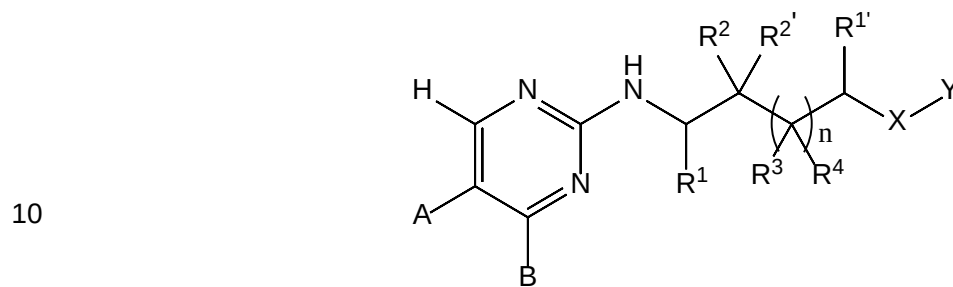


NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiendo descrito la presente invención como antecede, se considera como una novedad y, por lo tanto, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES:

- 5 1. Un compuesto de Fórmula (I);



(I)

en donde:

15 A se selecciona de H, halo, hidroxilo, alquilo, tioalquilo, alquenilo, alcoxi, aciloxi, ciano, cicloalquilo, -C(O)OR⁶ y -C(O)NR⁶R⁷;

B se selecciona de H, alquilo y halo, o

A y B se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un heteroarilo de 5 o 6 miembros;

20 X es NR⁵ u O;

R¹ y R^{1'} se seleccionan cada uno independientemente de H y alquilo; o

si n es 0, R¹ y R^{1'}, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o cicloalquenilo de 4-8 miembros;

R² se selecciona de H, halo, alquilo, alcoxi, amidoalquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, alquilamino, ciano e hidroxilo; o

25 R¹ y R², junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 3-8 miembros; o

R^{1'} y R², junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 3-8 miembros;

30 R^{2'} se selecciona de H, halo, alquilo, alcoxi, amidoalquilo, aminoalquilo y ciano, o

R² y R^{2'}, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 3 a 8 miembros;

cada R³ y R⁴ es independientemente H o alquilo; o

R² y R³, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 3-8 miembros; y

35 R⁵ es H o alquilo; o

R^1 y R^5 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 6-8 miembros; o

R^2 y R^5 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 5-8 miembros;

5 cada R^6 y R^7 es independientemente H o alquilo;
Y se selecciona de arilo, heteroarilo y heterociclilo;
y
n es 0 o 1.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde A se selecciona de H, hidroxilo, tioalquilo, alquilo, alcoxi, aciloxi, ciano, cicloalquilo, $-C(O)OR^6$ y $-C(O)NR^6R^7$.
3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde A es H.
4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde A es alquilo.
5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde A es tioalquilo.
6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde A es alcoxi.
- 15 7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde A es cicloalquilo.
8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde A se selecciona de $-SCH_3$, $-SCHF_2$ y $-OCHF_2$.
9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde A y B se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de pirrolilo o tienilo, que está sin
- 20 sustituir o sustituido con uno o más alquilos.
10. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, en donde B es H.
11. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, en donde X es NR^5 .
12. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, en donde Y es heteroarilo o heterociclilo.
- 25 13. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, en donde R^1 y $R^{1'}$ son cada uno H.
14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde n es 0, y R^1 y $R^{1'}$, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o cicloalquenilo monocíclico o bicíclico de 4 a 8 miembros que está sin sustituir o sustituido, por ejemplo, con uno o más hidroxilo.
- 30 15. El compuesto de la reivindicación 14, en donde R^1 y $R^{1'}$, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo monocíclico o bicíclico de 4 a 8 miembros.
16. El compuesto de la reivindicación 14, en donde R^1 y $R^{1'}$, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquenilo monocíclico o bicíclico de 4 a 8 miembros.
17. El compuesto de la reivindicación 14, en donde el anillo de cicloalquilo es un anillo de
- 35 ciclopentilo.

18. El compuesto de la reivindicación 14, en donde el anillo de cicloalquilo está sustituido con hidroxilo o hidroxialquilo.
19. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, en donde R^2 se selecciona de H, halo, alquilo, alcoxi, amidoalquilo, aminoalquilo, alquilamino, ciano e hidroxilo.
- 5 20. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, en donde R^2 es alquilo C_{1-3} .
21. El compuesto de la reivindicación 20, en donde R^2 está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de amino, amido, ciano, hidroxilo y heterociclilo.
22. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, en donde $R^{2'}$ es alquilo C_{1-3} .
23. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en donde $R^{2'}$ es H.
- 10 24. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 3-8 miembros.
25. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde $R^{1'}$ y R^2 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 3-8 miembros.
- 15 26. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde R^2 y $R^{2'}$, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 3 a 8 miembros.
27. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, en donde R^3 es alquilo C_{1-3} .
- 20 28. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en donde R^3 es H.
29. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde R^2 y R^3 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 3-8 miembros.
30. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, en donde R^4 es H.
- 25 31. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde R^1 y R^5 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 6-8 miembros.
32. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde R^2 y R^5 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 5-8 miembros.
- 30 33. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, en donde Y es un heteroarilo monocíclico.
34. El compuesto de la reivindicación 33, en donde Y se selecciona de piridilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo y tiazolilo.
- 35 35. El compuesto de la reivindicación 33, en donde Y se selecciona de triazenilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo y triazolilo.

36. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 33-35, en donde el heteroarilo monocíclico está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, tioalquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, amido, carboxi, ciano, halo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, nitro, sulfonamido y tioalquilo.
- 5 37. El compuesto de la reivindicación 36, en donde el heteroarilo monocíclico está sustituido con un arilo, heteroarilo o heterociclilo de 6 miembros seleccionado de fenilo, piridinilo, 2-hidroxipiridinilo, piperidinonilo, 2-hidroxi-1-metilpiridinilo, triazolilo, imidazolidinonilo, pirimidonilo, 2-hidroxiisoquinolinilo, 3-hidroxipiridazinilo, pirrolidinonilo, pirazolilo y morfolinonilo.
- 10 38. El compuesto de la reivindicación 37, en donde el heteroarilo monocíclico está sustituido con un heteroarilo o heterociclilo que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, CN, alquilo, alcoxi, hidroxi, carboxi, $-\text{CO}_2$ alquilo y tetrazolilo.
39. El compuesto de la reivindicación 36, en donde el heteroarilo monocíclico se dispone en la posición para de A con respecto a X.
- 15 40. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-32, en donde Y es un heteroarilo bicíclico.
41. El compuesto de la reivindicación 40, en donde Y se selecciona de benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, triazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, quinolinilo y quinoxalinilo.
- 20 42. El compuesto de la reivindicación 40 o 41, en donde el heteroarilo bicíclico está sin sustituir, o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, tioalquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, amido, carboxi, ciano, halo, heteroarilo, nitro y sulfonamido.
43. El compuesto de la reivindicación 40 o 41, en donde el heteroarilo bicíclico está sin sustituir, o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de tioalquilo, alcoxicarbonilo, amido, carboxi, halo y heteroarilo.
- 25 44. El compuesto de cualquier reivindicación anterior, en donde Y está sustituido con un sustituyente amido de fórmula $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ o $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, en donde R^8 y R^9 se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo, heterociclilo y heteroarilo;
- 30 o
 R^8 y R^9 , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico o de heteroarilo de 4, 5, 6 o 7 miembros; y
 R^{10} es alquilo.
45. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-42, en donde Y está sustituido con un sustituyente sulfonamido de fórmula $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$ o $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$; en donde R^8 y R^9 se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo y heteroarilo; o
- 35 R^8 y R^9 , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros; y

R¹⁰ es alquilo.

46. El compuesto de la reivindicación 44 o 45, en donde R⁸ y R⁹ se seleccionan cada uno independientemente de H, metilo, etilo, triazolilo y pirazolilo.

47. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 44-46, en donde uno o ambos
5 R⁸ y R⁹ son alquilo, y cada alquilo está independientemente sin sustituir, o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de metilo, metoxi, carboxi, ciano, hidroxilo, dimetilamino, etoxycarbonilo, fenilo, metoxifenilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, 2-metil-tetrazolilo, triazolilo, 1-metil-triazolilo, 4-metil-triazolilo y 2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-onilo.

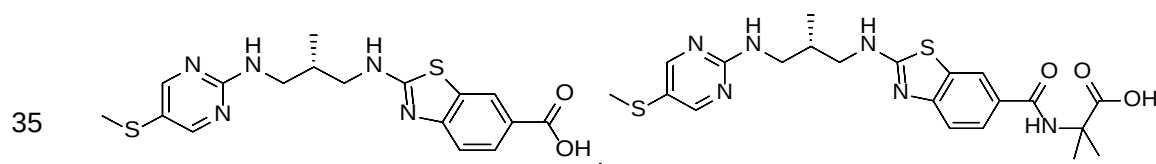
48. El compuesto de la reivindicación 44 o 45, en donde R⁸ y R⁹, tomados junto con el átomo
10 de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico seleccionado de aziradina, isotiazolidina-1,1-dióxido, azetindina, tiazol-4(5Hn)-ona, morfolina, piperidina, piperazina, pirrolidina, tiomorfolina-1,1-dióxido, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano.

