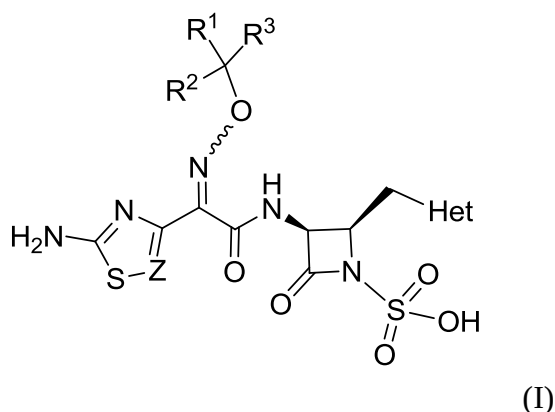


CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Examen de Forma)

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

en donde:

Z es CR⁴ o N;

R¹ es H o alquilo C₁-C₄.

R² se selecciona del grupo que consta de H, alquilo C₁-C₄ y -COOH

o R¹ y R² tomados junto con el carbono al cual están unidos forman un anillo seleccionado a partir de un anillo de cicloalquilo C₃-C₆ y un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S como miembros del anillo;

R³ se selecciona a partir de H, -COOH, y -L¹-W-(CH₂)₀₋₂-X-R⁵;

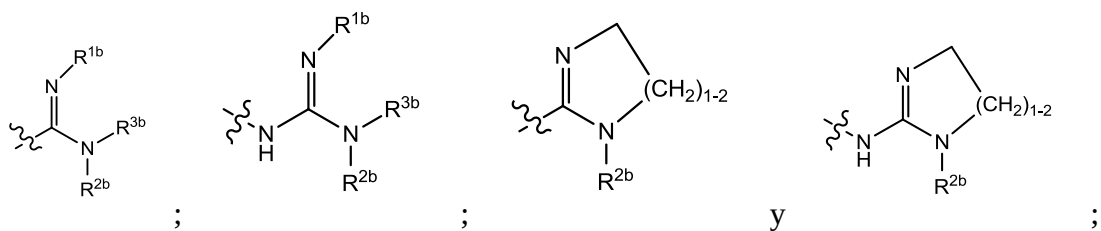
R⁴ es H o halo;

cada L¹ es independientemente un alquilenos C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada;

W es un enlace, O, NH o S;

X es fenilo, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S como miembros del anillo; donde el fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados a partir de alquilo C₁₋₄, hidroxilo, -CN, F, alcoxilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄) y -N(alquilo C₁₋₄)₂;

R⁵ se selecciona a partir de:



en donde R^{1b} , R^{2b} , y R^{3b} son independientemente hidrógeno, hidroxilo, CN, alquilo(C_1 - C_4), alcoxilo(C_1 - C_4), cicloalquilo (C_3 - C_6), o heterociclilo de 4-, 5-, 6- ó 7- miembros que contiene N, O o S como un miembro de anillo, en donde cada alquilo(C_1 - C_4), alcoxilo(C_1 - C_4), cicloalquilo(C_3 - C_6), o heterociclilo de 4-, 5-, 6- o 7 miembros que contiene N, O o S como un miembro de anillo puede sustituirse por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir Y,

y en donde R^{2b} y R^{3b} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar opcionalmente un heterociclilo de 5 a 7 miembros que incluye 0 o 1 heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O y S, dicho heterociclilo opcionalmente sustituido por Y;

Y se selecciona a partir de F, CN, $-NH_2$, Q, $-L^2-C(O)NR^{10}-L^2-Q$, $-L^2-NR^{10}-C(O)-L^2-Q$, $-L^2-OR^{10}$, $-L^2-N(R^{10})_2$, $-L^2-N^+(R^{11})_3$, $-L^2-NR^{10}-C(O)R^{10}$, $-L^2-NR^{10}-L^2-N(R^{10})_2$, $-L^2-O-C(O)OR^{10}$, $-L^2-O-C(O)-N(R^{10})_2$, $-L^2-NR^{10}-C(O)-N(R^{10})_2$, $-L^2-NR^{10}-C(O)-OR^{11}$, $-L^2-C(=NR^{10})-N(R^{10})_2$, $-CON(R^{10})_2$, $-L^2-NR^{10}-C(=NR^{10})-N(R^{10})_2$, $-L^2-NR^{10}-C(=NR^{10})-R^{10}$, $-L^2-C(O)N(R^{10})_2$, $-L^2-O-SO_3R^{10}$;

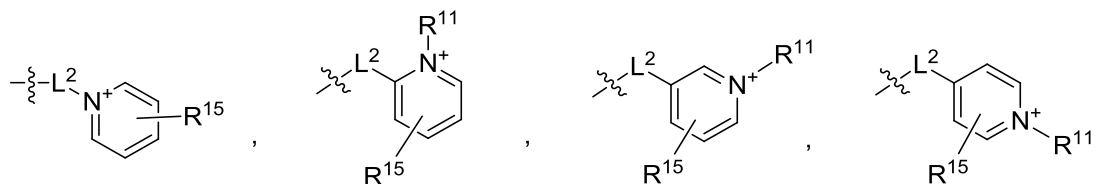
L^2 es independientemente en cada caso un enlace o un alquilenos C_{1-4} de cadena lineal o ramificada, opcionalmente sustituido por NH_2 , OH, o F;

Het es un anillo heterocíclico o heteroarilo de 4-6 miembros, donde el anillo heteroarilo contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S como miembros del anillo y está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados a partir de Y, OH, NH_2 , $-C(O)NR^{10}_2$, y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por uno o dos Y; y el anillo heterocíclico contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S como miembros del anillo y está opcionalmente sustituido por hasta tres grupos seleccionados a partir de halo, Y, alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados a partir de Y, $=NR^{10}$, $=N-OR^{10}$, $=N-CN$, y oxo;

y Het está opcionalmente fusionado a un anillo heterocíclico o heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados a partir de NR^{10} , O y S como miembros del anillo, y opcionalmente sustituido por uno o dos R^{16} ;

R^{10} y R^{12} son independientemente H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados a partir de OH, NH_2 o Q;

Q se selecciona a partir de $-L^2-N(R^{13})_2$, $-L^2-N^+(R^{14})_3$, $-L^2-NR^{13}-C(=NR^{13})-N(R^{13})_2$, $-L^2-NR^{13}-CR^{13}(=NR^{13})$, $-L^2-NR^{13}-L^2-Cy$, $-L^2-NR^{13}-C(=NR^{13})-NR^{13}-L^2-Cy$, $-L^2-NR^{13}-C(=NR^{13})-L^2-Cy$, $-L^2-Cy-L^2-R^{13}$, $-L^2-Cy-L^2-N(R^{13})_2$, $-L^2-NR^{13}-SO_2-N(R^{13})_2$, $-L^2-SO_2-N(R^{13})_2$, $-L^2-NR^{13}-SO_2-R^{13}$, $-L^2-NR^{13}-L^2-Ar$, $-L^2-S-L^2-Cy$, $-L^2-NR^{13}-(C=O)-O-R^{13}$,



cada Cy es independientemente un cicloalquilo de 3-6 miembros o heterocicli de 3-6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S como un miembro del anillo y opcionalmente fusionado a un anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en donde cada Cy es opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de halógeno, haloalquilo C_{1-3} , R^{14} , hidroxilo, alcoxilo C_{1-4} , NH_2 , NH (alquilo C_{1-4}) o N (alquilo C_{1-4})₂;

Ar es fenilo, opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados a partir de halógeno, haloalquilo C_{1-3} , R^{14} , hidroxilo, alcoxilo C_{1-4} , NH_2 , NH (alquilo C_{1-4}) o N (alquilo C_{1-4})₂;

R^{11} es independientemente en cada caso alquilo C_{1-4} ;

y dos R^{10} , o dos R^{11} , o dos R^{12} en el mismo N pueden ciclarse para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , hidroxilo, u oxo;

R^{13} es independientemente en cada caso H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por hidroxilo, $-OR^{14}$, $-NHR^{14}$, alcoxilo C_{1-4} , NH_2 , NH (alquilo C_{1-4}) o N (alquilo C_{1-4})₂;

R^{14} es independientemente en cada caso alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxilo C_{1-4} , NH_2 , NH (alquilo C_{1-4}) o N (alquilo C_{1-4})₂;

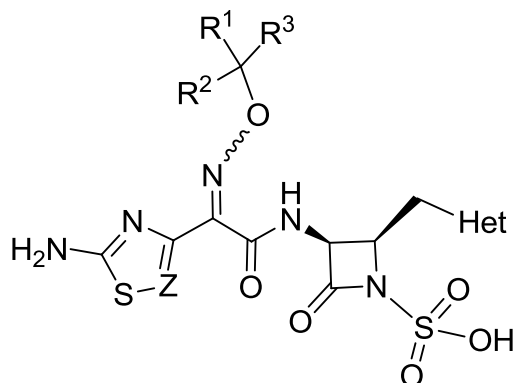
en donde dos R^{13} , o dos R^{14} , en el mismo N pueden ciclarse para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , hidroxilo, u oxo;

R^{15} es H, halógeno, alquilo C_{1-4} CN, o $-O$ (alquilo C_{1-4});

cada R^{16} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-4} - NH_2 , CN, o $-O$ (alquilo C_{1-4});

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de la Fórmula (IA):



(IA)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde:

Z es CR⁴ o N;

R¹ es H o alquilo C₁-C₄.

R² se selecciona del grupo que consta de H, alquilo C₁-C₄ y -COOH

o R¹ y R² tomados junto con el carbono al cual están unidos forman un anillo seleccionado a partir de un anillo de cicloalquilo C₃-C₆ y un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S como miembros del anillo;

R³ se selecciona a partir de H, -COOH, y -L¹-W-(CH₂)₀₋₂-X-R⁵;

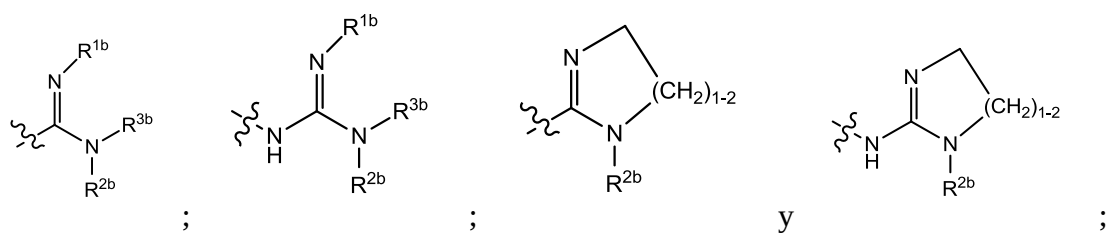
R⁴ es H o halo;

cada L¹ es independientemente un alquilenos C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada;

W es un enlace, O, NH o S;

X es fenilo, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S como miembros del anillo; donde el fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados a partir de alquilo C₁₋₄, hidroxilo, -CN, F, alcóxido C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄) y -N (alquilo C₁₋₄)₂;

R⁵ se selecciona a partir de:



en donde R^{1b} , R^{2b} , y R^{3b} son independientemente hidrógeno, hidroxilo, CN, alquilo(C_1 - C_4), alcoxilo(C_1 - C_4), cicloalquilo (C_3 - C_6), o heterociclilo de 4-, 5-, 6- ó 7-miembros, en donde cada alquilo(C_1 - C_4), alcoxilo(C_1 - C_4), cicloalquilo(C_3 - C_6), o heterociclilo de 4-, 5-, 6- o 7-miembros pueden sustituirse por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir de Y,

y en donde R^{2b} y R^{3b} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar opcionalmente un heterociclilo de 5 a 7 miembros que incluye 0 o 1 heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O y S, dicho heterociclilo opcionalmente sustituido por Y;

