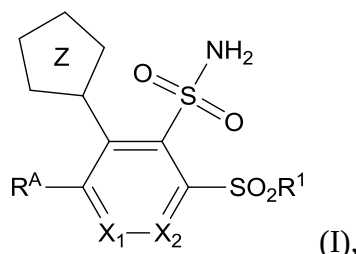


## CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

## (Examen de Forma)

1. Un compuesto de Fórmula I



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que:

$X^1$  es N o CH;

$X^2$  es N o CH;

Z es tetrazolilo, en la que Z está unido a través de un enlace carbono a carbono al anillo núcleo de seis miembros que tiene  $X_1$  y  $X_2$ ;

$R^A$  es  $-(CH_2)_n$ -AryA1,  $-(CH_2)_n$ -HetA1,  $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo  $C_4$ - $C_6$  o  $-(CH_2)_n$ -cicloalquenilo  $C_4$ - $C_6$ , donde dicho  $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo  $C_4$ - $C_6$  y  $-(CH_2)_n$ -cicloalquenilo  $C_4$ - $C_6$  están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre  $-NH_2$ ,  $-OH$ ,  $-F$  y  $-NR^aC(O)$ alquilo  $C_1$ - $C_6$  opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre  $-F$ ,  $-CF_3$ ,  $-NR^aR^b$  y  $-OR^a$ ;

$R^1$  es

1)  $-NH_2$ ;

2)  $-NR^a$ -alquilo  $C_1$ - $C_6$  opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre:  $-F$ ,  $-CF_3$ , alquilo  $C_1$ - $C_6$ ,  $-CH(NH_2)C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-(CH_2)_{1-2}NH_2$ ,  $-NR^a(CH_2)_{2-3}NH_2$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-N^+R^aR^bCH_3$ ,  $-NHCH_2CH_2OCH_3$ ,  $-OR^a$  y  $-O(CH_2)_{2-3}NH_2$ ;

3)  $-NR^aC(O)$ alquilo  $C_1$ - $C_6$  opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre:  $-F$ ,  $-CF_3$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-N^+R^aR^bCH_3$ ,  $-NHCH_2CH_2OCH_3$ ,  $-OR^a$  y  $-O(CH_2)_{2-3}NH_2$ ;

4)  $-NR^a(CH_2)_n$ -cicloalquilo  $C_3$ - $C_6$ , donde el cicloalquilo  $C_3$ - $C_6$  está

opcionalmente sustituido con  $-\text{CH}_2\text{OH}$  o  $-\text{NH}_2$ ;

5) un heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros unido a nitrógeno con 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados independientemente entre N, O y S, o un heterocicloalquilo bicíclico de 6 a 10 miembros unido a nitrógeno con 0, 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados entre N, O y S donde el anillo bicíclico puede estar puenteado, fusionado o ser espirocíclico, donde el heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros y el heterocicloalquilo bicíclico de 6 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente entre:  $-\text{F}$ ,  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ , oxo,  $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$  y alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  y donde un átomo de azufre del anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos oxo;

6)  $-\text{NR}^a\text{-(alquil C}_1\text{-C}_3)_n\text{-AryB1}$ , donde el alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$  está opcionalmente sustituido con  $-\text{NH}_2$ ; y

7)  $-\text{NR}^a\text{-(alquil C}_1\text{-C}_3)_n\text{-HetB1}$ ;

AryA1 es un sistema de anillo aromático seleccionado entre:

1) un anillo monocíclico de 5 a 6 miembros con 0, 1, 2 o 3 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente entre N, O y S, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

- halógeno,
- $-\text{alquilo C}_1\text{-C}_6$ ,
- $-\text{CN}$ ,
- $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,
- $-\text{C(O)NR}^a\text{R}^b$ ,
- $-\text{C(O)NH(CH}_2)_{2-4}\text{NH}_2$  opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre  $-\text{NR}^a\text{R}^b$  y  $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^a$ ,
- $-\text{C(O)OR}^a$ ,
- $-(\text{CH}_2)_p\text{NHR}^a$  opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre  $-\text{NR}^a\text{R}^b$  o  $-\text{OR}^a$ ,
- $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^a\text{C(=NH)NH}_2$ ,
- $-\text{NR}^a\text{C(O)alquilo C}_1\text{-C}_6$  opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre  $-\text{NR}^a\text{R}^b$  o  $-\text{OR}^a$ ,