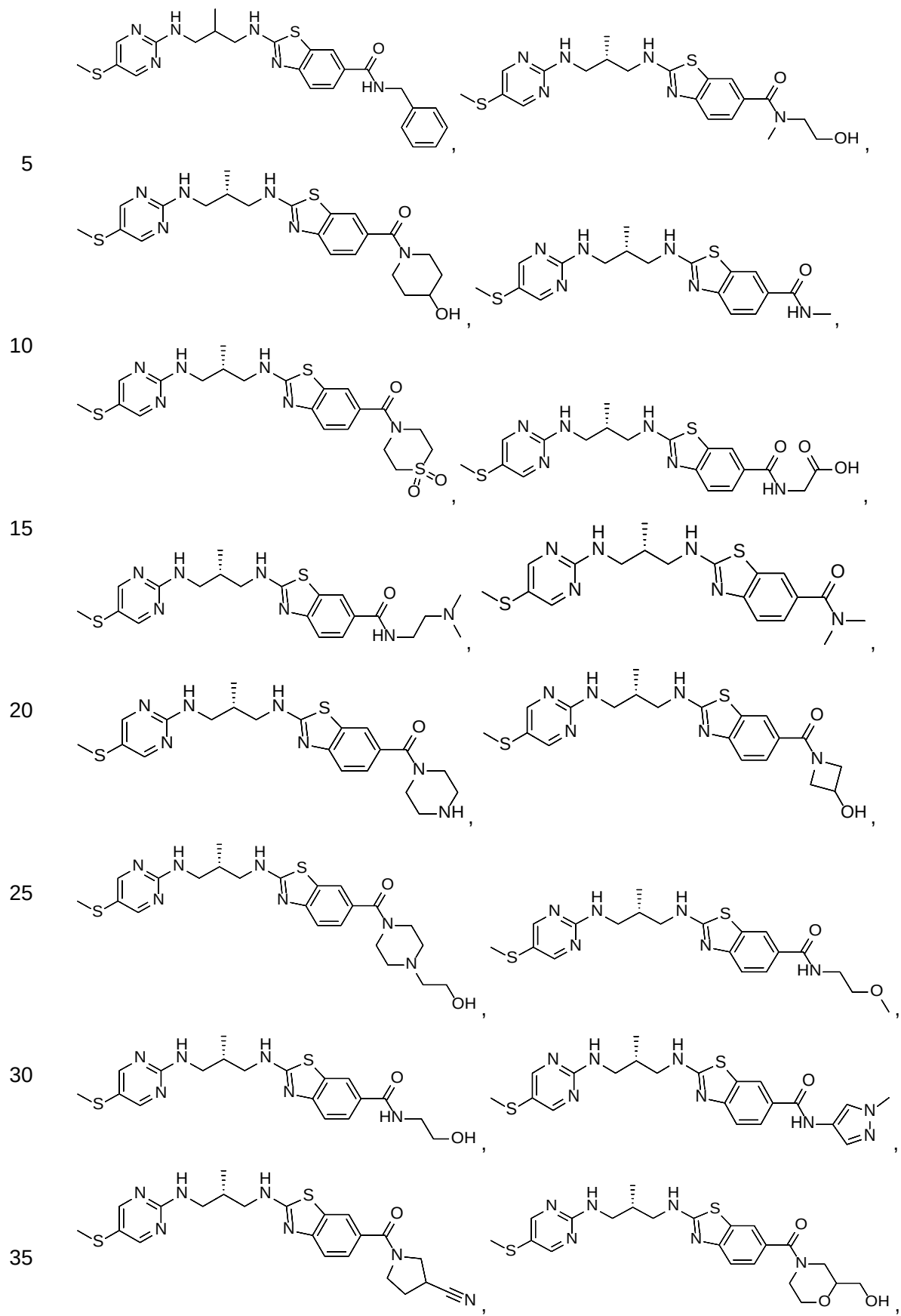
49. El compuesto de la reivindicación 44 o 45, en donde R⁸ y R⁹, tomados junto con el átomo
15 de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico seleccionado de 2,8-diazaespiro[5,5]undeceno, tetrahydroimidazo[1,2-a]pirazina, octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina, tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina, 2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano, tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol, tiomorfolina, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonano, 2,8-diazaespiro[4.5]decan-3-ona, tetrahydro-1,7-naftiridina, 1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona, tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol, pirimidina, 8-oxa-2-azaespiro[4.5]decano, hexahidro-3H-oxazolo[3,4-a]pirazin-3-ona, 1-oxa-7-azaespiro[3.5]nonano, octahidrociclopenta[c]pirrol,
20 tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, 2,7-diazaespiro[4.4]nonano, 2,6-diazaespiro[3.4]octano, 7-oxa-2-azaespiro[3.5]nonano, 1-oxa-8λ²-azaespiro[4.5]decano, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano, tetrahydrofurano, oxadiazol, triazol, piridinona, tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3(2H)-ona, piperidinona, 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano, 5-oxa-2,7-diazaespiro[3.5]nonano, pirazol y piridazin-3(2H)-ona.
25

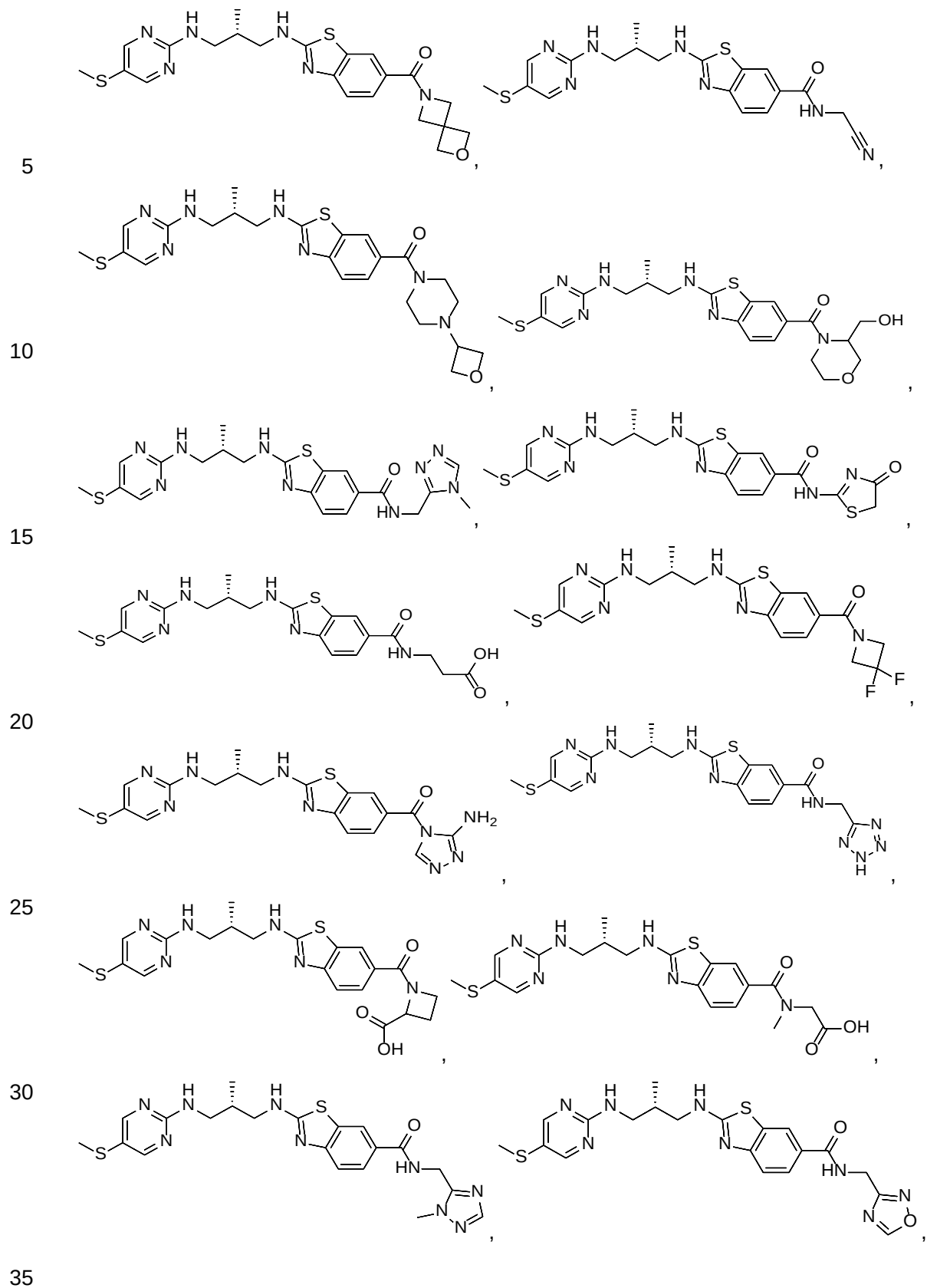
50. El compuesto de la reivindicación 48, en donde el anillo heterocíclico está sin sustituir, o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, alcóxicarbonilo, halo, hidroxilo, ciano, carboxi y heterociclilo.