Y se selecciona a partir de F, CN, $-NH_2$, Q, $-L^2-C(O)NR^{10}-L^2-Q$, $-L^2-NR^{10}-C(O)-L^2-Q$, $-L^2-OR^{10}$, $-L^2-N(R^{10})_2$, $-L^2-N^+(R^{11})_3$, $-L^2-NR^{10}-C(O)R^{10}$, $-L^2-NR^{10}-L^2-N(R^{10})_2$, $-L^2-O-C(O)OR^{10}$, $-L^2-O-C(O)-N(R^{10})_2$, $-L^2-NR^{10}-C(O)-N(R^{10})_2$, $-L^2-NR^{10}-C(O)-OR^{11}$, $-L^2-C(=NR^{10})-N(R^{10})_2$, $-CON(R^{10})_2$, $-L^2-NR^{10}-C(=NR^{10})-N(R^{10})_2$, $-L^2-NR^{10}-C(=NR^{10})-R^{10}$, $-L^2-C(O)N(R^{10})_2$, $-L^2-O-SO_3R^{10}$;

L^2 es independientemente en cada caso un enlace o un alquileo C_{1-4} de cadena lineal o ramificada;

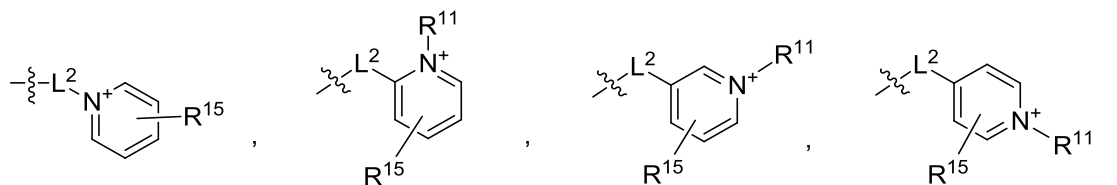
Het es un anillo heterocíclico o heteroarilo de 5-6 miembros, donde el anillo heteroarilo contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S como miembros del anillo y está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados a partir de Y, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por uno o dos Y, NH_2 , y $-C(O)NR^{10}$; y el anillo heterocíclico contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S como miembros del anillo y está opcionalmente sustituido por hasta tres grupos seleccionados a partir de halo, Y, alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados a partir de Y, $=NR^{10}$, $=N-OR^{10}$, $=N-CN$, y oxo;

y Het está opcionalmente fusionado a un anillo heterocíclico o heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S como miembros del anillo, y opcionalmente sustituido por uno o dos R^{16} ;

R^{10} y R^{12} son independientemente H o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por

Q;

Q se selecciona a partir de $-L^2-N(R^{13})_2$, $-L^2-N^+(R^{14})_3$, $-L^2-NH-C(=NH)-NH_2$, $-L^2-C(=NH)-NH_2$,



R^{11} es independientemente en cada caso alquilo C_{1-4} ;

y dos R^{10} , o dos R^{11} , o dos R^{12} en el mismo N pueden ciclarse para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , hidroxilo, u oxo;

R^{13} es independientemente en cada caso H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxilo C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-4}) o $-N$ (alquilo C_{1-4})₂;

R^{14} es independientemente en cada caso alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxilo C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-4}) o $-N$ (alquilo C_{1-4})₂;

en donde dos R^{13} , o dos R^{14} , en el mismo N pueden ciclarse para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , hidroxilo, u oxo;

R^{15} es H, halógeno, alquilo C_{1-4} CN, o $-O$ (alquilo C_{1-4});

cada R^{16} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-4} - NH_2 , CN, o $-O$ (alquilo C_{1-4});

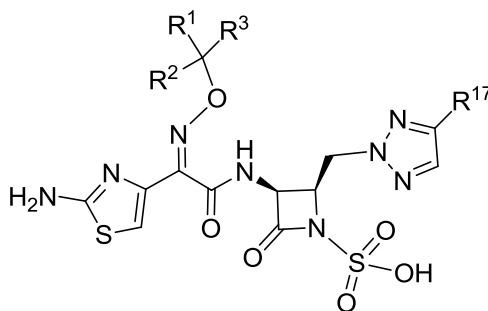
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la Reivindicación 1 o Reivindicación 2, en donde R^1 y R^2 junto con el carbono al cual están ambos unidos forman un anillo de ciclopropano y R^3 es $-COOH$.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde Z es CH.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde Het se selecciona a partir de pirrol, pirazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,3,4-triazol, y 1,2,3,4-tetrazol y está opcionalmente sustituido con Y.

6. El compuesto de la Reivindicación 5, que es de la Fórmula:



en donde R^{17} se selecciona a partir de $-\text{CH}_2-\text{G}^1-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{G}^2$ y $-\text{CH}_2-\text{G}^1-\text{R}^x-(\text{CH}_2)_{0-2}-\text{G}^2$,

G^1 se selecciona a partir de $-\text{NH}-$, $-\text{NMe}-$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-$, y $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}-$,

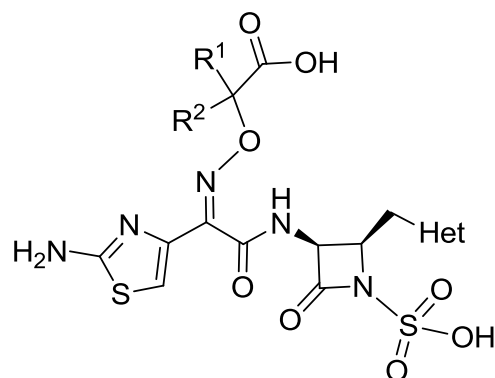
G^2 se selecciona a partir de $-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$, azetidina, y pirrolidina;

y R^x es un anillo seleccionado a partir de ciclobutilo, azetidina, y pirrolidina.

7. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1-4, en donde Het se selecciona a partir de pirrolidina-2-ona, oxazolidin-2-ona, y imidazolidin-2-ona, y está opcionalmente sustituido por Y.

8. El compuesto de la Reivindicación 7, en donde Het es oxazolidin-2-ona y está opcionalmente sustituido por $-\text{L}^2-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ o $\text{L}^2-\text{NR}^{10}-\text{C}(=\text{NR}^{10})-\text{N}(\text{R}^{10})_2$.

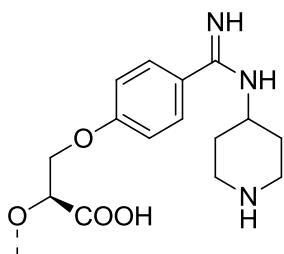
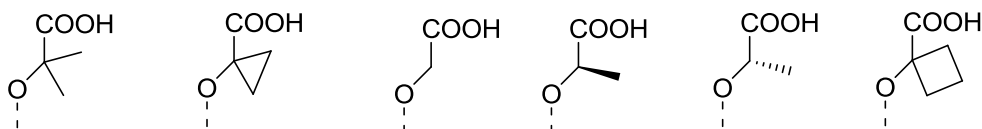
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene la estructura de la Fórmula (II):



(II).

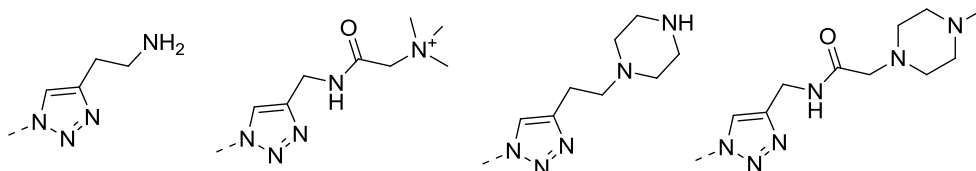
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

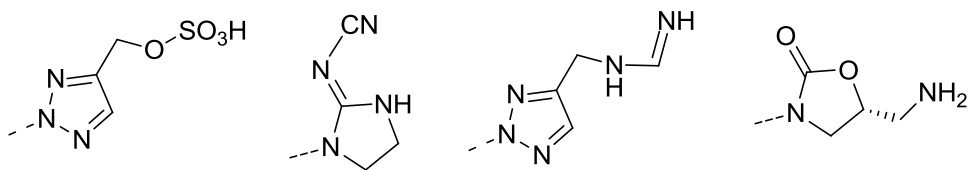
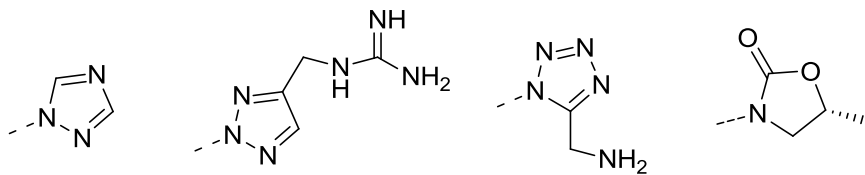
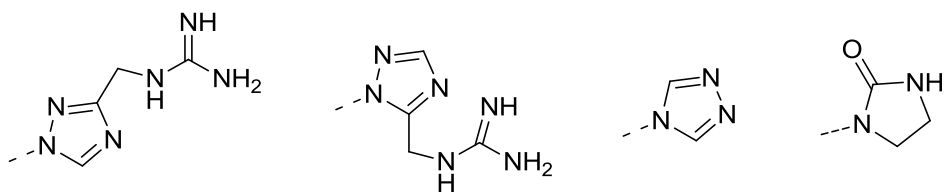
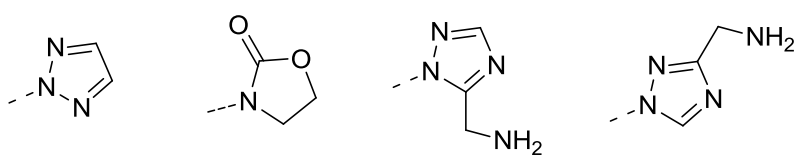
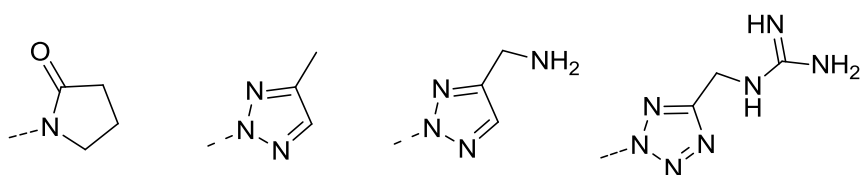
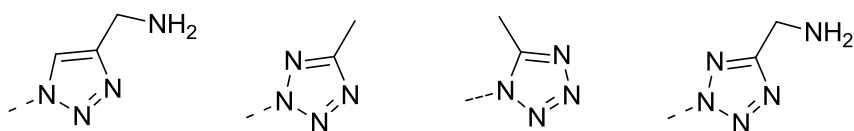
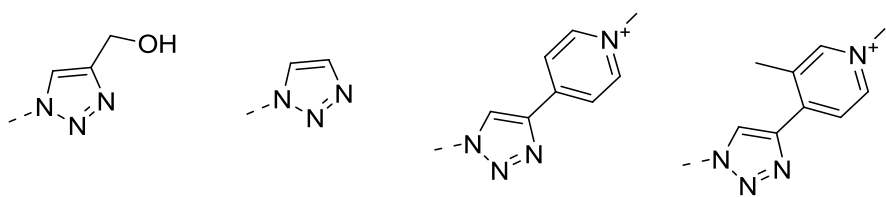
10. El compuesto de la Reivindicación 1 o Reivindicación 2, en donde $-O-CR^1R^2R^3$ se selecciona a partir de