- k)  $-\text{NR}^a\text{SO}_2$ -alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ,
  - l)  $-\text{NR}^a\text{SO}_2$ -ciclopropilo,
  - m)  $-\text{OR}^a$ ,
  - n) oxo,
  - o) -Salquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre  $-\text{NR}^a\text{R}^b$  o  $-\text{OR}^a$ ;
  - p)  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ,
  - q)  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,
  - r)  $-\text{SO}_2\text{NH}$ -ciclopropilo,
  - s) -AryA2,
  - t)  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{AryA2}$ ,
  - u)  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{HetA2}$  y
  - v) -HetA2, y
- 2) un anillo bicíclico de 8 a 10 miembros con 1, 2, 3 o 4 heteroátomos del anillo seleccionados entre N, O y S, donde un átomo de S tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes oxo y un átomo de N está opcionalmente en forma de un N-óxido, y donde el anillo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre
- a) halógeno;
  - b) alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{F}$  y  $-\text{OR}^a$ ;
  - c)  $-(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$ ;
  - d)  $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ;
  - e)  $-\text{CN}$ ;
  - f)  $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ ;
  - g)  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ;
  - h)  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ;
  - i)  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -alquilo  $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ - $\text{NH}_2$ ,
  - j)  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ;
  - k)  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ ;
  - l)  $-\text{NHCH}_2\text{SO}_3\text{H}$ ;

- m)  $-(CH_2)_nNHC(=NH)NH_2$ ;
- n)  $-NHC(O)alquilo\ C_1-C_6$ ;
- o)  $-NHC(O)NH_2$ ;
- p)  $-NHC(O)OR^a$ ;
- q)  $-NHSO_2CH_3$ ;
- r)  $-OR^a$ ;
- s) oxo;
- t)  $-SO_2R^a$ ,
- u)  $-CH_2-fenil-OCH_3$ ; y
- v)  $-HetA2$ ;

HetA1 es dihidrotiopiraniilo o tetrahidropiraniilo;

AryA2 es un anillo monocíclico, aromático, de 5 a 6 miembros, con 1, 2 o 3 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente entre N, N en forma de una sal cuaternaria, y S, o 4 átomos de N del anillo, opcionalmente sustituido con  $-CH_2OH$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-C(O)Oalquilo\ C_1-C_6$  y  $-(CH_2)_pNHR^a$  opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre  $-NR^aR^b$  y  $-OR^a$ ;

HetA2 es un anillo monocíclico, saturado, de 4 a 6 miembros, con 1 o 2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente entre N, O y S, donde el S está opcionalmente sustituido con dos grupos oxo, y donde el anillo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-CN$ ,  $-OH$  y oxo;

AryB1 es un anillo aromático seleccionado entre:

- 1) un anillo aromático, monocíclico, de 5 a 6 miembros, con 0, 1, 2 o 3 átomos de N en el anillo, opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre  $-CF_3$ , alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-(CH_2)_nNH_2$  y  $-OCH_3$ ; o
- 2) un anillo bicíclico de 9 miembros con 2 átomos de N en el anillo;

HetB1 es un anillo saturado seleccionado entre:

- 1) un anillo monocíclico, saturado, de 4 a 6 miembros, con 1 o 2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente entre N, O y S, donde un átomo de N en el anillo está opcionalmente en forma de una amina cuaternaria, donde el S está sustituido con dos grupos oxo, y donde el anillo está opcionalmente sustituido con 1

o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre  $-F$ , alquilo  $C_1-C_6$ , hidroxialquilo  $C_1-C_6$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-(CH_2)_kNR^aR^b$ ,  $-OR^a$  y oxo; o

2) un anillo bicíclico, de 6 a 10 miembros, con 1 o 2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente entre N y O, opcionalmente sustituido con  $-OH$  o  $-NH_2$ , donde el anillo bicíclico está enlazado o fusionado;

$R^a$  y  $R^b$  son independientemente H o alquilo  $C_1-C_6$ ;

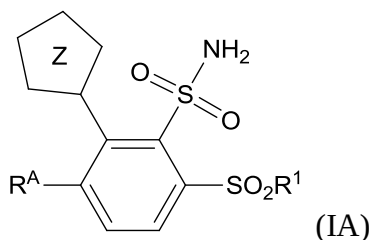
k es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada n es independientemente 0 o 1; y

cada p es independientemente 0, 1, 2 o 3.