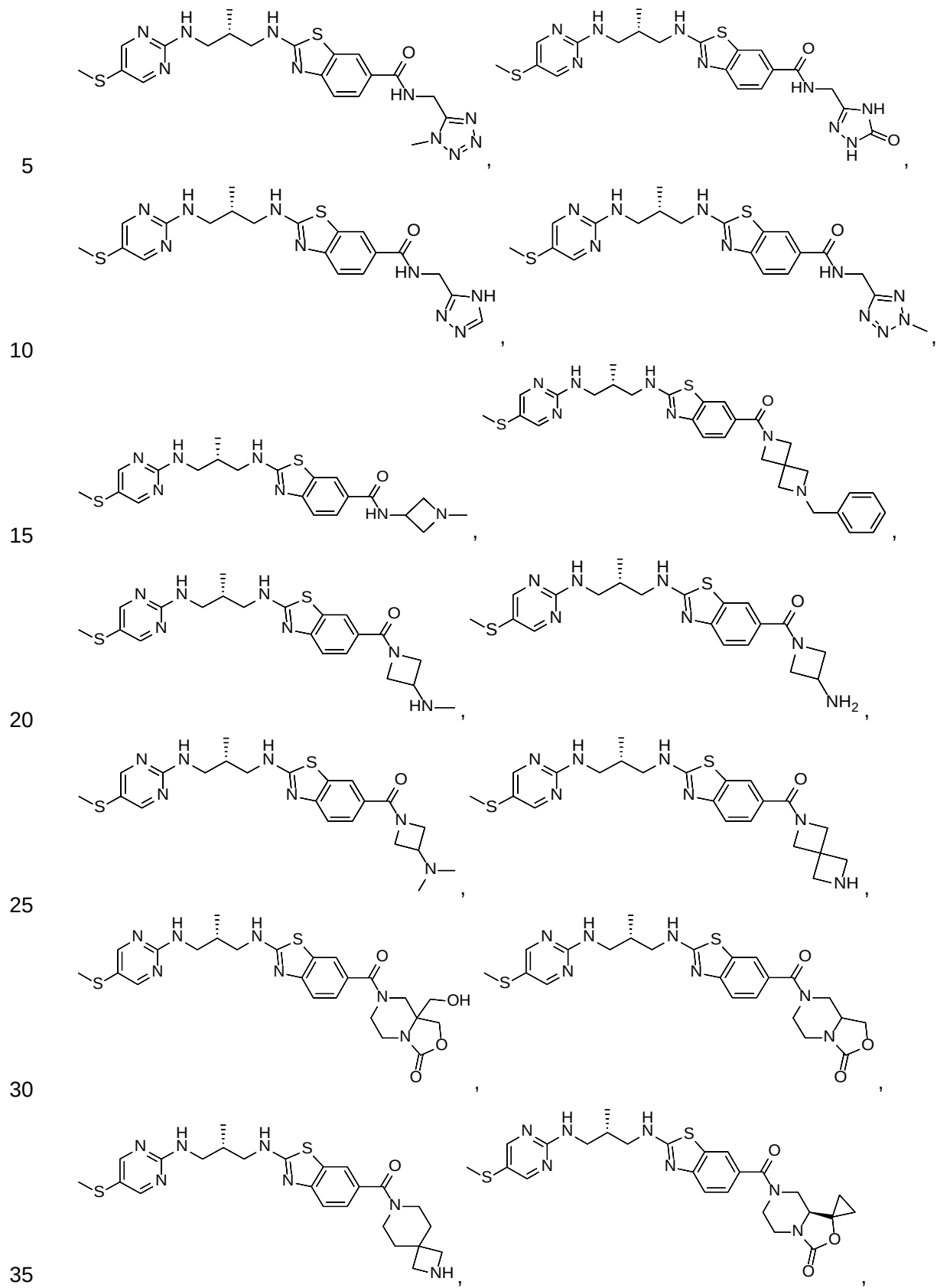
51. El compuesto de la reivindicación 48, en donde el anillo heterocíclico está sin sustituir,
30 o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de metilo, etoxycarbonilo, halo, hidroxilo, ciano, carboxi y oxetanilo.