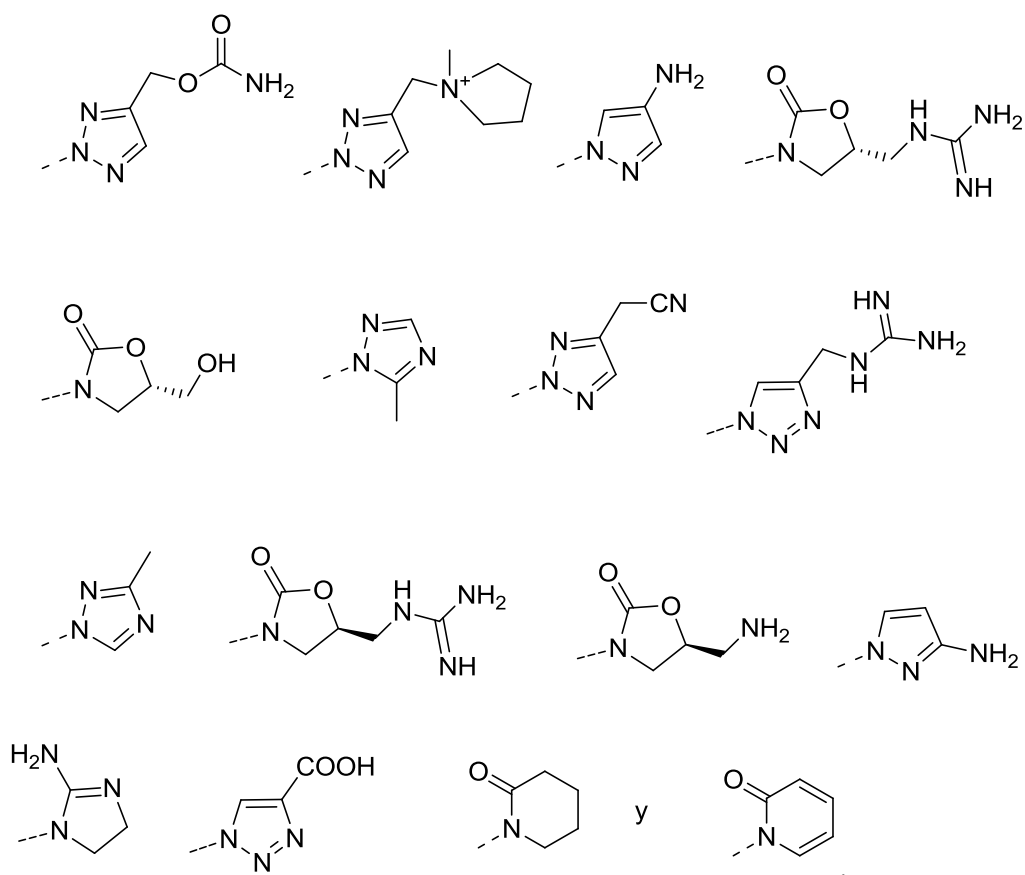


y

11. El compuesto de la Reivindicación 1 o Reivindicación 10, en donde Het se selecciona a partir de

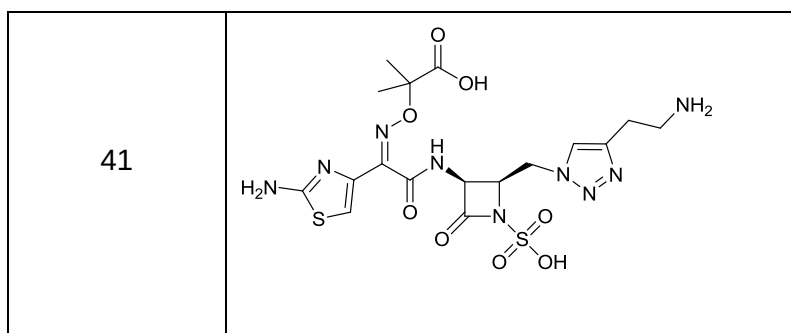


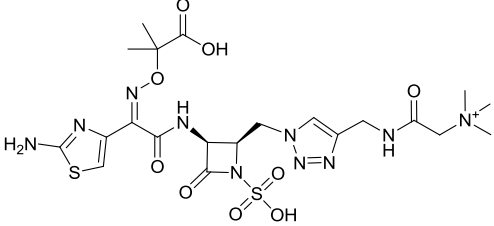
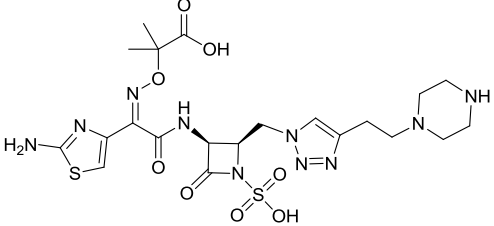
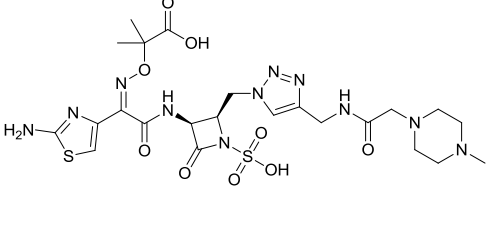
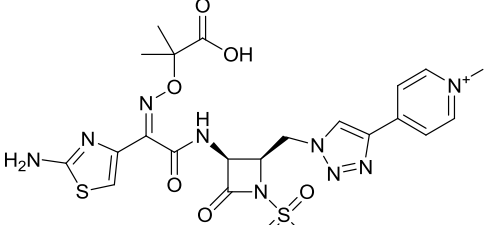
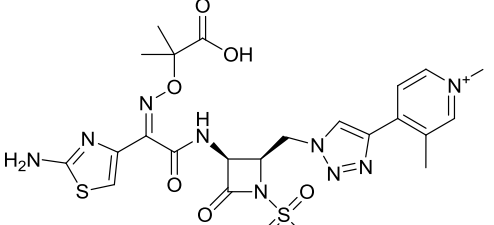


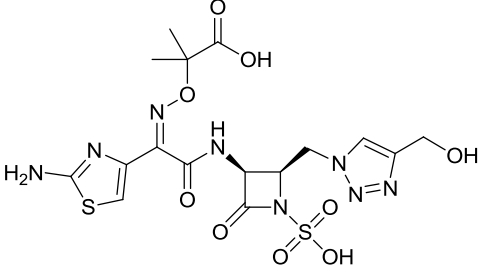
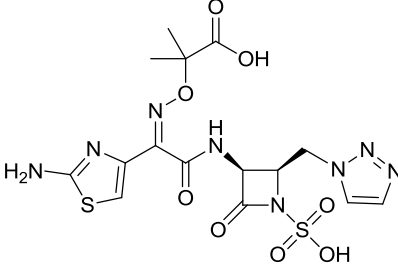
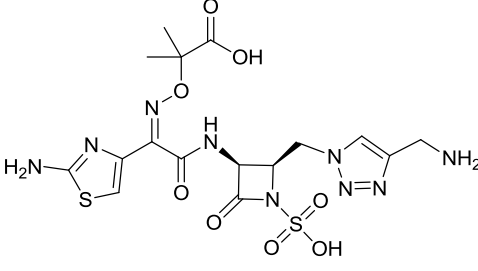
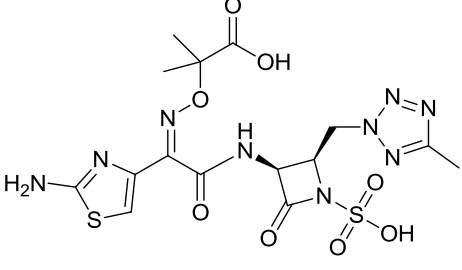
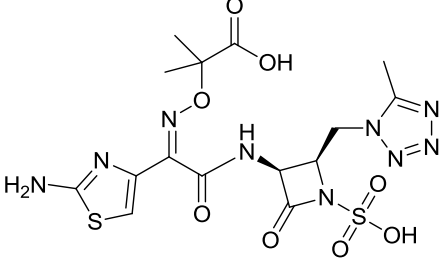


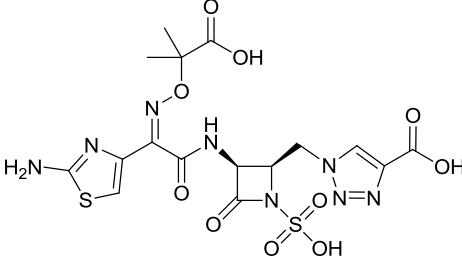
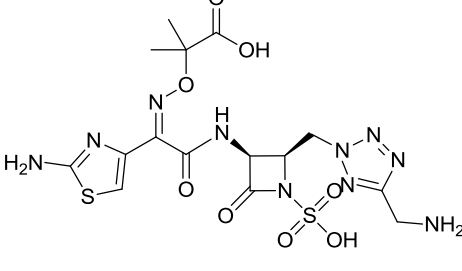
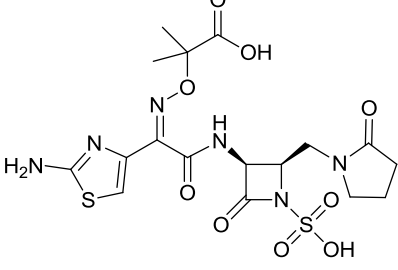
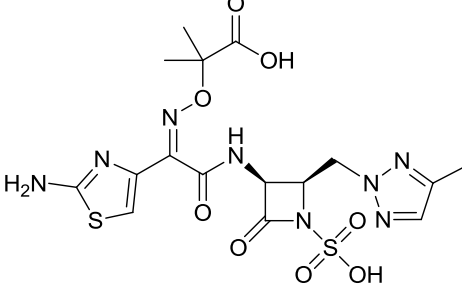
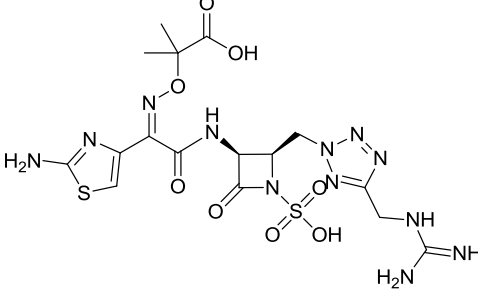
12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es una sal farmacéuticamente aceptable.

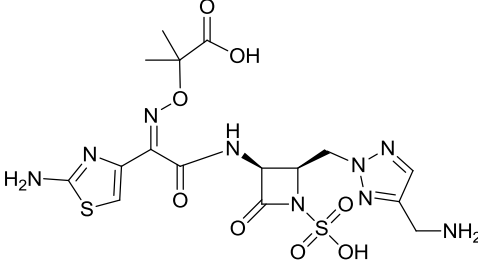
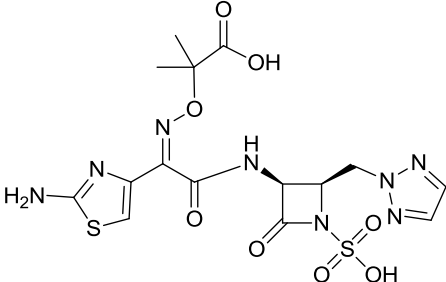
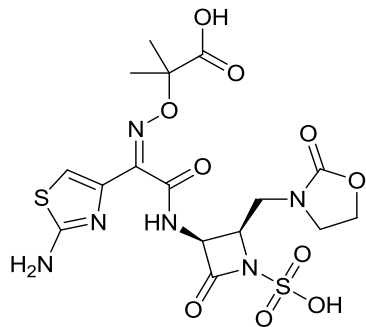
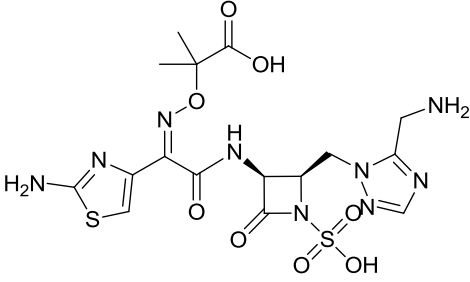
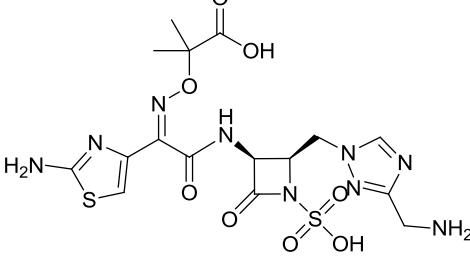
13. El compuesto de la Reivindicación 1, el cual se selecciona a partir de:

