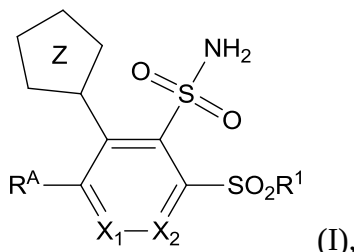


CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Examen de Fondo)

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) $-\text{NR}^{\text{a}}\text{SO}_2\text{-alquilo C}_1\text{-C}_6$,
 - l) $-\text{NR}^{\text{a}}\text{SO}_2\text{-ciclopropilo}$,
 - m) $-\text{OR}^{\text{a}}$,
 - n) oxo,
 - o) $-\text{S-alquilo C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre $-\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ o $-\text{OR}^{\text{a}}$;
 - p) $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$,
 - q) $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$,
 - r) $-\text{SO}_2\text{NH-ciclopropilo}$,
 - s) $-\text{AryA2}$,
 - t) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{\text{a}}\text{AryA2}$,
 - u) $-\text{C(O)NR}^{\text{a}}\text{HetA2}$ y
 - v) $-\text{HetA2}$, 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 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 $-\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$, $-\text{F}$ y $-\text{OR}^{\text{a}}$;
 - c) $-(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$;
 - d) $-\text{C(=NH)NH}_2$;
 - e) $-\text{CN}$;
 - f) $-\text{C(O)CF}_3$;
 - g) $-\text{C(O)NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$;
 - h) $-\text{C(O)NHCH}_2\text{C(O)OR}^{\text{a}}$;
 - i) $-\text{C(O)NH-alquilo C}_2\text{-C}_4\text{-NH}_2$,
 - j) $-\text{C(O)OR}^{\text{a}}$;
 - k) $-\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$;
 - 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 dihidrotiopiraniolo o tetrahidropiraniolo;

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 ;

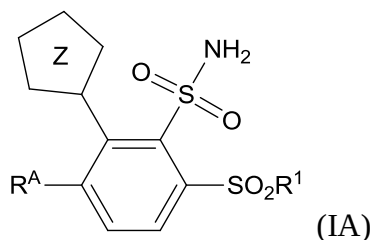
k es 0, 1, 2, 3 o 4;

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 $NHC(O)(CH_2)_1-3NH_2$;

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 C_1 - C_6 ,
- l) $-\text{NHSO}_2$ -ciclopropilo,
- m) $-\text{OR}^a$,
- n) $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$,
- o) $-\text{S}$ -alquilo C_1 - 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 C_1 - 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- 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 R^A es AryA1.

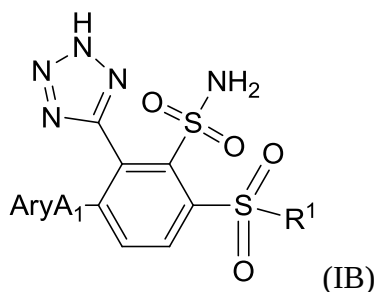
5. El compuesto de la Reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que AryA1 es 1) piridilo opcionalmente sustituido con $-\text{NH}_2$, 2) benzoimidazolilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, $-\text{CH}_3$ y $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$; o 3) benzotiazolilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre $-\text{CH}_3$ y $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$.

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

- 1) $-\text{NH}_2$;
- 2) $-\text{NR}^a$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NH}_2$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{N}^+\text{R}^a\text{R}^b\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NH}_2$, 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.

7. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que 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 $-\text{NH}_2$.

8. 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 C₁-C₆, –CONH–alquil C₂₋₄–NH₂ o –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 C₁-C₆ y –(CH₂)_xNR^aR^b;