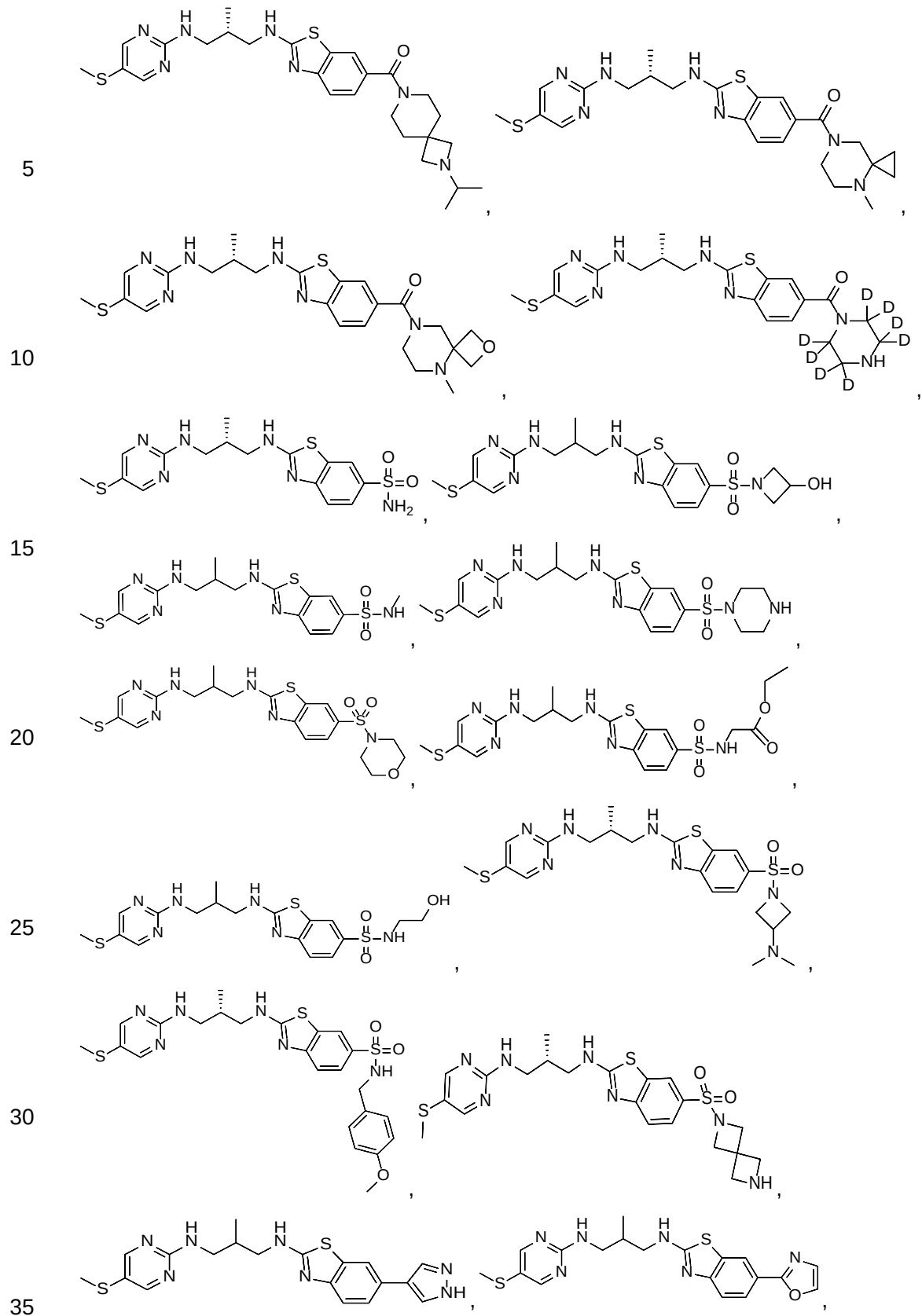
52. Un compuesto seleccionado de

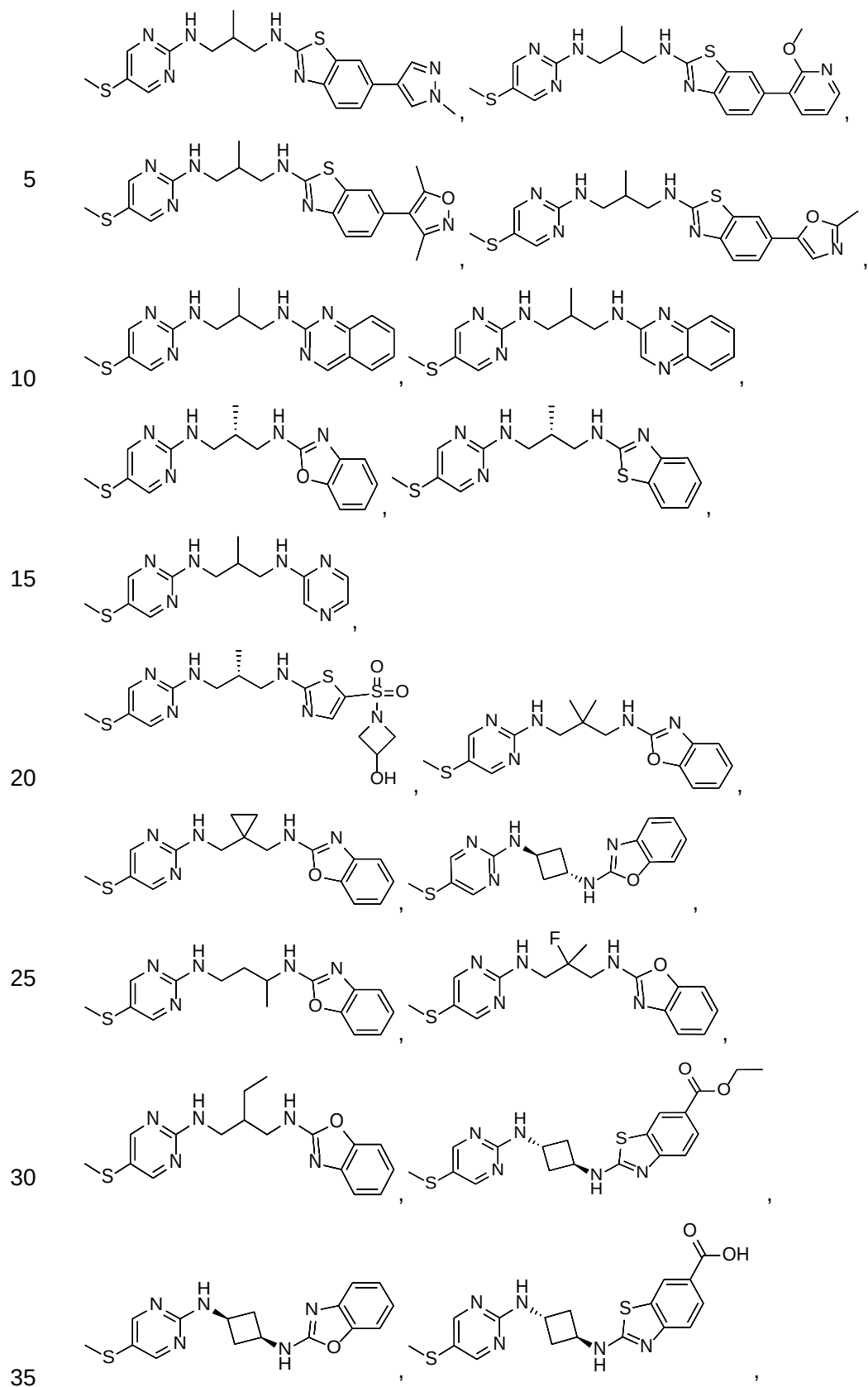


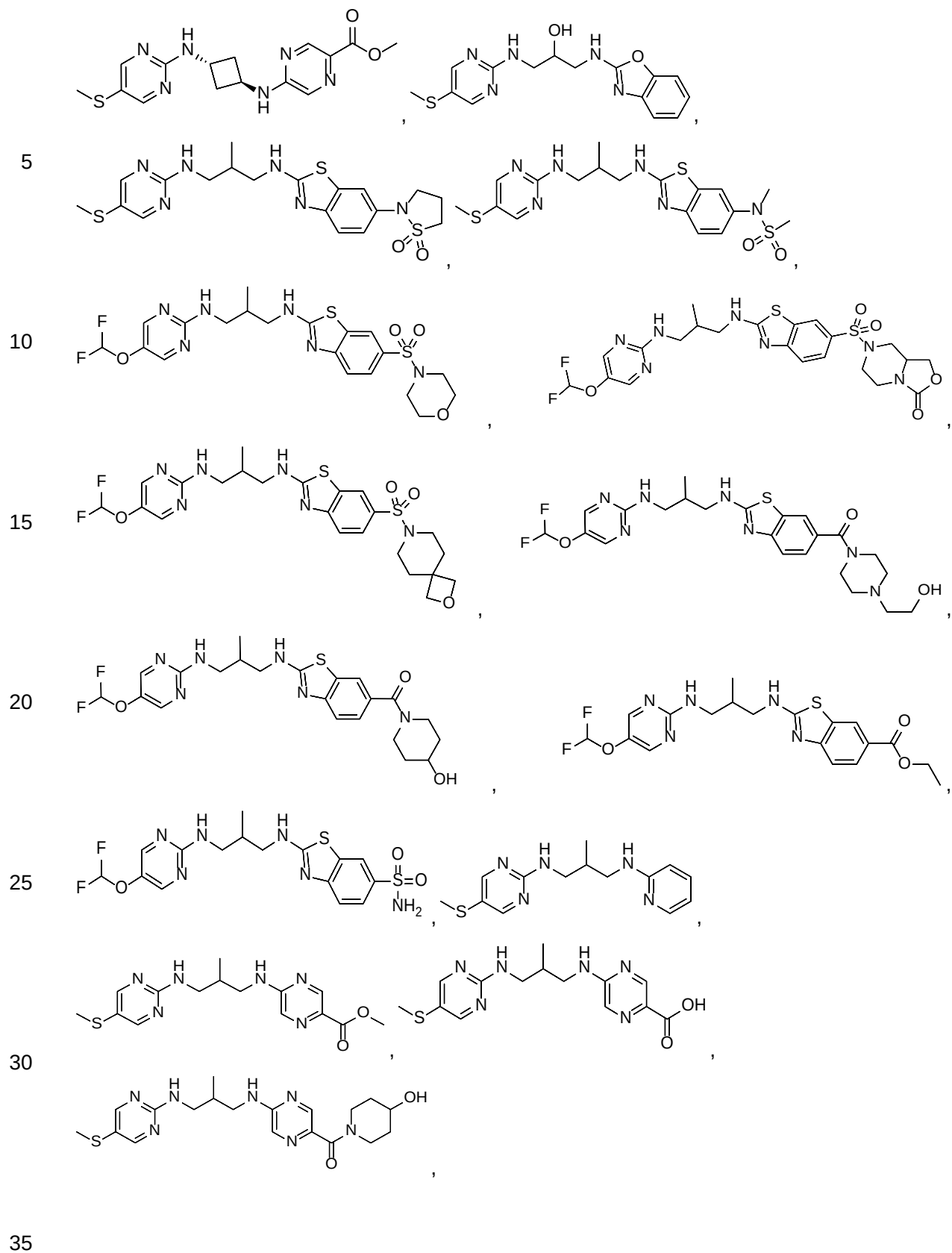


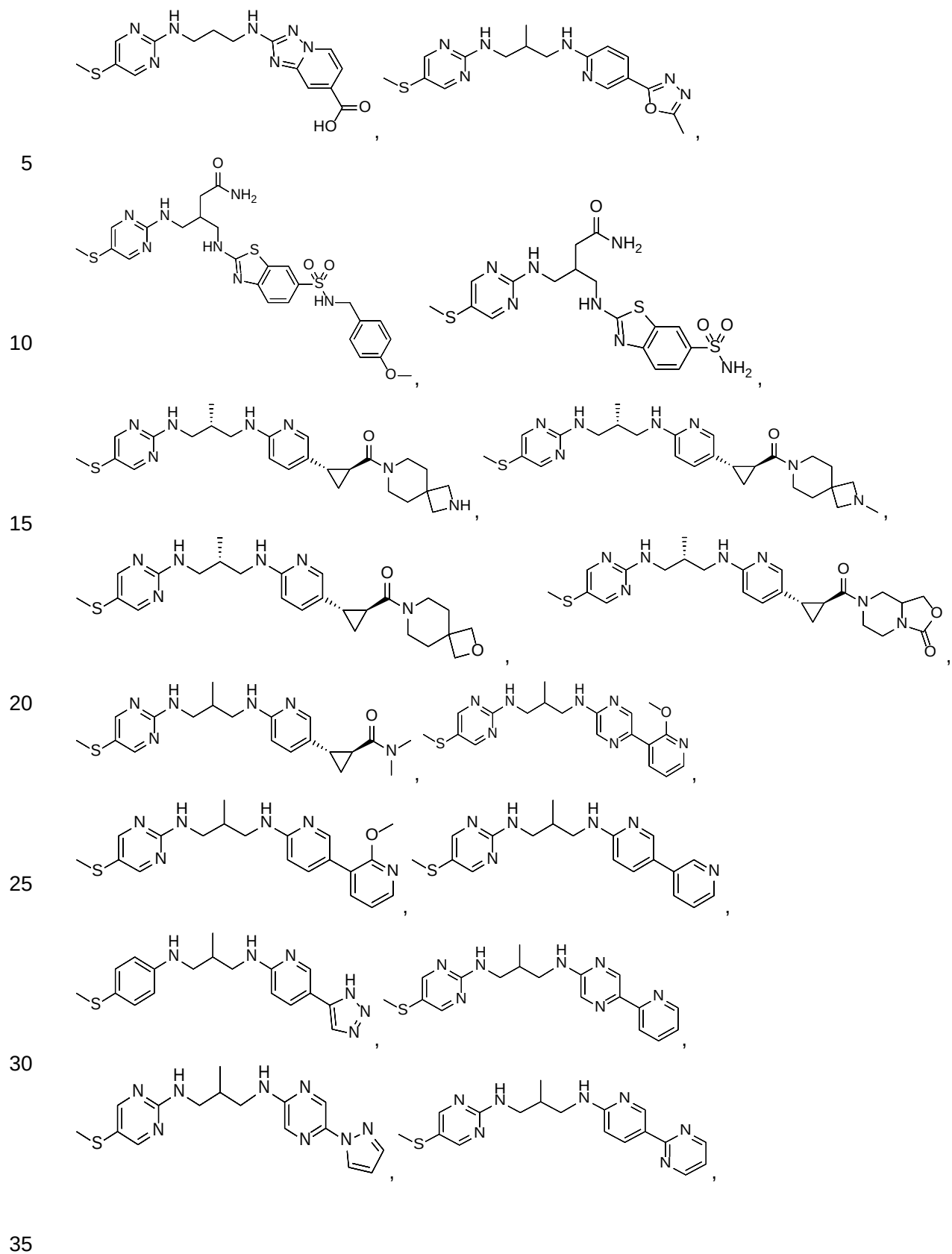




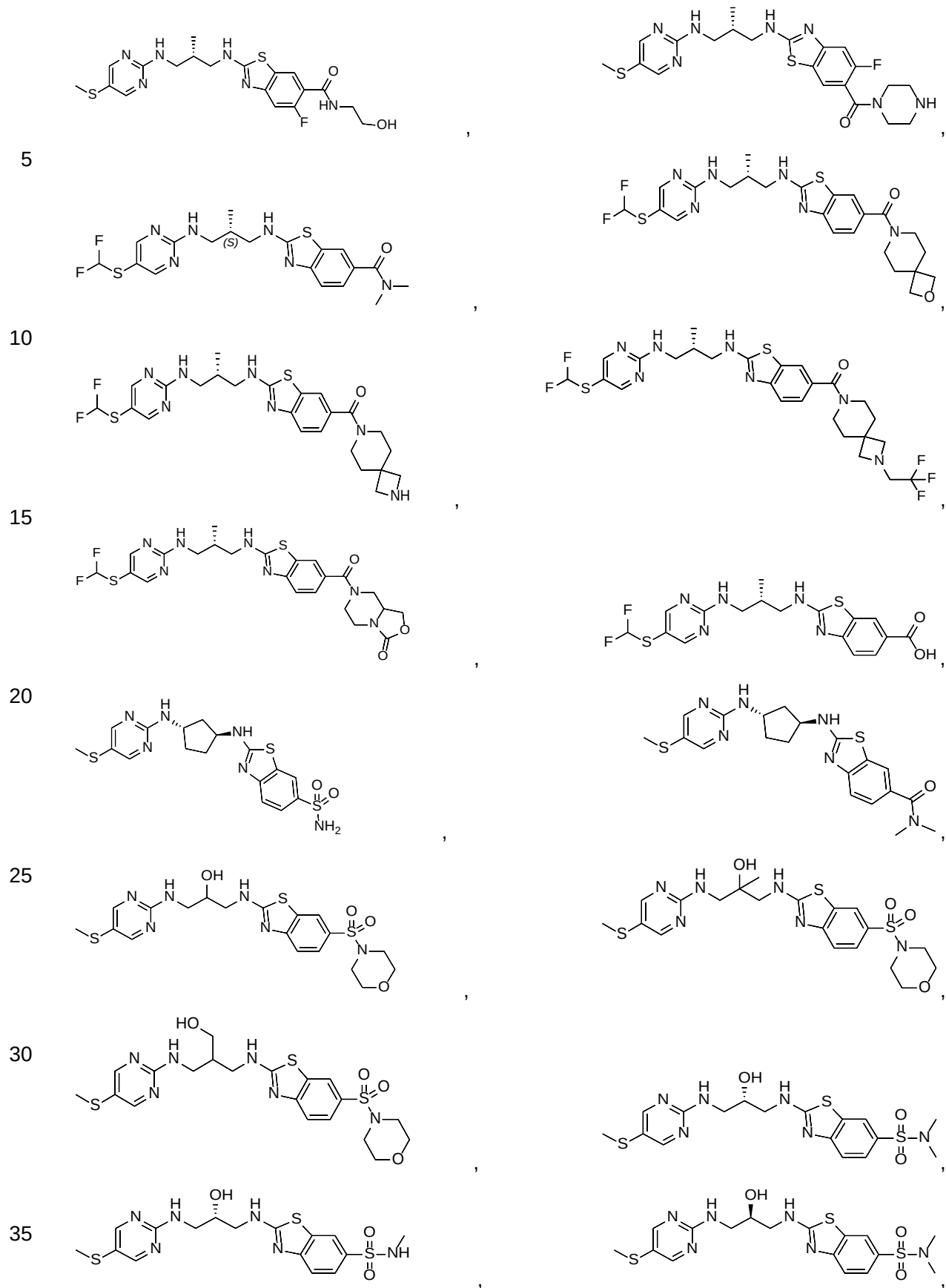




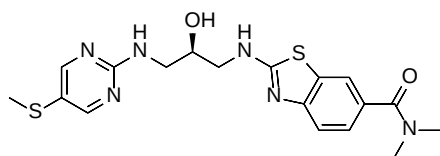




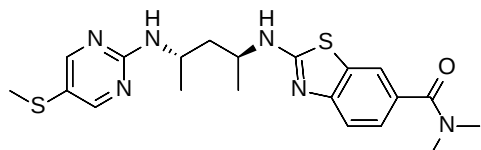




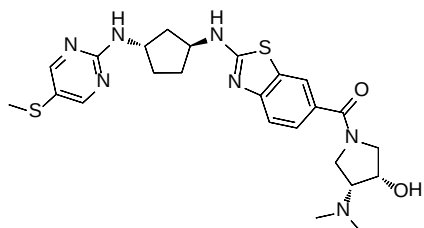
5



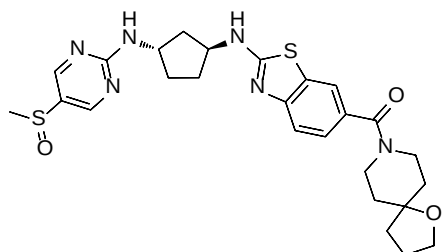
10



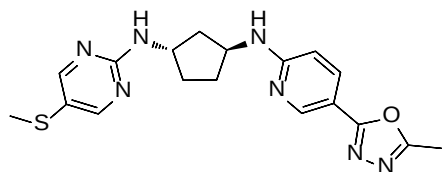
15



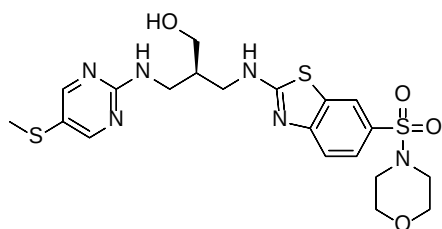