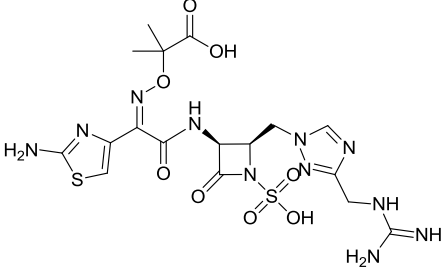
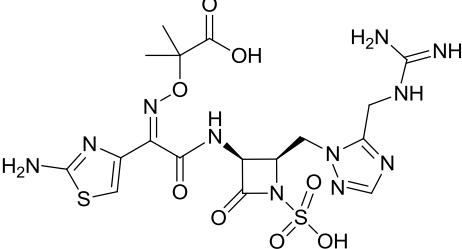
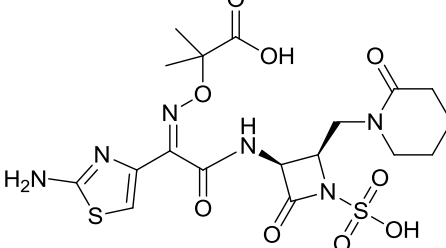
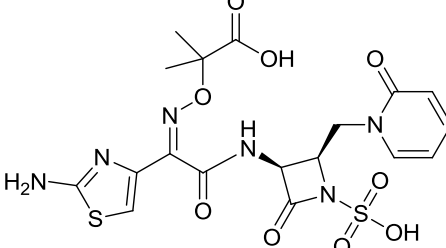
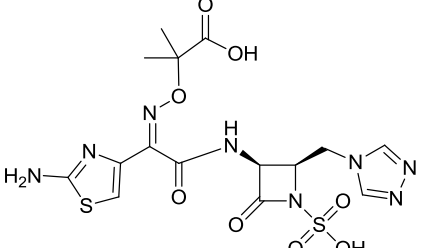


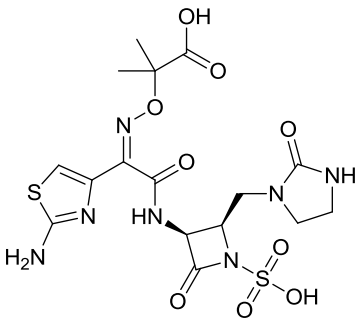
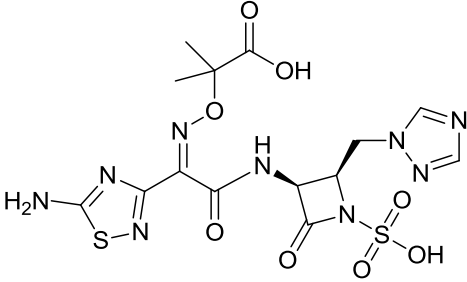
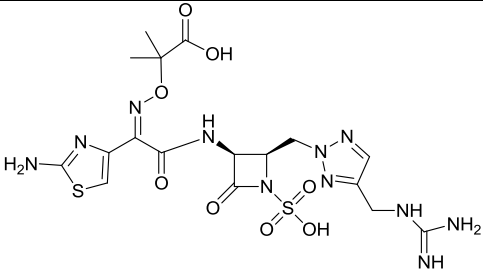
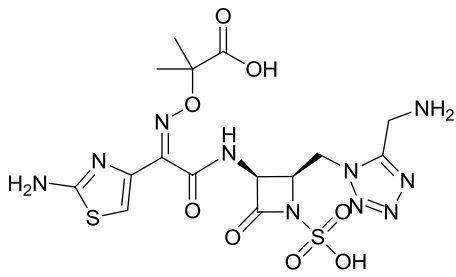
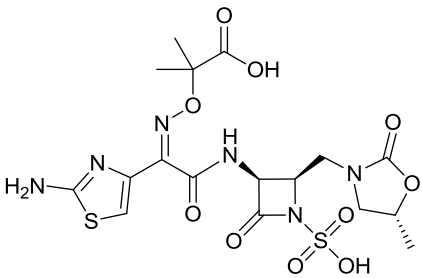
43	
42	
46	
48	
49	

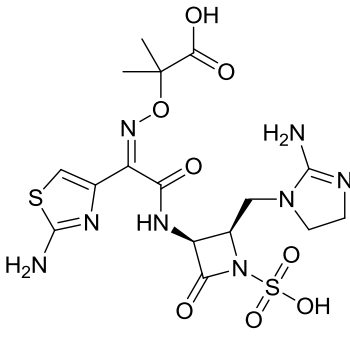
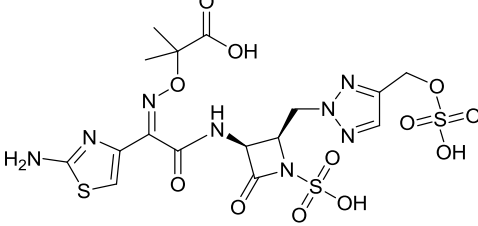
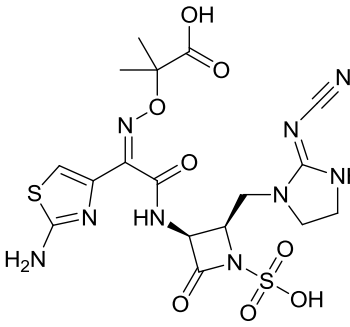
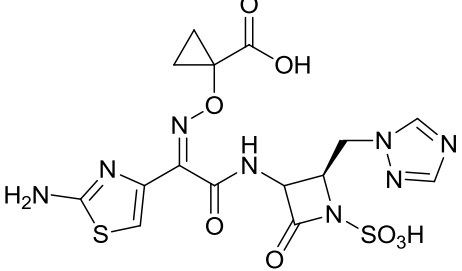
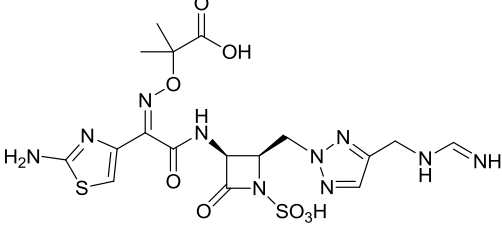
47	
50	
44	
7	
8	

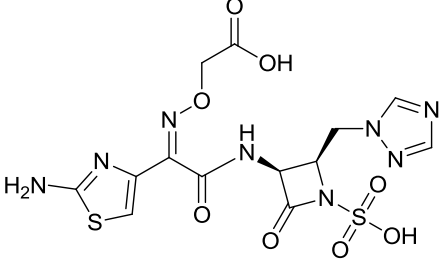
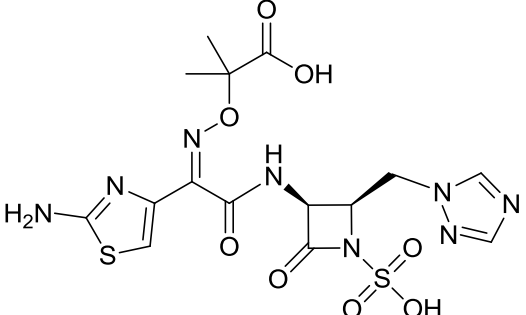
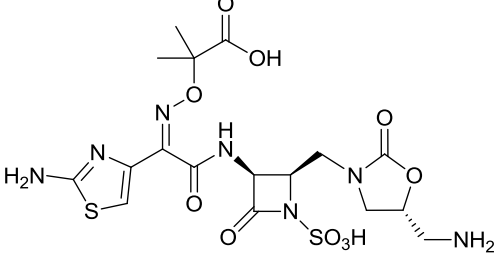
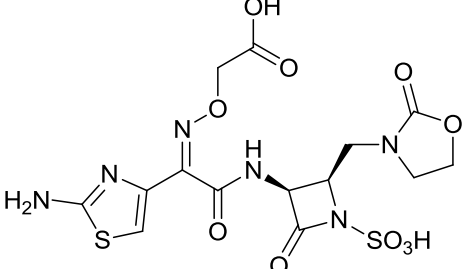
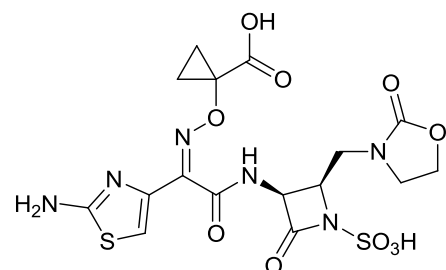
51	
4	
1	
55	
5	

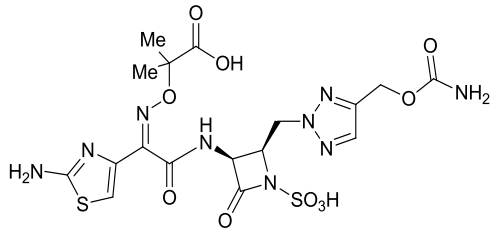
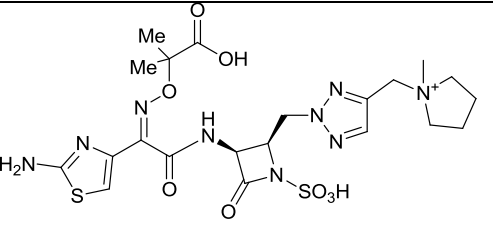
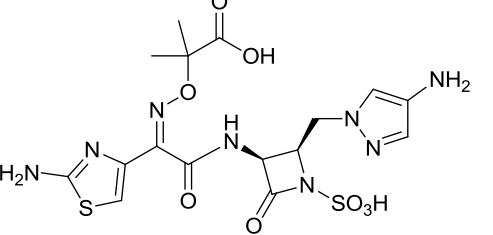
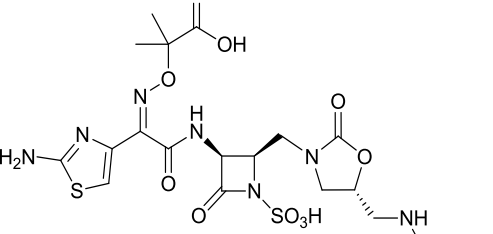
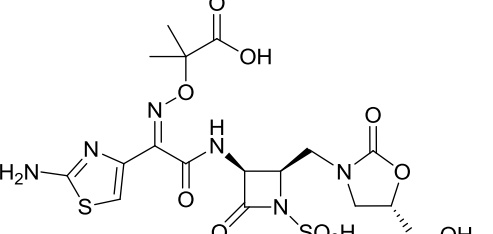
52	
54	
2	
12	
10	

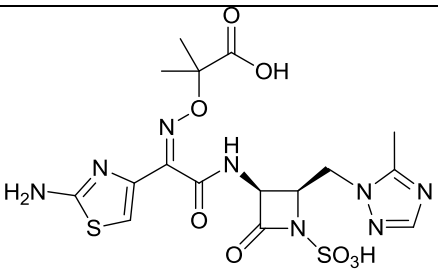
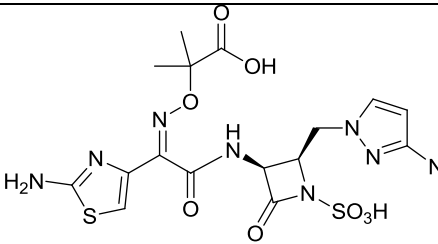
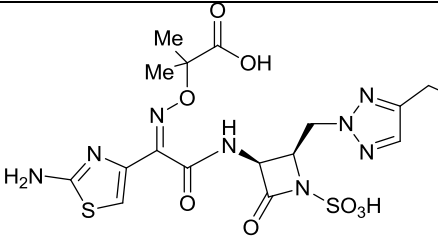
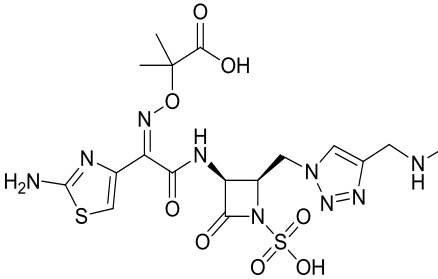
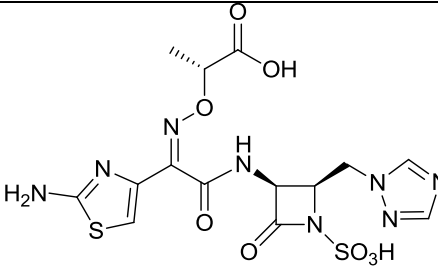
11	
13	
14	
15	
56	