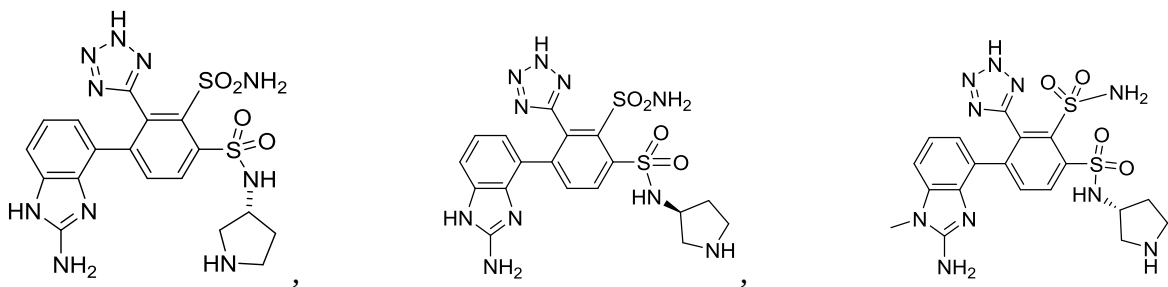
R¹ es

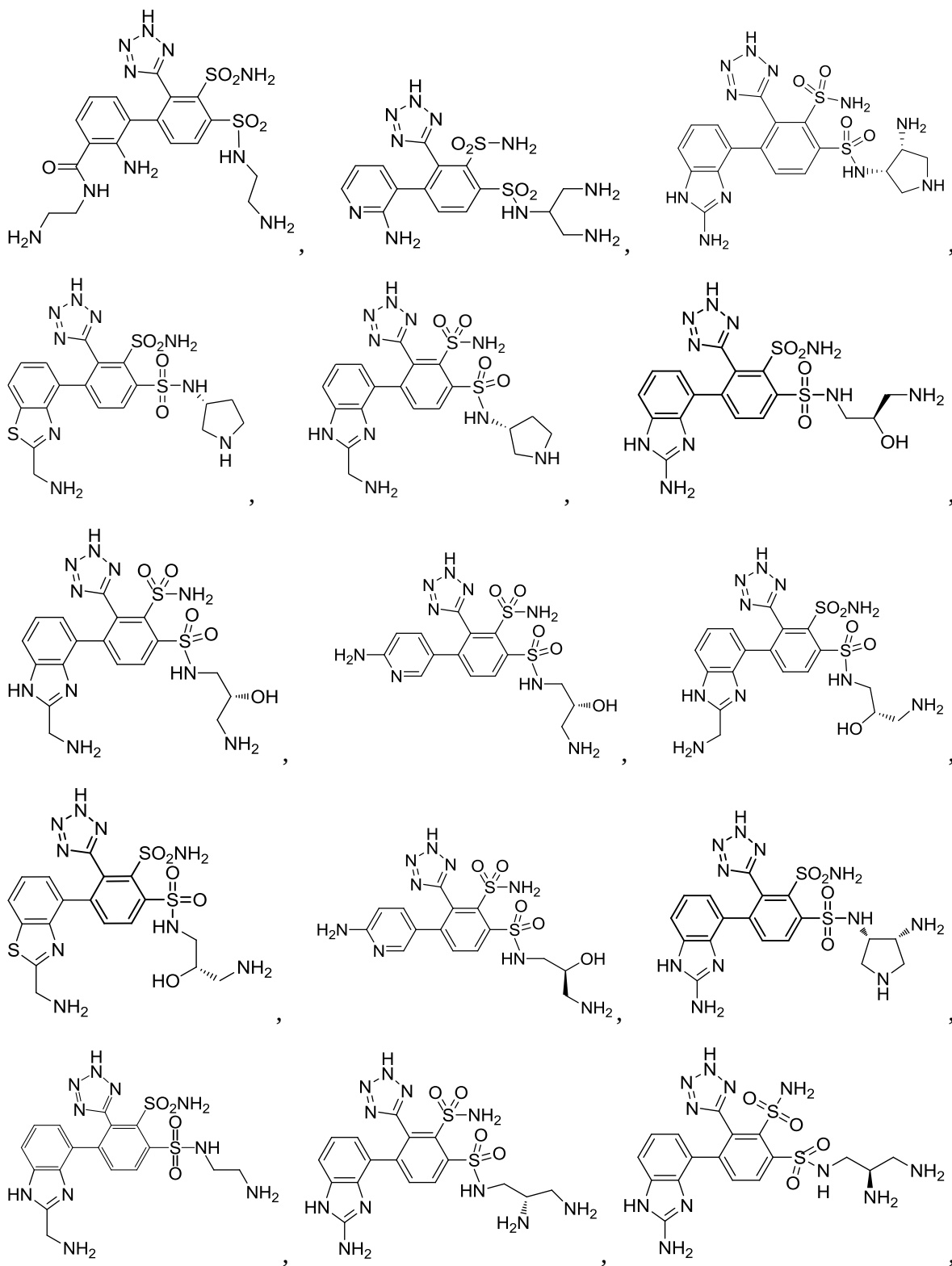
- 1) –NH₂;
- 2) –NR^a–alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes F y opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre –CF₃, –CH(NH₂)C(O)NH₂; –C(O)NR^aR^b; –C(O)OH; –NR^a(CH₂)₂₋₃NH₂, –NR^aR^b, –N⁺R^aR^bCH₃, –NHCH₂CH₂OCH₃, –OR^a y –O(CH₂)₂₋₃NH₂;
- 3) –NR^a(CH₂)_n–cicloalquilo C₃-C₆, donde el cicloalquilo C₃-C₆ está opcionalmente sustituido con –CH₂OH o –NH₂;
- 4) –NR^a–(alquil C₁-C₃)_n–AryB1; y
- 5) –NR^a–(alquil C₁-C₃)_n–HetB1;

