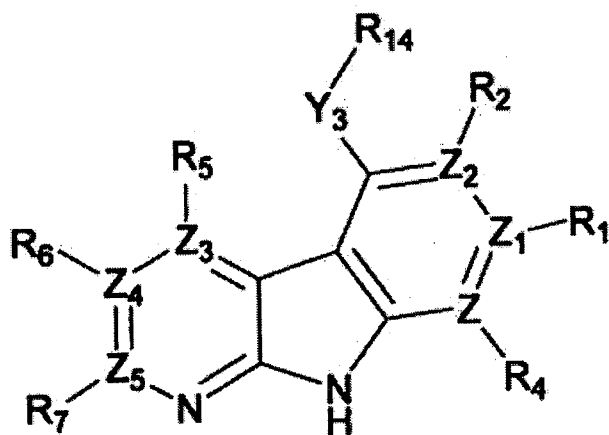
R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C<sub>1-10</sub>), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C<sub>1-10</sub>), haloalquilo (C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo (C<sub>1-3</sub>), cicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), arilalquilo (C<sub>1-10</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1-5</sub>), bicicloaril (C<sub>9-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>),

heterobiecicloaril (C<sub>8-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), bicicloalquilo (C<sub>9-12</sub>), heterobiecicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C<sub>9-12</sub>) y heterobiecicloarilo (C<sub>4-12</sub>), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de que cada uno de R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> esté ausente cuando el átomo al que esté unido sea N;

R<sub>7</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, hidroxi, alcoxi, amino y alquilo (C<sub>1-5</sub>), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de que R<sub>7</sub> esté ausente cuando el átomo al que esté unido sea N:

R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxo, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C<sub>1-10</sub>), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C<sub>1-10</sub>), haloalquilo (C<sub>1-10</sub>), carbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), tiocarbonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfonilalquilo (C<sub>1-3</sub>), sulfinilalquilo (C<sub>1-3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1-10</sub>), iminoalquilo (C<sub>1-3</sub>), cicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterocicloalquil (C<sub>3-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), arilalquilo (C<sub>1-10</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1-5</sub>), bicicloaril (C<sub>9-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), heterobicicloaril (C<sub>8-12</sub>) alquilo (C<sub>1-5</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), bicicloalquilo (C<sub>9-12</sub>), heterobicicloalquilo (C<sub>3-12</sub>), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C<sub>9-12</sub>) y heterobicicloarilo (C<sub>4-12</sub>), cada uno sustituido o no sustituido, o R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se toman en conjunto para formar un anillo sustituido o no sustituido; y





DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS

RESOLUCION No. 4457

POR LA CUAL SE ACEPTA UN DESISTIMIENTO

EXPEDIENTE : 94 040.230  
MARCA : RICH'S (MIXTA)  
CLASE : 30  
FOLIO : 32

LA JEFE DE LA DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS  
en ejercicio de sus facultades legales y,

CONSIDERANDO

Que el solicitante a través de su apoderado debidamente facultado para el efecto, desistió de la solicitud contenida en el expediente indicado en la referencia, según obra en el folio anotado en el rubro.

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Aceptar el DESISTIMIENTO que se da cuenta en la parte considerativa.

ARTICULO SEGUNDO: Hacer las anotaciones correspondientes y archivar el expediente.

ARTICULO TERCERO: Notifíquese personalmente a el (la) Dr (a). JAMES W.F. RAISBECK apoderado (a) del solicitante, o a quien haga sus veces, del contenido de esta resolución, advirtiéndole que contra ella proceden los recursos de reposición ante el jefe de División de Signos Distintivos, y de apelación, para ante el Superintendente Delegado para la Propiedad Industrial, interpuesto dentro de los cinco (5) días siguientes a su notificación.

Dada en Santafé de Bogotá D.C., a los 28 FEB 1996

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

~~JEFE DE LA DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS~~  
LUZ HELENA LONDOÑO JARAMILLO.

APODERADO: JAMES W.F. RAISBECK  
DIRECCION : CALLE 35 No. 7-25 PISO 4  
CIUDAD : SANTA FE DE BOGOTA D.C.

242

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 75,728  
FECHA : SEPTIEMBRE 13 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-119568- -00000-0000

Fecha: 2010-09-28 11:49:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 245

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-------------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 156794820 | 13/09/2010 | 45,370,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO              | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 554,000.00     |
|       |                         | TOTAL :                             | \$ 554,000.00  |

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

COLO. 14656-841-062-6

243

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 69,455  
FECHA : AGOSTO 23 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-119568-00000-0000

Fecha: 2010-09-28 11:49:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 245

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | Vr. PAGO      |
|-------------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 156798795 | 23/08/2010 | 83,297,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                                                             | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|----------------------------------------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-09 | OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I *** TASA ANUAL AÑOS 4 a 8 PARA MANTEN | 292,000.00     |

\*\*\*\*\*

TOTAL : \$ 292,000.00

SON: DOSCIENTOS NOVENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

COLO: 14656-841-062-6

244

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 78,442  
FECHA : SEPTIEMBRE 20 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-119568-00000-0000

Fecha: 2010-09-28 11:49:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 245

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-------------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 156798832 | 20/09/2010 | 42,238,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO    | TOTAL CONCEPTO                        |
|-------|-------------|-------------|---------------------------------------|
| 1     | 50005-01-01 | SOLICITUDES | *** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL |
|       |             |             | 26,000.00                             |
|       |             | TOTAL :     | \$ 26,000.00                          |

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

COLO: 14656-841-062-6

245

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 78,546  
FECHA : SEPTIEMBRE 20 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-119568- -00000-0000

Fecha: 2010-09-28 11:49:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 245

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-------------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 156798832 | 20/09/2010 | 42,239,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                           | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-09 | OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I     |                |
|       |             | 99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS | 20,000.00      |
|       |             | TOTAL :                            | \$ 20,000.00   |

SON: VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

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.

Boleto: 14656 - 841 - 062-6,



No. 10-119568- -00000-0000

Fecha: 2010-09-28 11:49:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 245

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE ☐

Art.33 Decisión 486/00

☐ Indicación que se solicita una patente.

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Descripción de la invención

☐ Dibujos de ser estos pertinentes

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐ Indicación que se solicita una PCT

☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐ Dibujos de ser estos pertinentes

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación gráfica de un esquema de trazado

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá D.C.,  
2020

Doctor(a)  
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA  
Apoderado(a) y/o Representante de  
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 10 119568         |
|            | Solicitud internacional    | pct/jp2009/054237 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 28/09/2010        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 |                   |

**1 2865**

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. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

2. 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, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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.

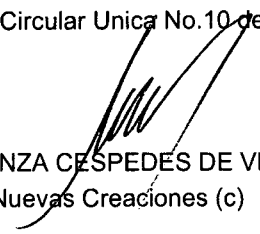
Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 10 119568

  
**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

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 CARMENZA CESPEDES DE VERGEL  
Directora de Nuevas Creaciones (c)

07 OCT. 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha \_\_\_\_\_  
adpa11