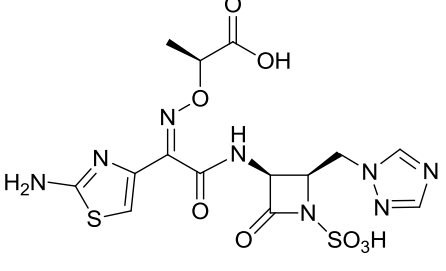
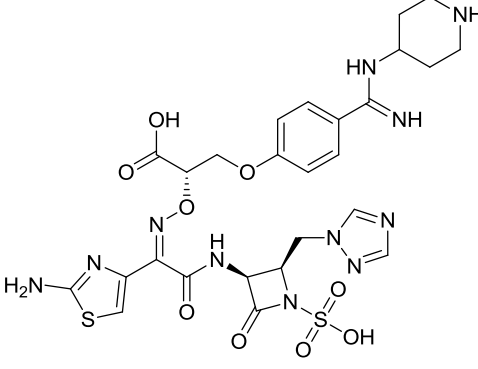
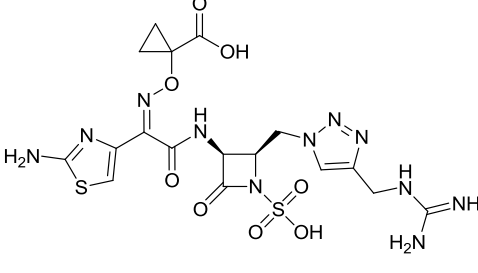
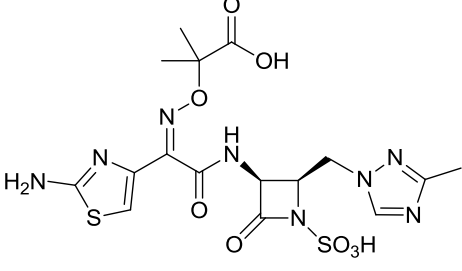
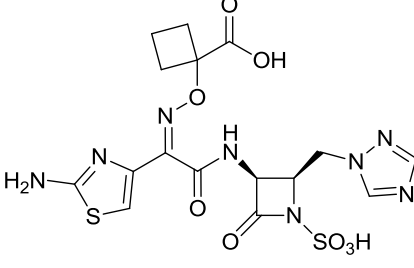
3	
16	
53	
6	
23	

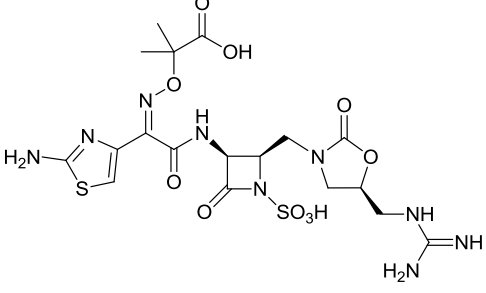
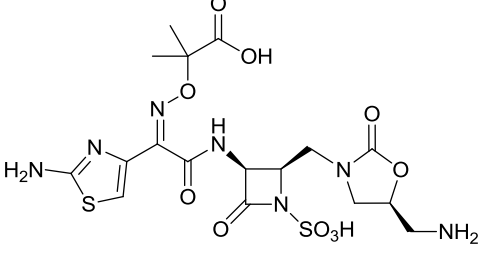
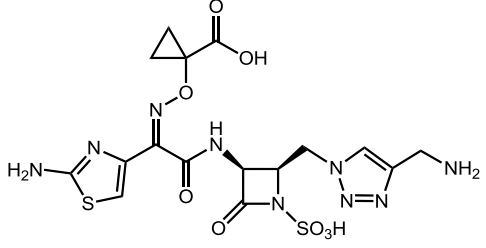
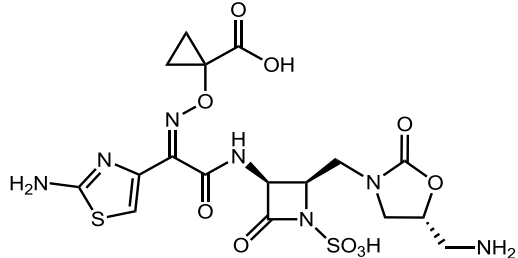
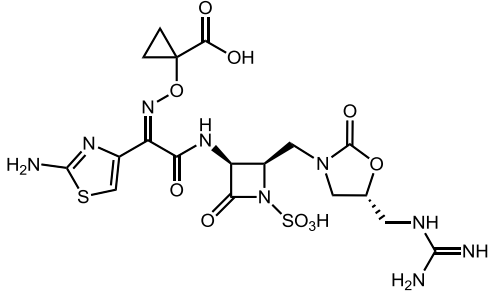
39	
38	
40	
18	
62	

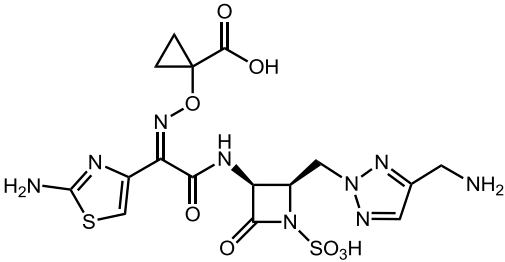
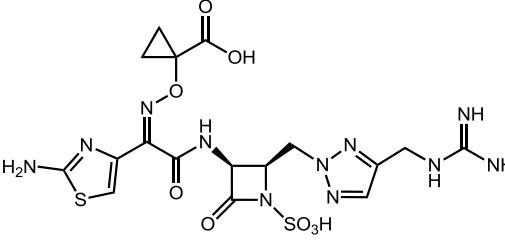
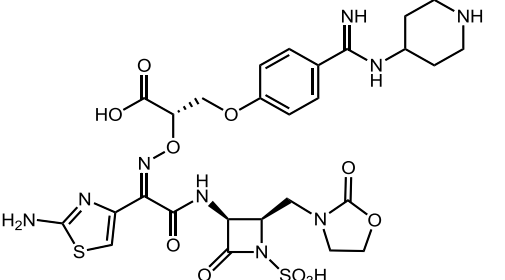
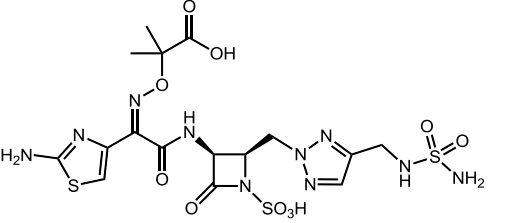
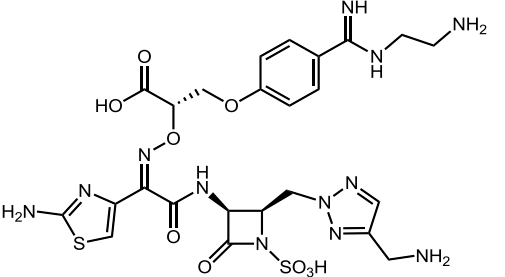
17	
9	
57	
21	
22	

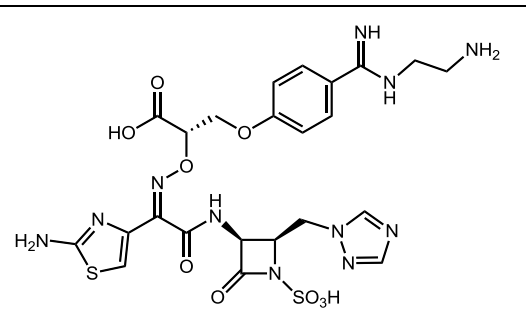
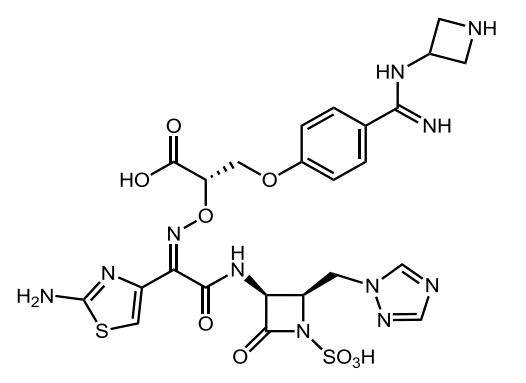
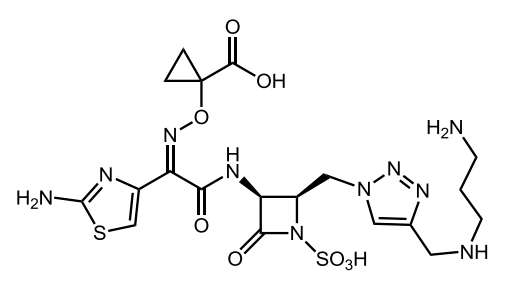
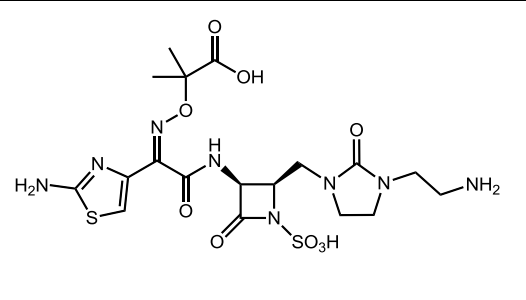
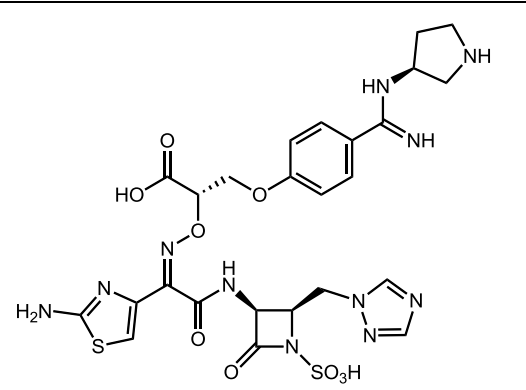
37	
36	
35	
24	
63	

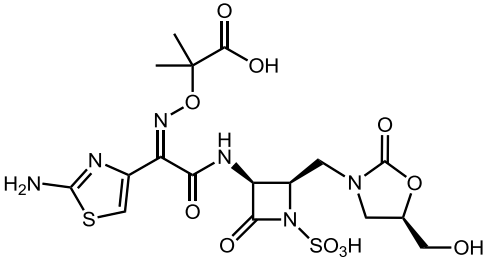
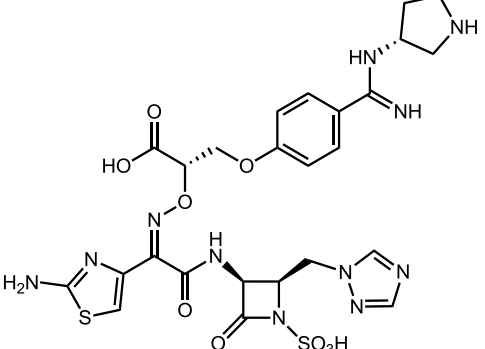
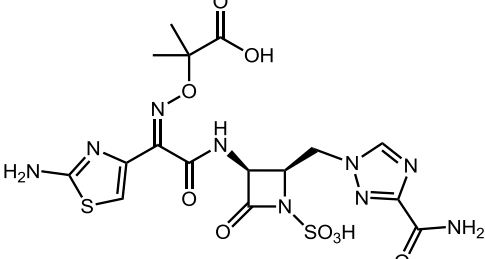
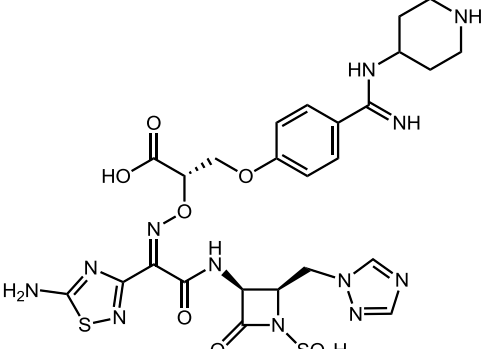
61	
34	
33	
45	
30	