20



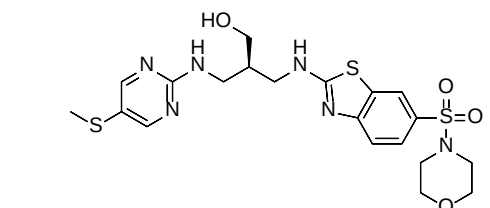
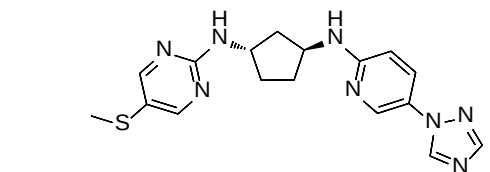
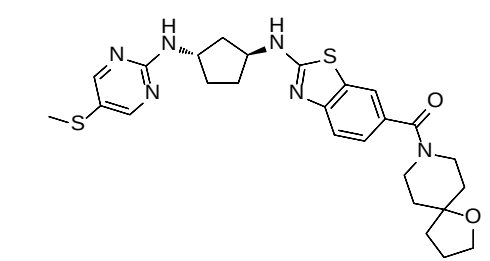
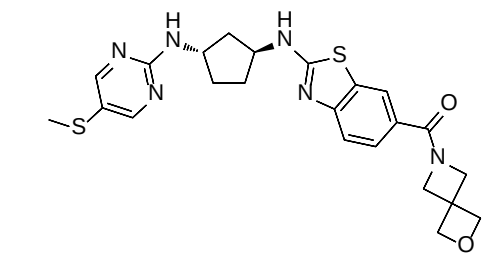
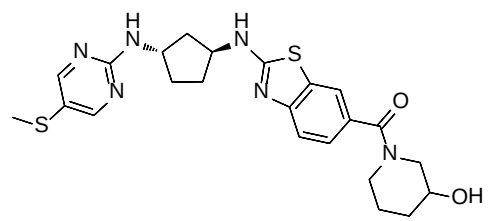
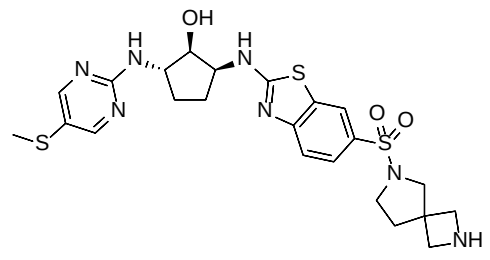
25

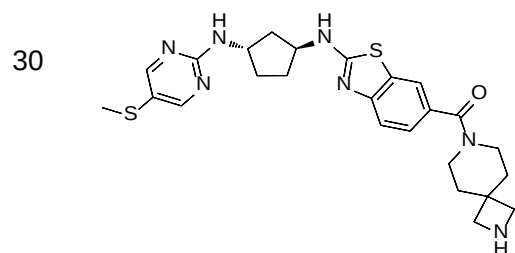
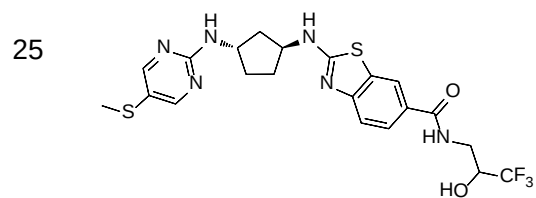
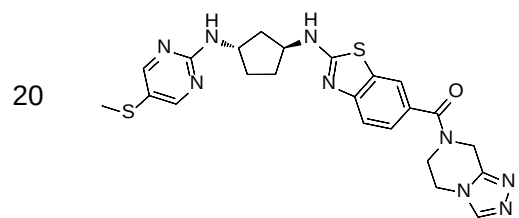
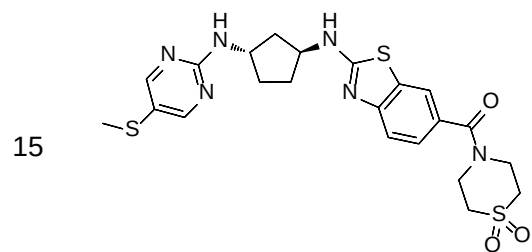
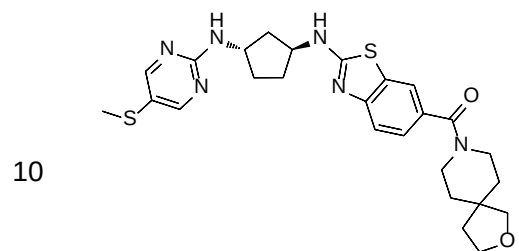
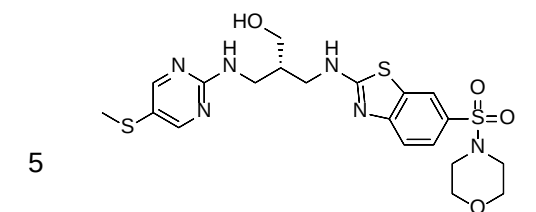