2. El compuesto de la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $X^1$  y  $X^2$  son CH.

3. El compuesto de la Reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la Fórmula IA



en la que:

$R^A$  es AryA1, cicloalquilo  $C_4-C_6$  o cicloalquenilo  $C_4-C_6$ , donde dichos cicloalquilo  $C_4-C_6$  y cicloalquenilo  $C_4-C_6$  están opcionalmente sustituidos con  $-NH_2$  o  $NHC(O)(CH_2)_{1-3}NH_2$ ;

AryA1 es un sistema de anillo aromático seleccionado entre:

1) un anillo monocíclico de 5 a 6 miembros con 0, 1 o 2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente entre N y S, opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

- a) F,
- b)  $-alquilo\ C_1-C_6$ ,
- c)  $-CN$ ,

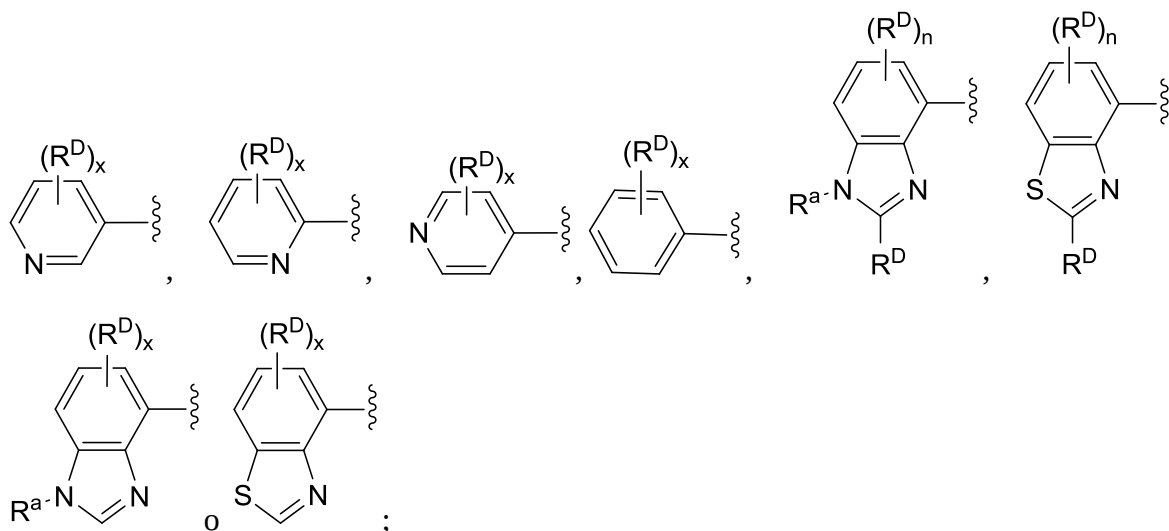
- d)  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,
- e)  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,
- f)  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NH}_2$ ,
- g)  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,
- h)  $-(\text{CH}_2)_n\text{NHR}^a$ ,
- i)  $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ;
- j)  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ;
- k)  $-\text{NR}^a\text{SO}_2$ -alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ,
- l)  $-\text{NHSO}_2$ -ciclopropilo,
- m)  $-\text{OR}^a$ ,
- n)  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,
- o)  $-\text{Salquilo}$   $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ,
- p)  $-\text{SO}_2\text{NH}$ -ciclopropilo,
- q)  $-\text{AryA2}$ ,
- r)  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{AryA2}$ ,
- s)  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{HetA2}$  y
- t)  $-\text{HetA2}$ , y

2) un anillo bicíclico, de 8 a 10 miembros, con 1, 2, 3 o 4 heteroátomos del anillo seleccionados entre N, O y S, donde un átomo de S está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes oxo y un átomo de N está opcionalmente en forma de un N-óxido, y donde el anillo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{OR}^a$ , oxo,  $-\text{CH}_2$ -fenil- $\text{OCH}_3$  y  $-\text{HetA2}$ ; y

todas las demás variables son como se han definido en la Reivindicación 1.

4. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $\text{R}^A$  es AryA1.

5. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^A$  es:



donde:

⋯ indica el punto de unión con el resto del compuesto, y

$R^D$  es F, -alquilo  $C_1-C_6$ , -CONH-alquilo  $C_2-C_4-NH_2$ , -NHR<sup>a</sup> o  $-(CH_2)_xNHR^a$ ,

cada x es independientemente 0, 1 o 2, y

n es 0 o 1.