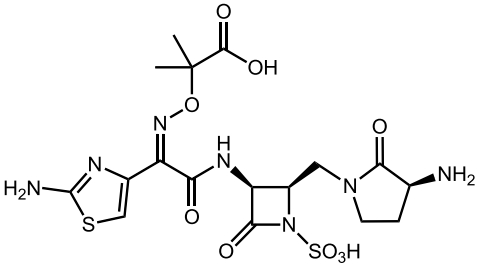
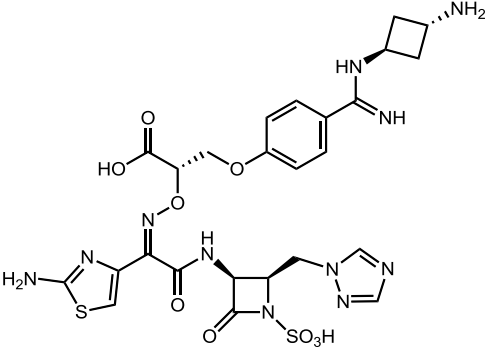
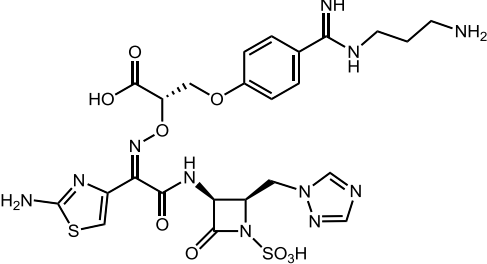
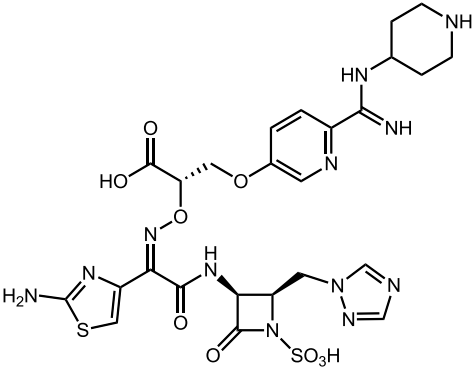
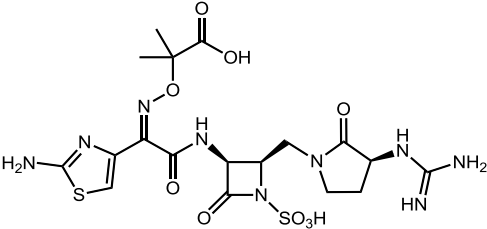
29	
31	
28	
60	
32	

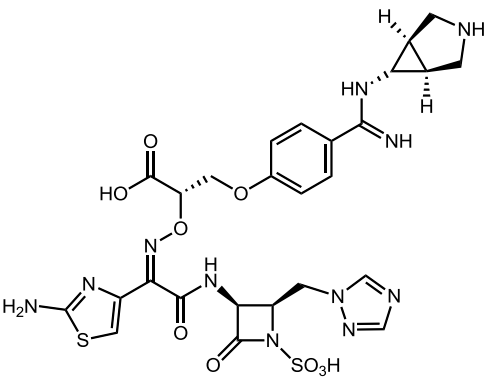
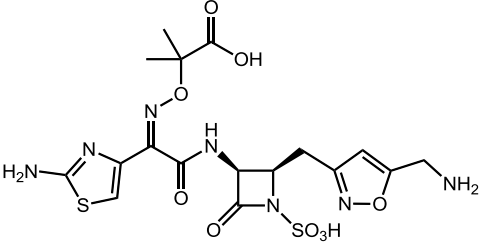
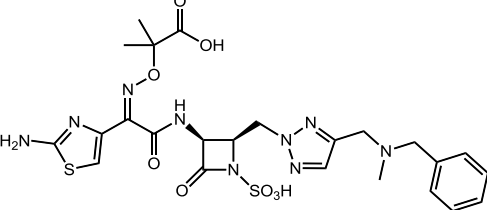
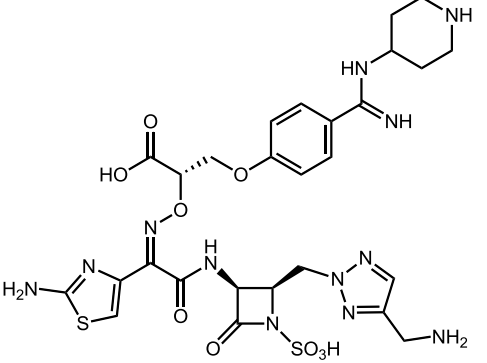
59	
58	
27	
25	
26	

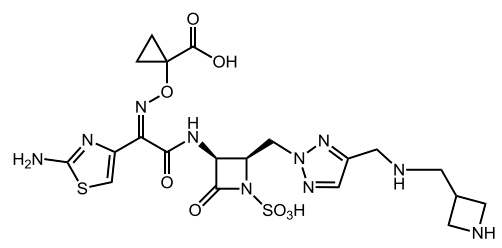
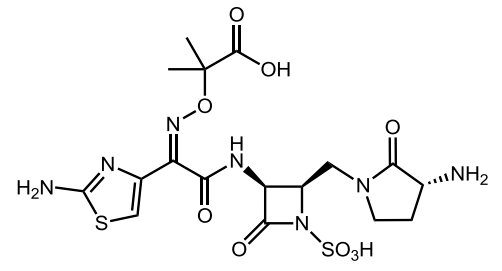
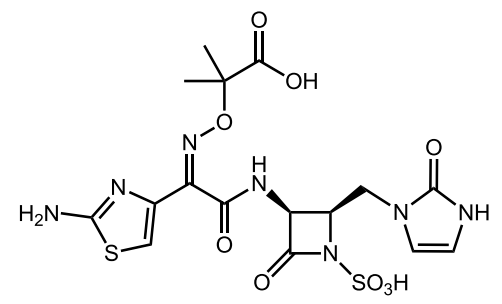
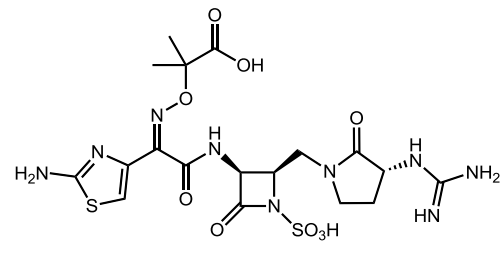
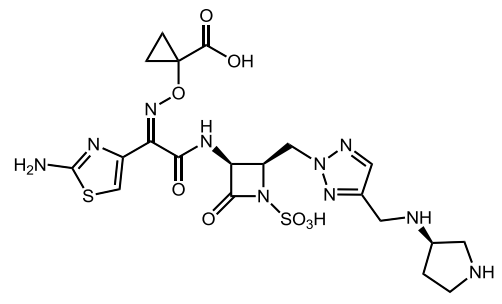
19	
20	
64	
65	
66	

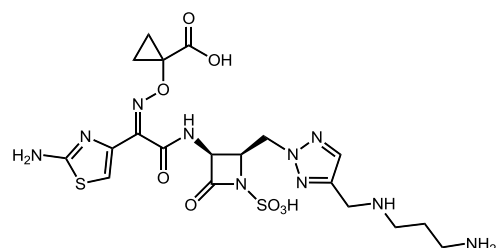
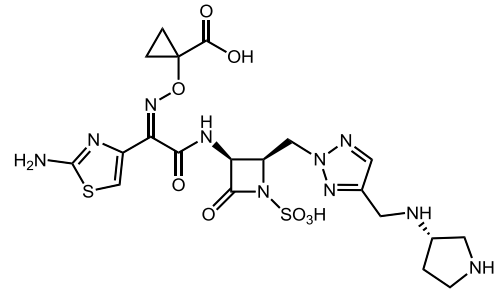
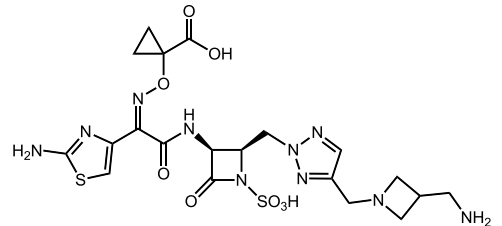
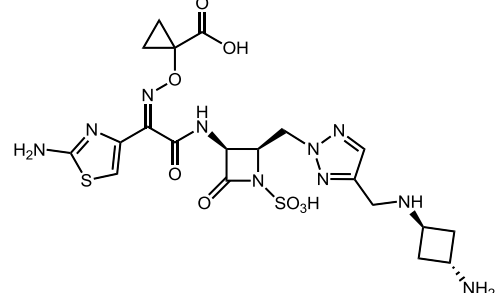
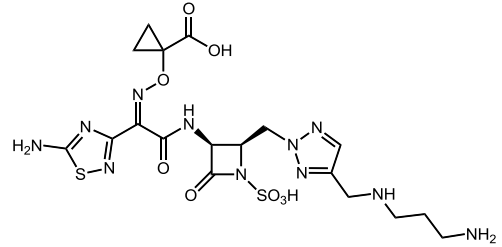
67	
68	
69	
70	
71	

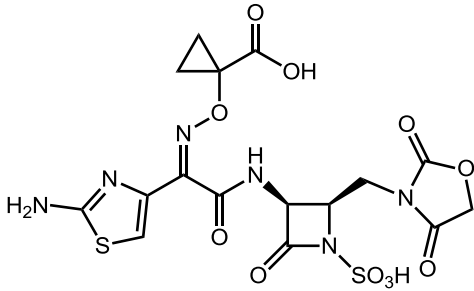
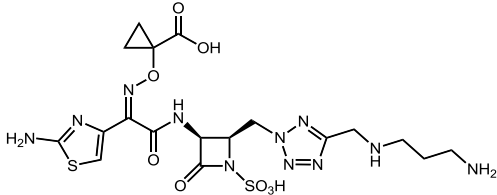
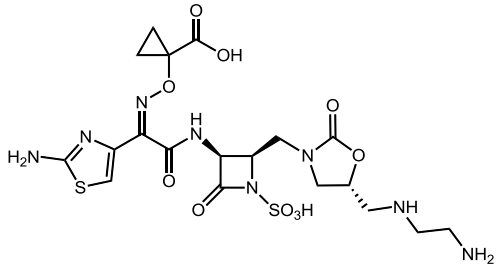
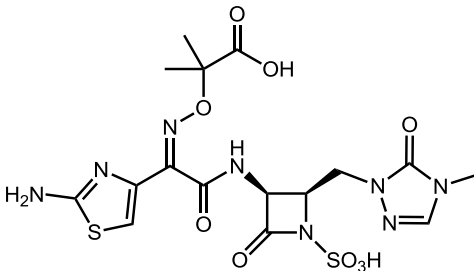
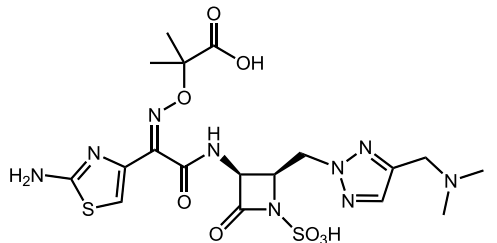
72	
73	
74	
75	

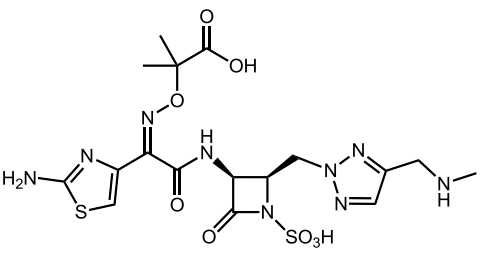
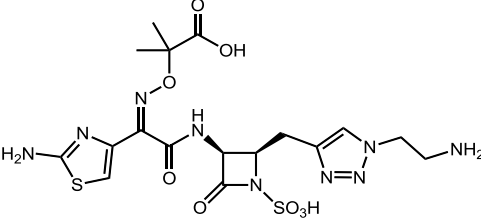
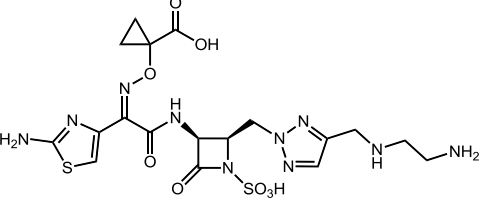
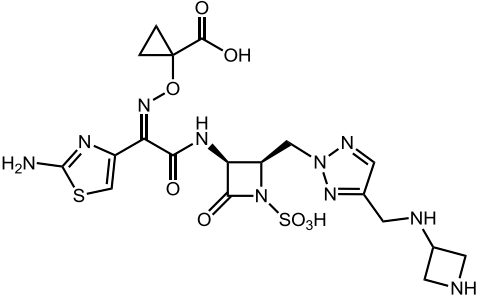
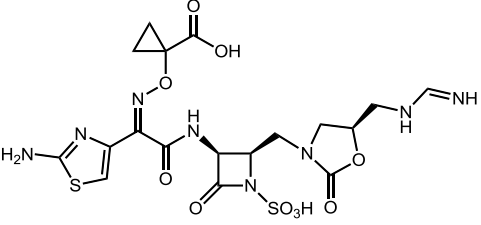
76	
77	
78	
79	
80	