30

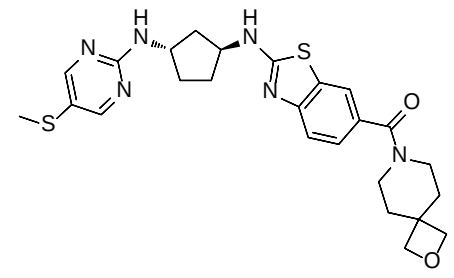
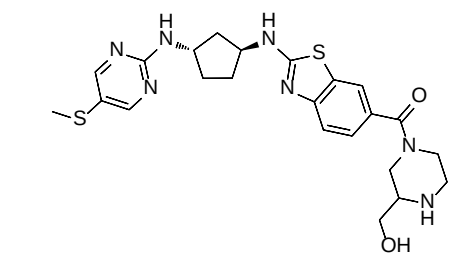
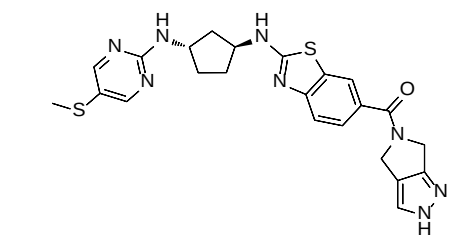
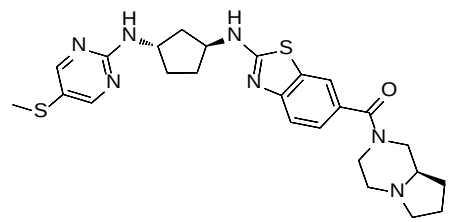
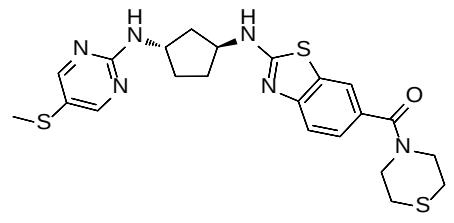
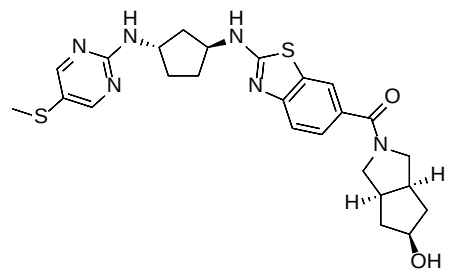


35



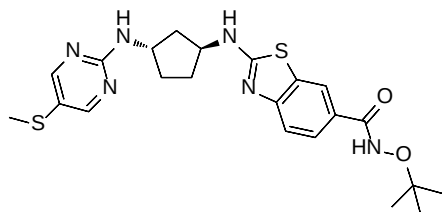


35

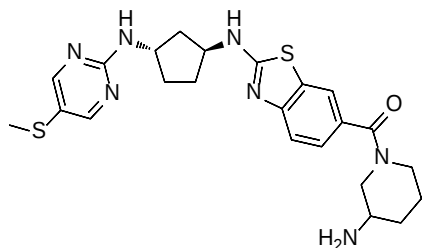




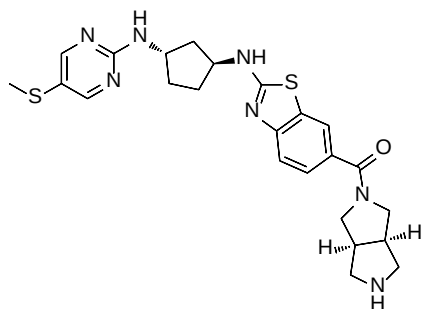
5



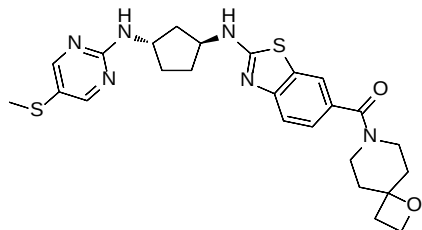
10



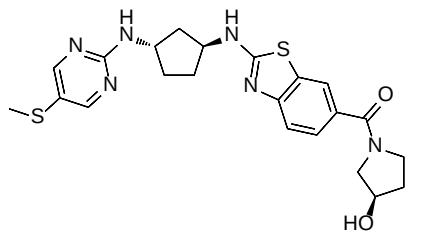
15



20

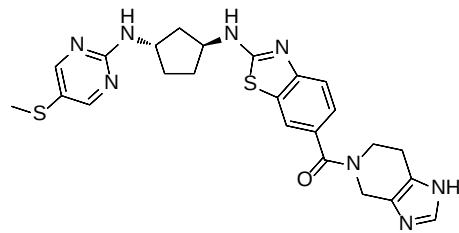
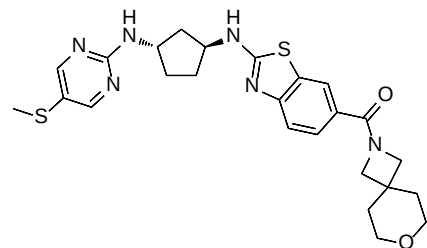
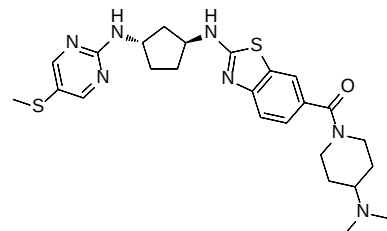
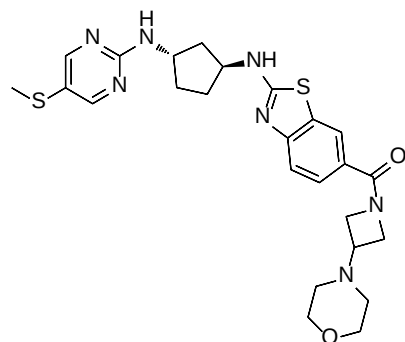
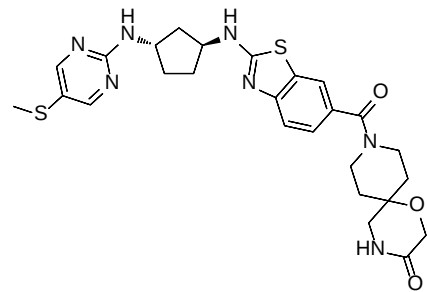


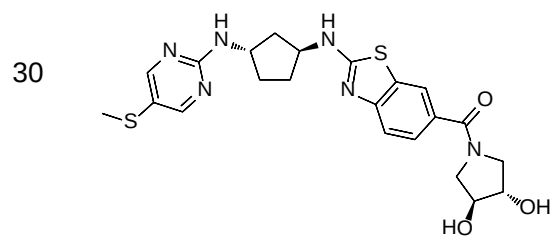
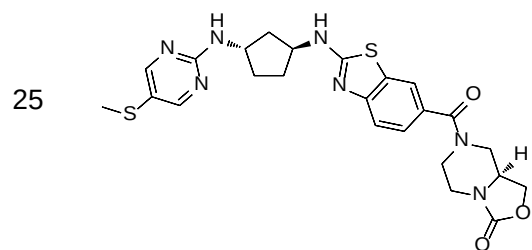
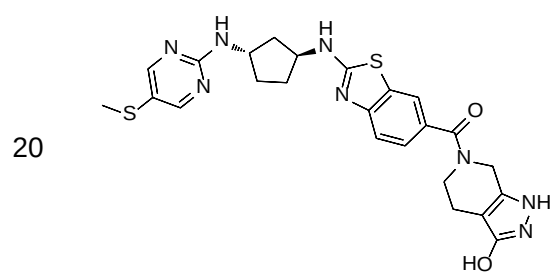
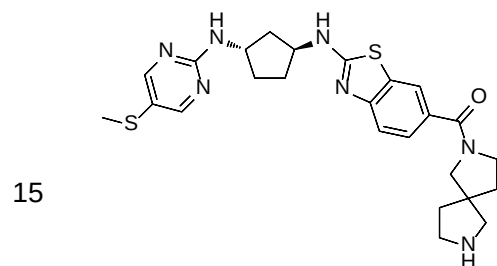
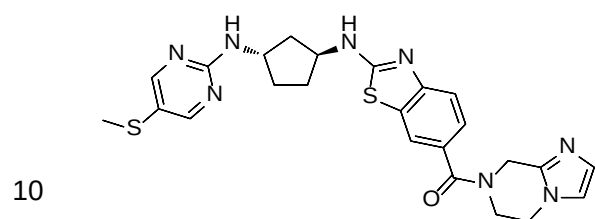
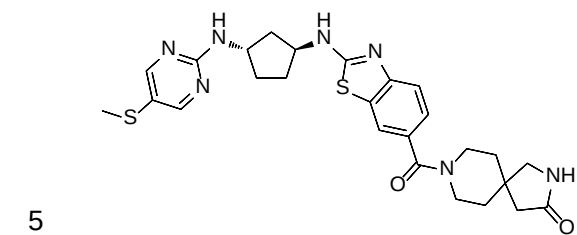
25