6. El compuesto de la Reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que AryA1 es 1) piridilo opcionalmente sustituido con  $-NH_2$ , 2) benzoimidazolilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F,  $-CH_3$  y  $-(CH_2)_nNH_2$ ; o 3) benzotiazolilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre  $-CH_3$  y  $-(CH_2)_nNH_2$ .

7. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^1$  es:

1)  $-NH_2$ ;

2)  $-NR^a$ -alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre  $-F$ ,  $-CF_3$ , alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-CH(NH_2)C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-(CH_2)_{1-2}NH_2$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-N^+R^aR^bCH_3$ ,

$-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{NR}^a(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NH}_2$ , y  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NH}_2$ ;

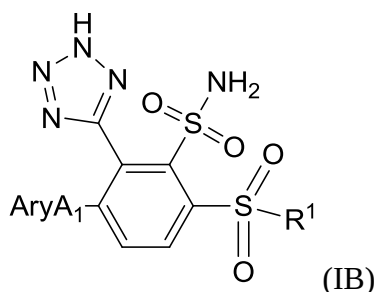
3)  $-\text{NR}^a(\text{CH}_2)_n$ -cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_6$ , donde el cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_6$  está opcionalmente sustituido con  $-\text{CH}_2\text{OH}$  o  $-\text{NH}_2$ ;

4)  $-\text{NR}^a$ -(alquil  $\text{C}_1\text{-C}_3$ ) $_n$ -AryB1, donde el alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$  está opcionalmente sustituido con  $-\text{NH}_2$ ; y

5)  $-\text{NR}^a$ -(alquil  $\text{C}_1\text{-C}_3$ ) $_n$ -HetB1.

8. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $\text{R}^1$  es:  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH-HetB1}$  o  $-\text{NH-alquil C}_2\text{-C}_3\text{-NH}_2$ , opcionalmente sustituido con  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{OH}$  o  $-\text{NH}_2$ .

9. El compuesto de la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la Fórmula IB:



en la que:

AryA1 es un sistema de anillo aromático seleccionado entre:

1) un anillo monocíclico de 5 a 6 miembros con 0 o 1 átomo de N en el anillo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $-\text{CONH-alquil C}_{2-4}\text{-NH}_2$  o  $-\text{NHR}^a$ ; o

2) un anillo bicíclico de 9 miembros con 2 heteroátomos del anillo seleccionados entre N y S, donde el anillo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  y  $-(\text{CH}_2)_x\text{NR}^a\text{R}^b$ ;

$\text{R}^1$  es

1)  $-\text{NH}_2$ ;

2)  $-\text{NR}^a$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes F y

opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ;  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ;  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ;  $-\text{NR}^a(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NH}_2$ ,  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{N}^+\text{R}^a\text{R}^b\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OR}^a$  y  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NH}_2$ ;

3)  $-\text{NR}^a(\text{CH}_2)_n$ -cicloalquilo  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ , donde el cicloalquilo  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$  está opcionalmente sustituido con  $-\text{CH}_2\text{OH}$  o  $-\text{NH}_2$ ;