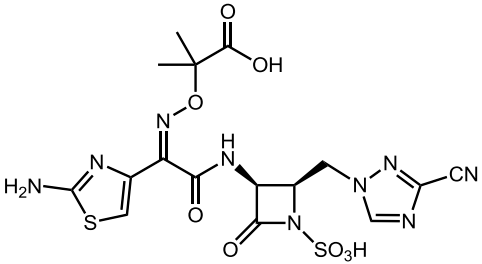
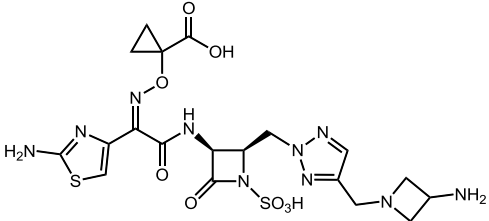
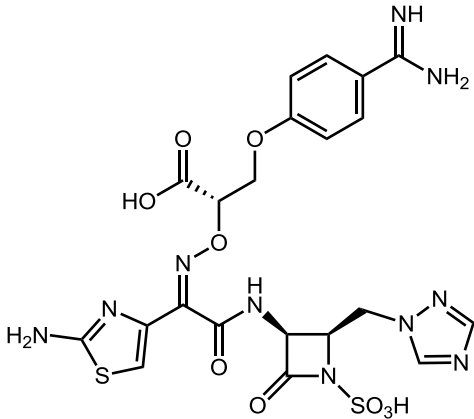
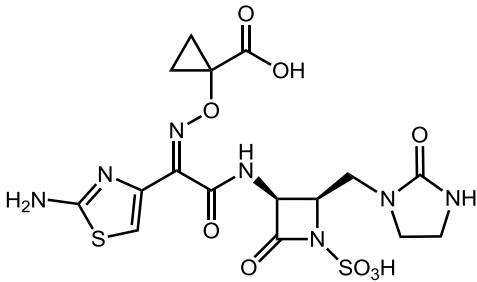
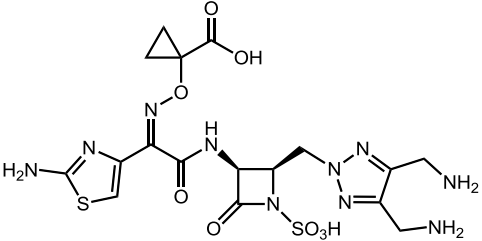
81	
82	
83	
84	

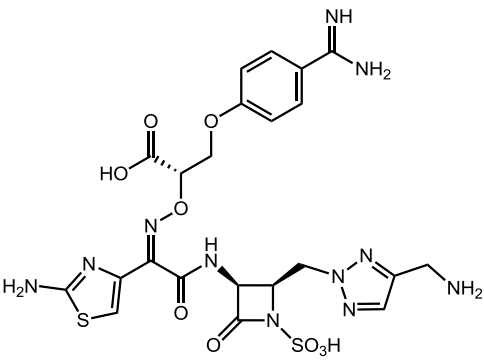
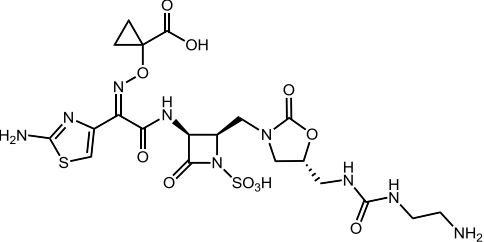
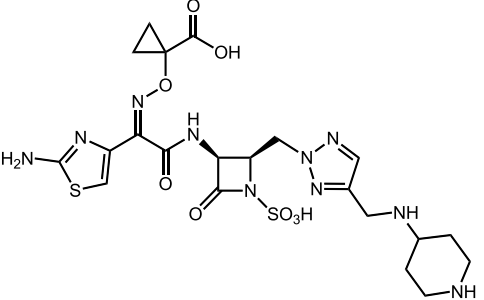
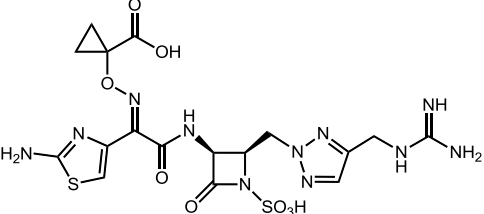
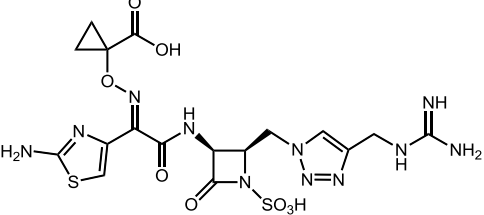
85	
86	
87	
88	
89	

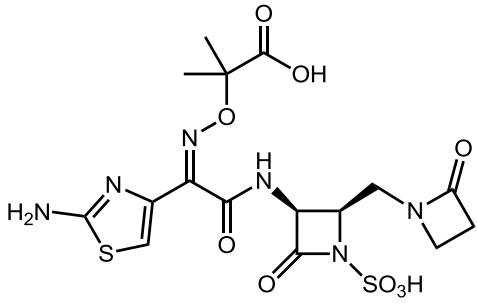
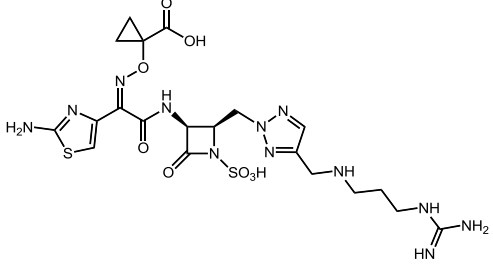
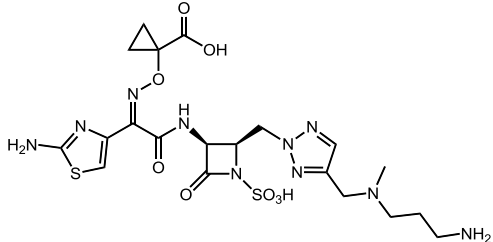
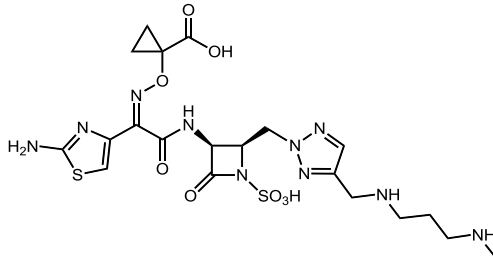
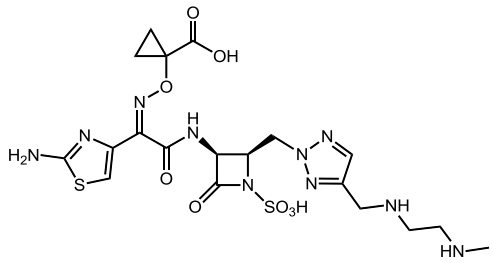
90	
91	
92	
93	
94	

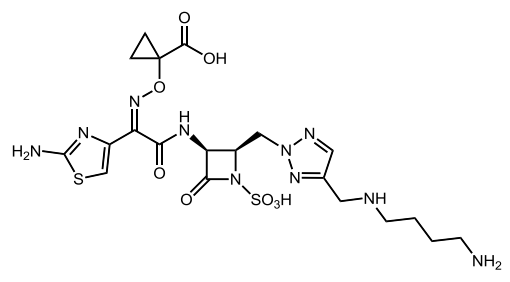
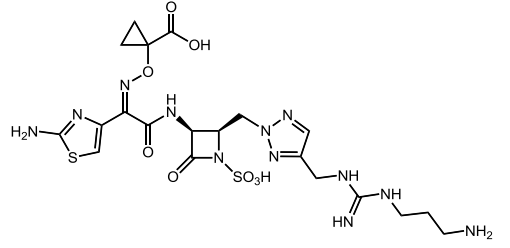
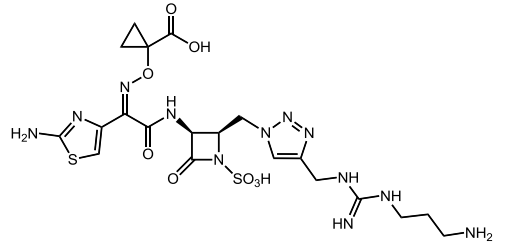
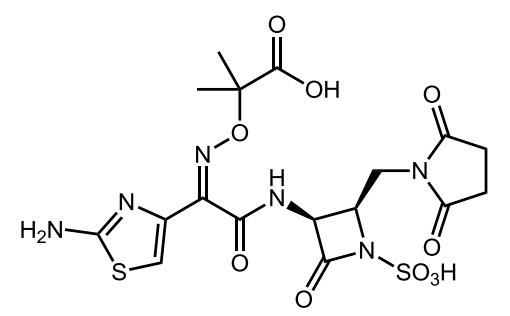
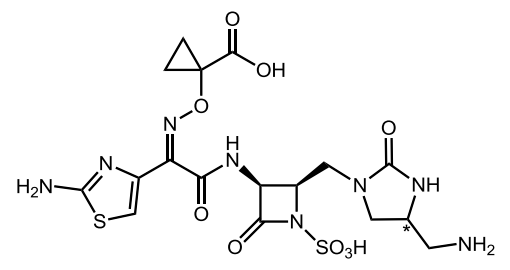
95	
96	
97	
98	
99	

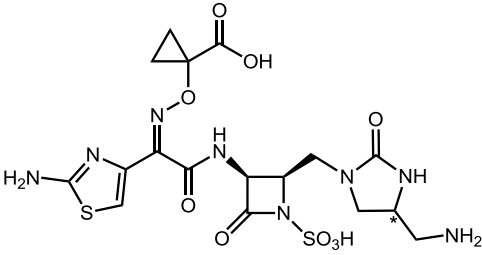
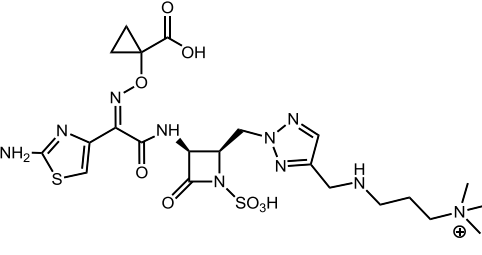
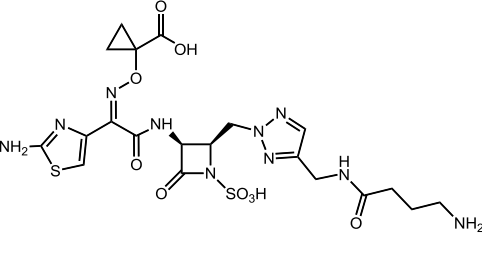
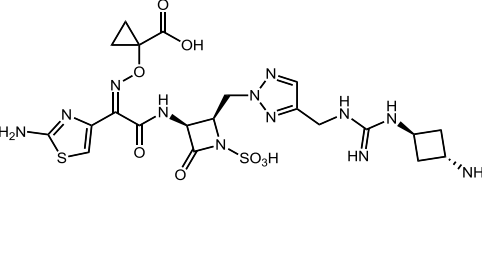
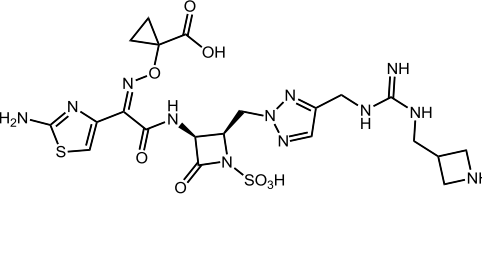
100	
101	
102	
103	
104	