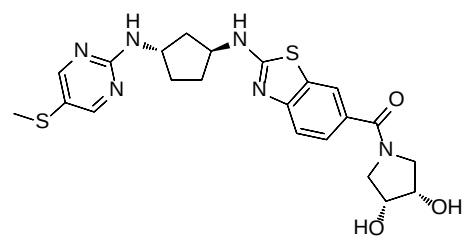
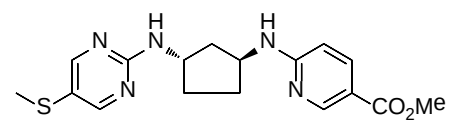
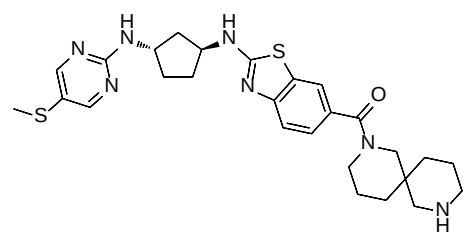
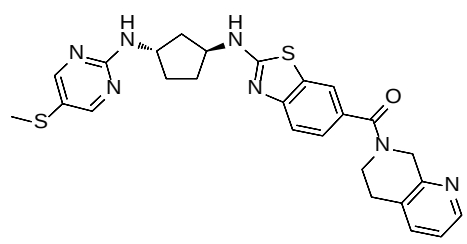
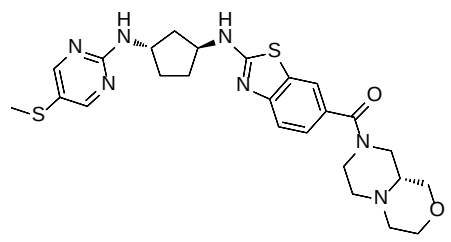
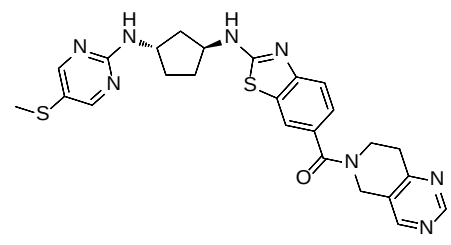
30