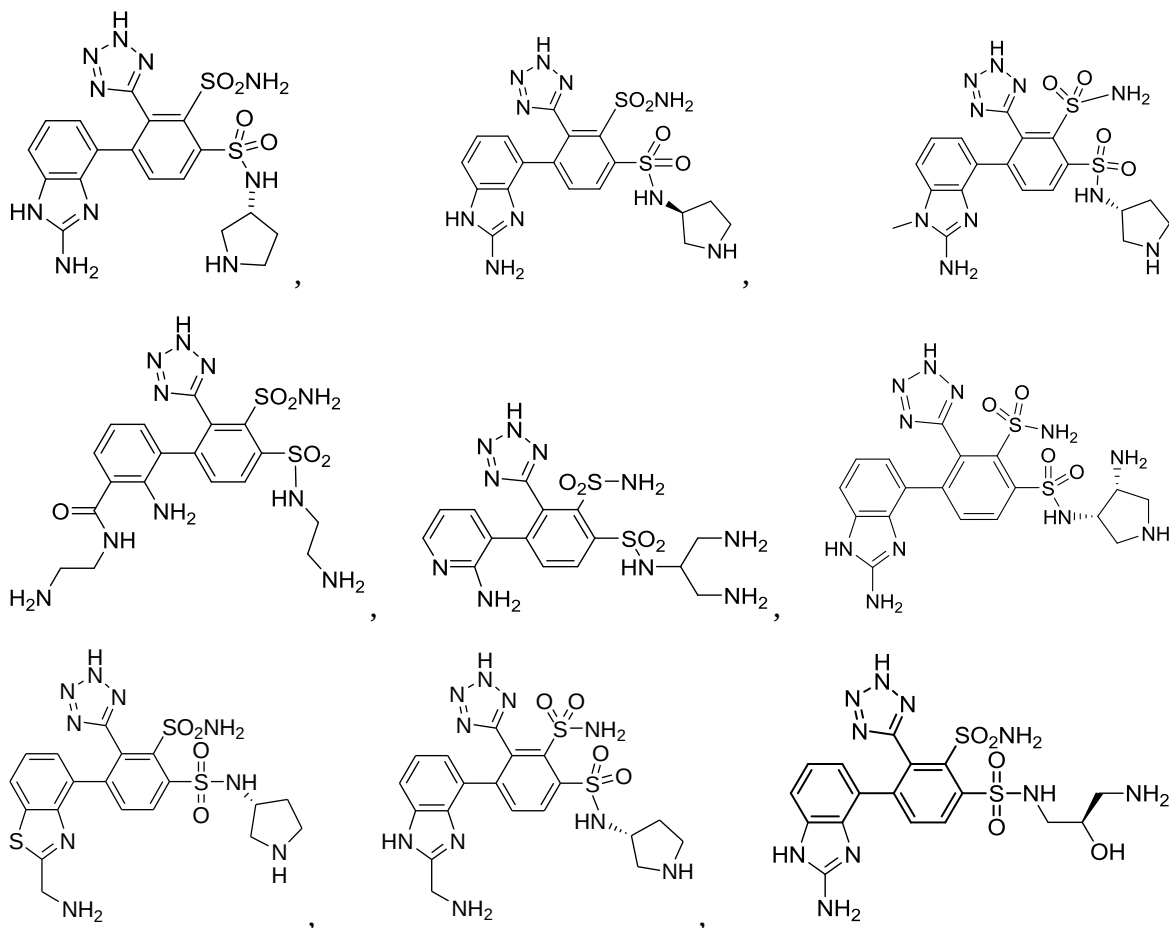
4)  $-\text{NR}^a$ -(alquil  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ ) $_n$ -AryB1; y

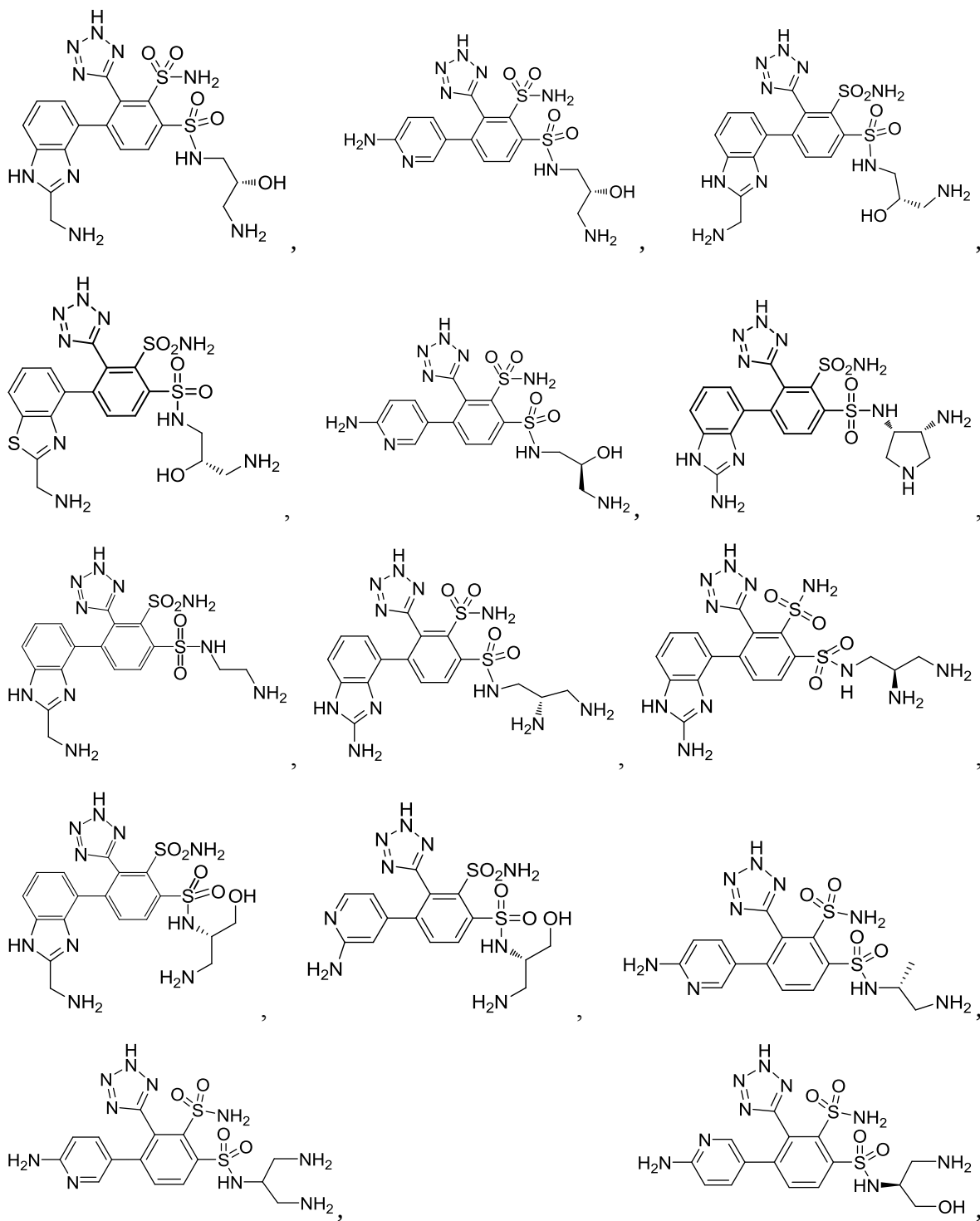
5)  $-\text{NR}^a$ -(alquil  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ ) $_n$ -HetB1;