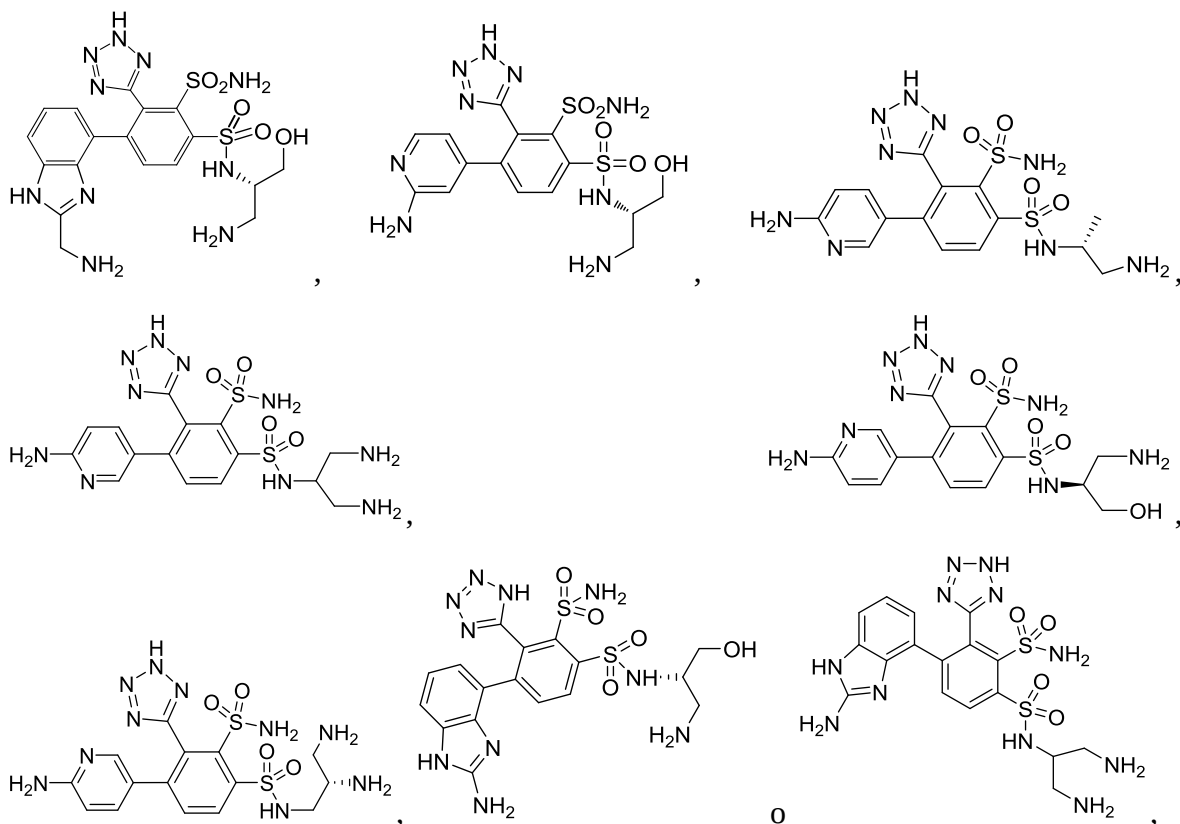
R^a y R^b son H o –CH₃; y

x es 0, 1 o 2.

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



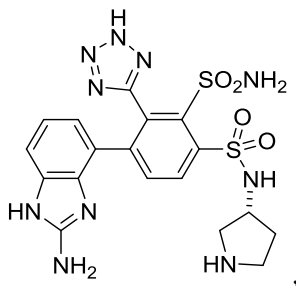




o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

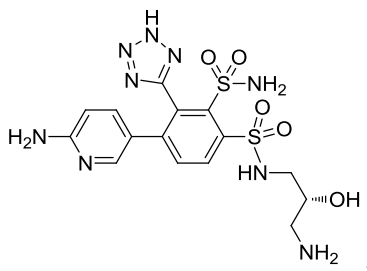
10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. El compuesto de la Reivindicación 1, que tiene la estructura



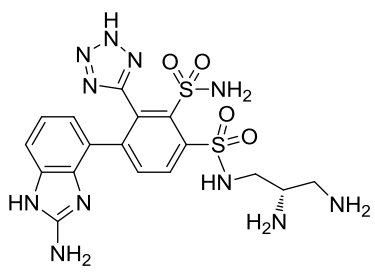
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de la Reivindicación 1, que tiene la estructura



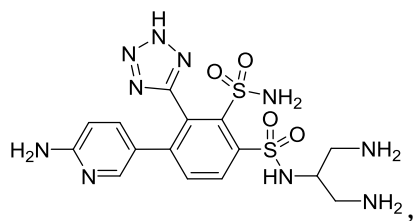
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de la Reivindicación 1, que tiene la estructura



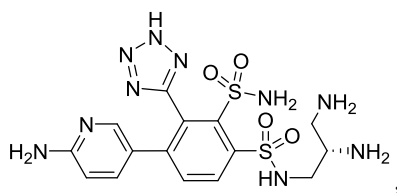
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de la Reivindicación 1, que tiene la estructura



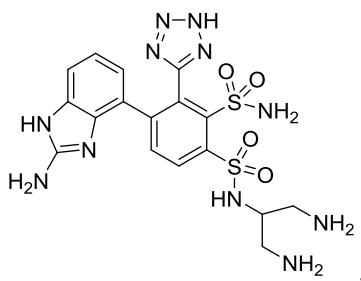
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El compuesto de la Reivindicación 1, que tiene la estructura



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. El compuesto de la Reivindicación 1, que tiene la estructura



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 11 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