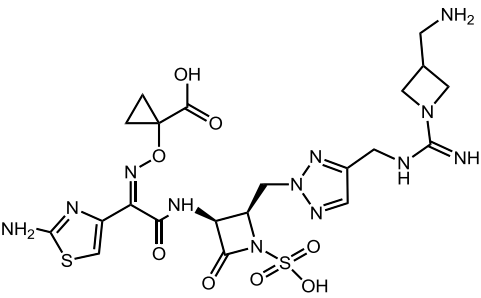
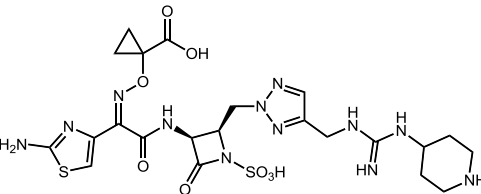
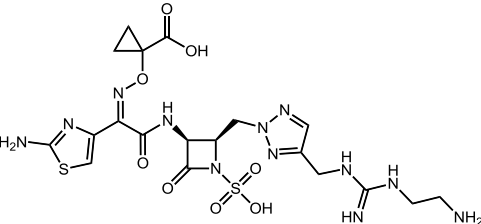
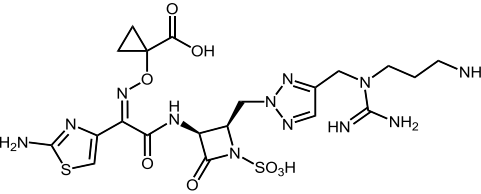
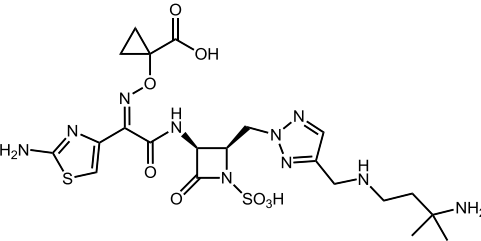
105	
106	
107	
108	
109	

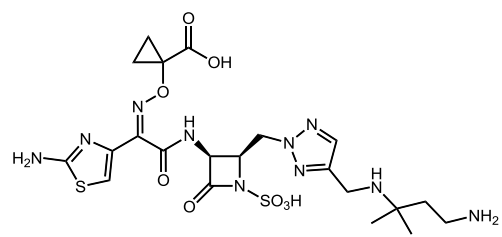
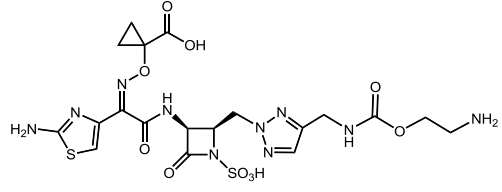
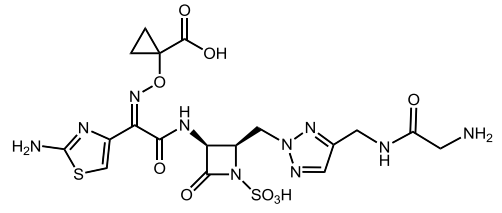
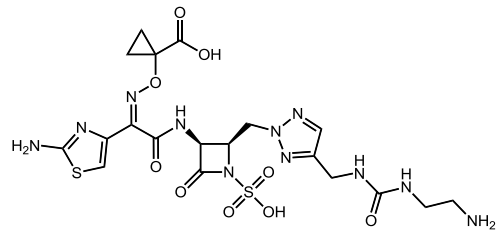
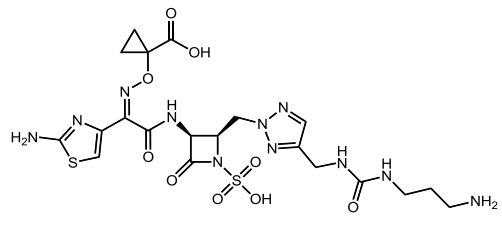
110	
111	
112	
20	
28	

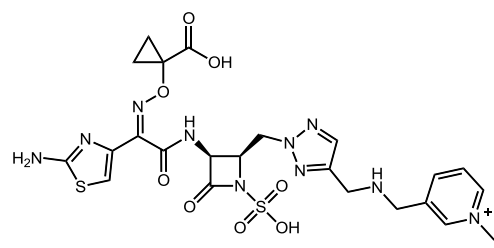
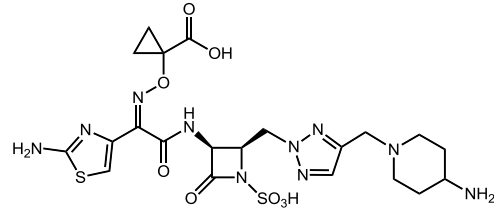
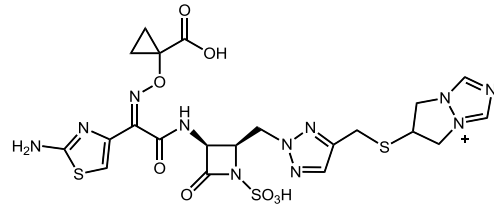
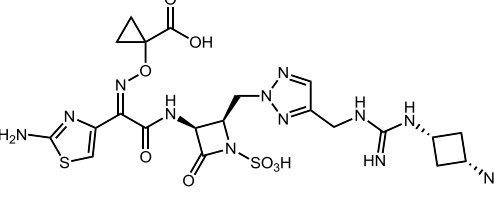
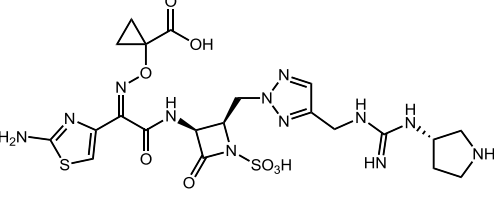
113	
114	
115	
116	
117	

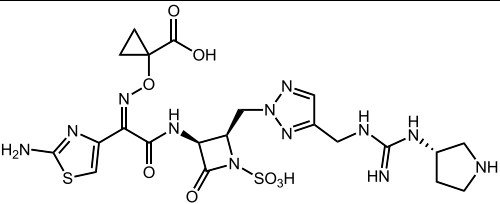
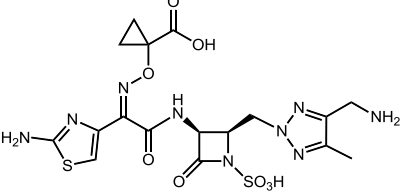
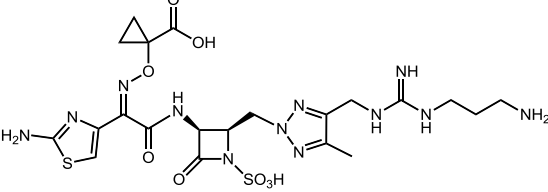
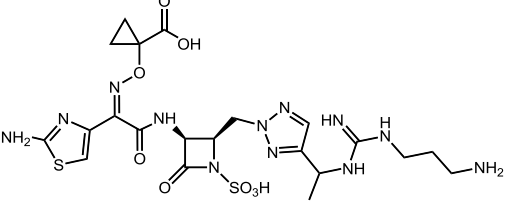
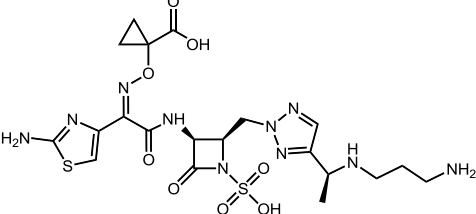
118	
119	
120	
121	
122	

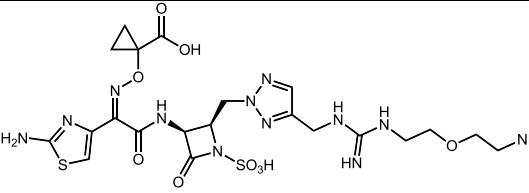
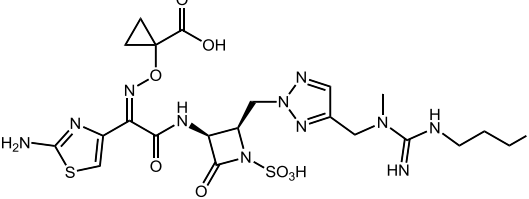
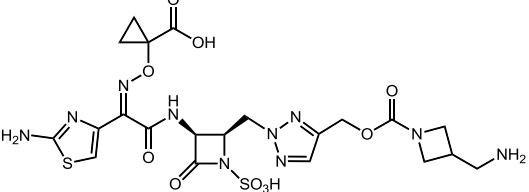
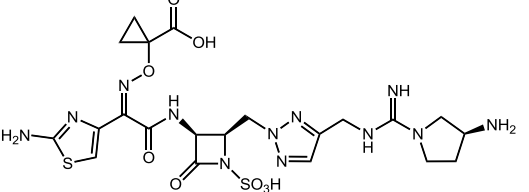
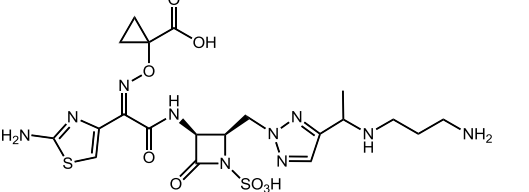
122	
123	
124	
125	
126	

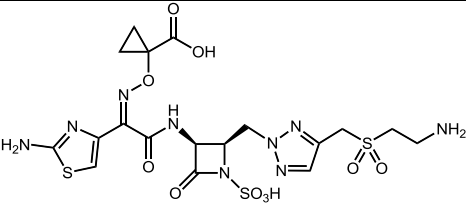
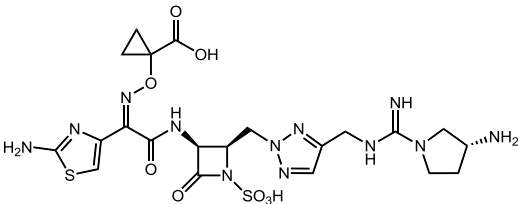
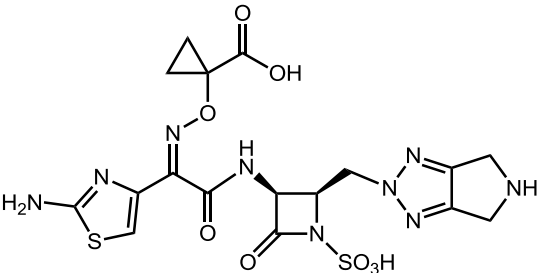
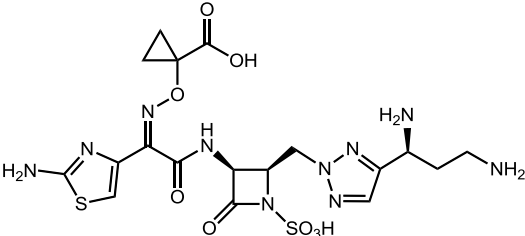
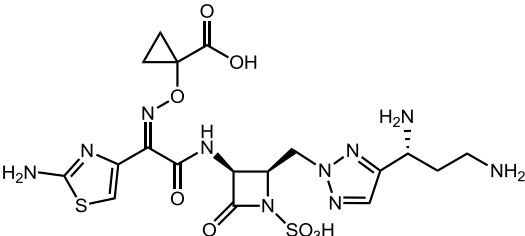
127	
128	
129	
130	
131	

132	
133	
134	
135	
136	

137	
138	
139	
140	
141	

142	
143	
144	
145	
146	

147	
148	
149	
150	
151	

152	
153	
154	
155	
156	

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
15. Una combinación farmacéutica, que comprende un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1-13 y un segundo agente terapéutico.