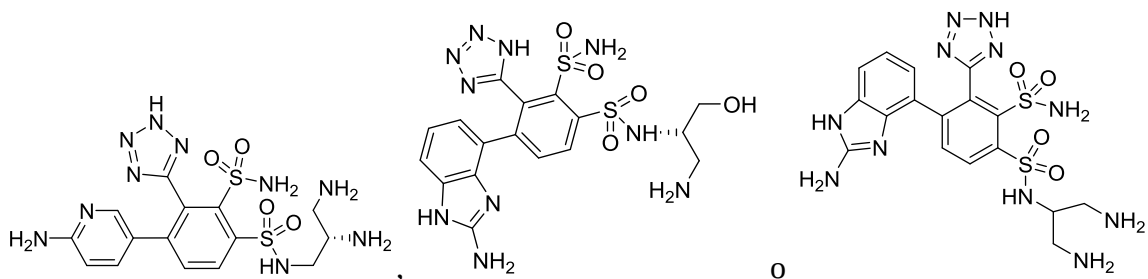
$\text{R}^a$  y  $\text{R}^b$  son H o  $-\text{CH}_3$ ; y

x es 0, 1 o 2.

10. Un compuesto de la Reivindicación 1 que tiene la estructura







o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 11, que comprende adicionalmente una cantidad eficaz de un antibiótico betalactámico.

13. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 11 o 12, que comprende adicionalmente una cantidad eficaz de uno o más compuestos inhibidores de beta-lactamasa.

14. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 13, comprendiendo la composición un compuesto inhibidor de beta-lactamasa seleccionado entre el grupo que consiste en: relebactam, avibactam, vaborbactam, tazobactam, sulbactam y ácido clavulánico.

15. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 14, en la que el compuesto inhibidor de beta-lactamasa es tazobactam y el antibiótico betalactámico es ceftolozano.

16. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 14, en la que el compuesto inhibidor de beta-lactamasa es relebactam.

17. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 13 a 15, en la que el antibiótico betalactámico se selecciona entre el grupo que consiste en imipenem, ertapenem, meropenem, doripenem, biapenem, panipenem, ticarcilina, ampicilina, amoxicilina, carbenicilina, piperacilina, azlocilina, mezlocilina, ticarcilina, cefoperazona, cefotaxima, ceftriaxona, cefipima, ceftolozano y ceftazidima.
18. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 12 a 14 y 16 a 17, en la que el antibiótico betalactámico es imipenem.
19. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 18, que comprende adicionalmente cilastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
20. Un método para inhibir la beta-lactamasa en un sujeto que comprende administrar al sujeto (i) una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de la Reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente junto con un antibiótico betalactámico o (ii) una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 11 a 19.

\*\*\*\*\*