35

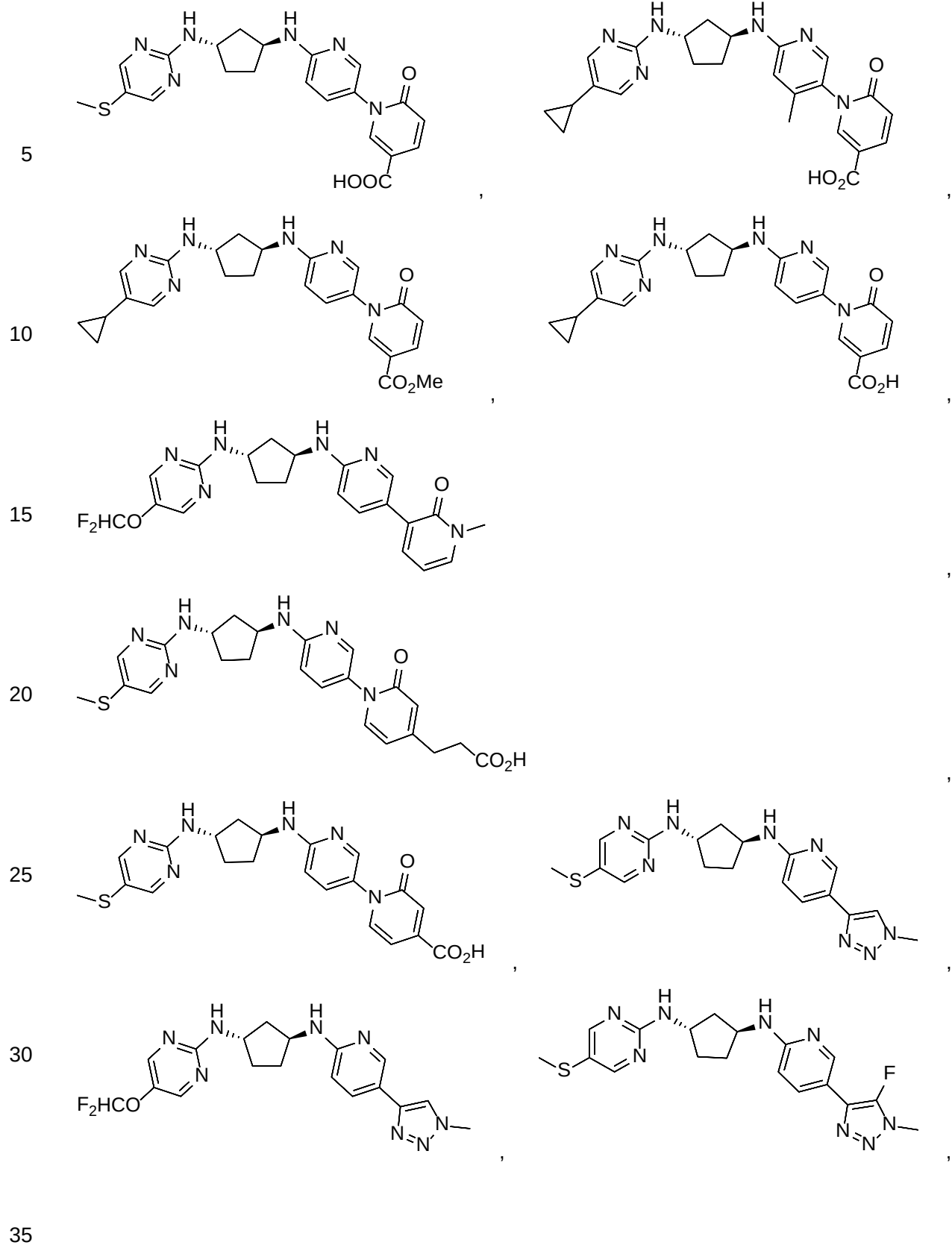


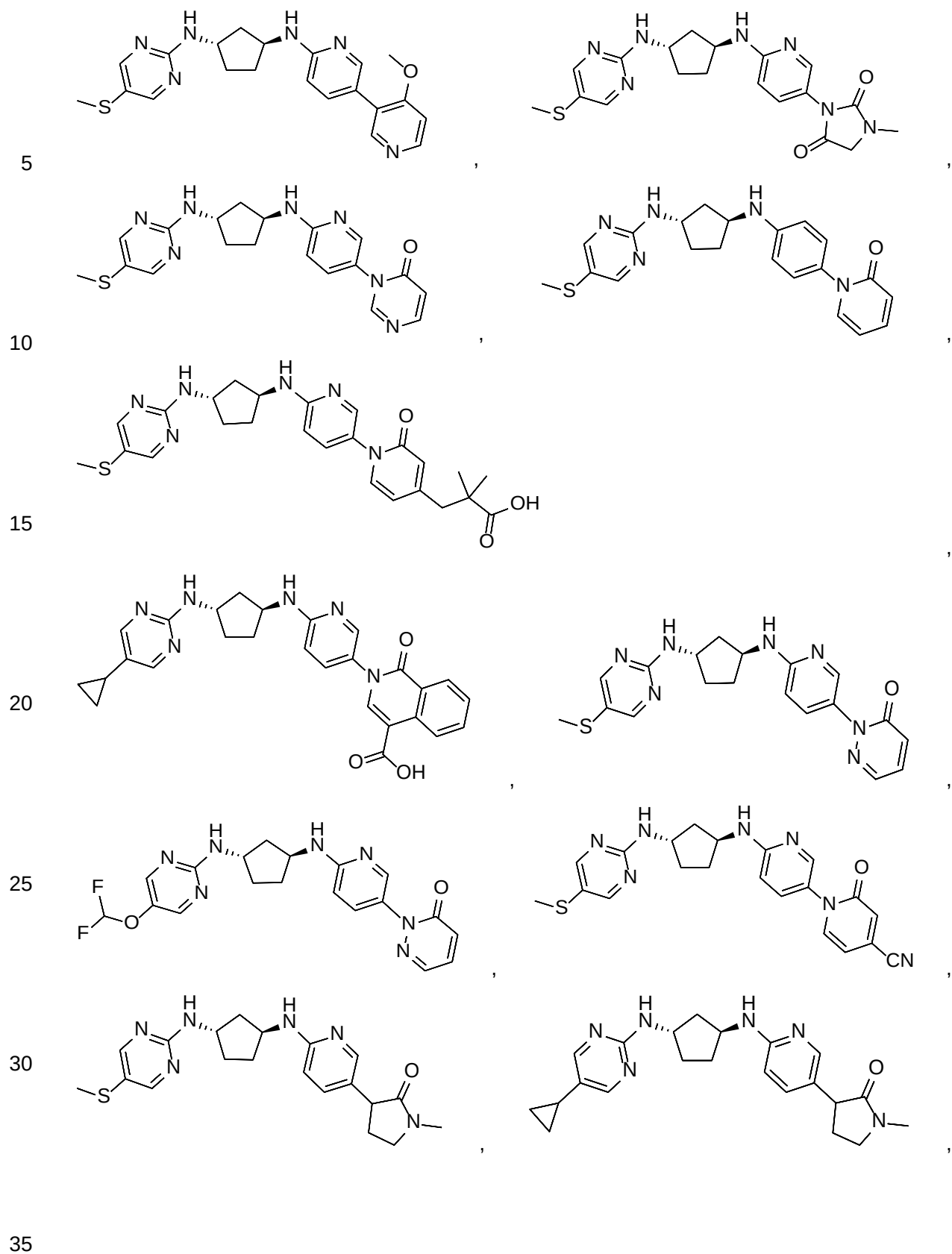


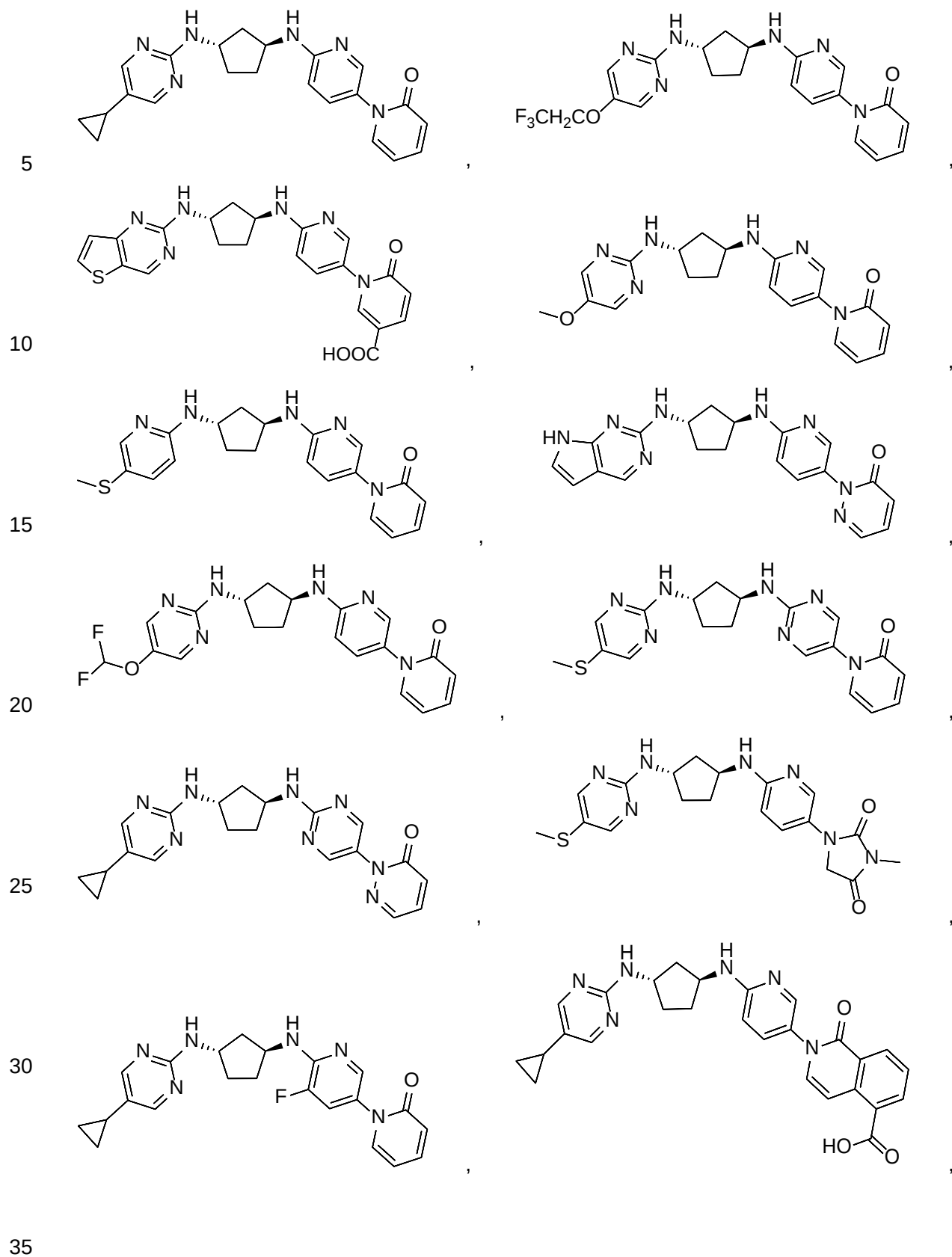
35



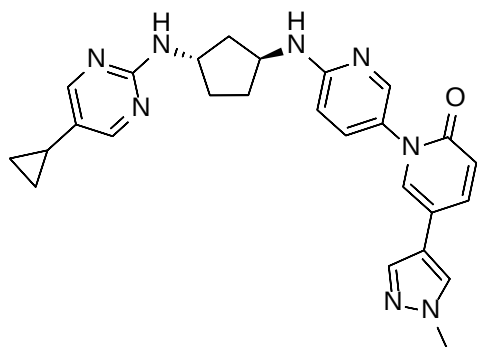
Cc1cc2nc(N[C@H]3CCCC[C@H]3Nc4nc5ccc(cc45)C(=O)N6CC7CCNC7CC6)cnc2s1Cc1ccnnc1S[C@@H]2C[C@H](Nc3nc4ccc(cc34)S(=O)(=O)N)C2CSc1ncnc(N[C@H]2C[C@@H](Nc3ccc(cc3-c4cnc5ccccc45)nc6ccccc6)C2)c1Cc1ccnc2c1N[C@H]3CCCC[C@@H]3NC4=CC=C5C(=O)N=C(C=C5)C4Cc1cc2nc(N[C@H]3CCCC[C@@H]3NC4=CC=CC=C4N5C(=O)C=C(OC)C=C5)nc(S)nc12CSc1ccnc(N[C@H]2CCCC[C@@H]2NC3=CC=C(C(=O)N4C=CC(=O)C=C4O)C3)c1CSc1ccnc(N[C@H]2CCCC[C@@H]2Nc3nc4cc(ccc4s3)S(=O)(=O)N5CCOCC5)c1C1=CC=C2C(=C1)S(=N2)NC3C[C@H](C[C@@H]3NC4=CC=CC=C4S)S(=O)(=O)N5CCOCC5Cc1ccnc2c1n[nH]2[C@H]3CCCC[C@H]3NC4=CC=CC=C5C(=O)N(C4)C=C5CN1C=CC=C(C=C1C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3N4C=CC=CC=C4N5C=CC=CC=C5S6)N[C@H]7C[C@H](C[C@H]7)N[C@@H]8C=CC=CC=C8N9C=CC=CC=C9CSC1=NC=NC2=C1N=CN2[C@@H]3C[C@H](N4=CC=CC5=C4N(=O)CC5)C3CSc1ccnc(N[C@H]2C[C@H](Nc3cc(N4C(=O)c5ccc(O)cc5N4)cc3)C2)c1



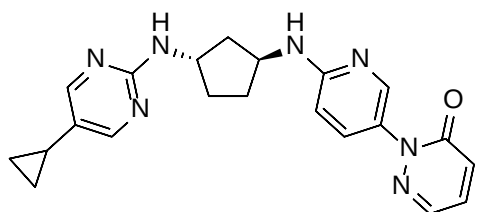




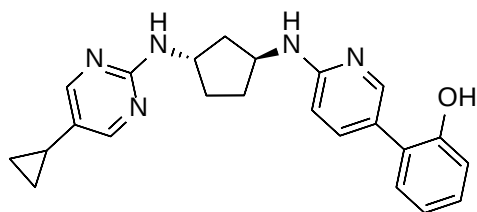
5



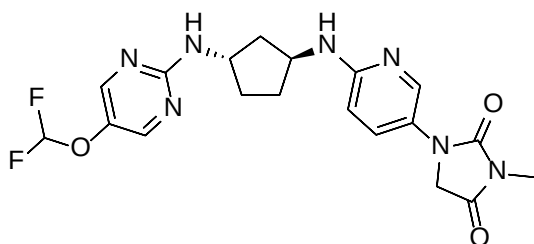
10



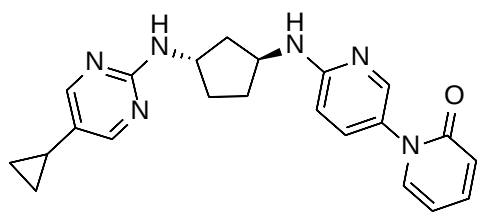
15



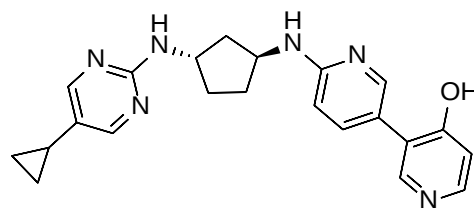
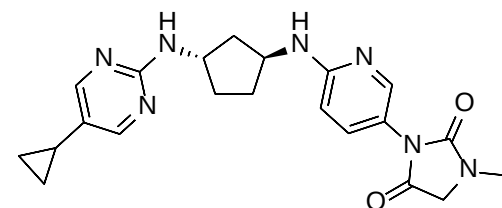
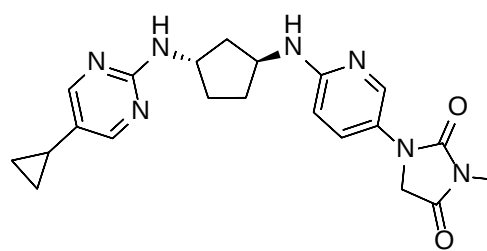
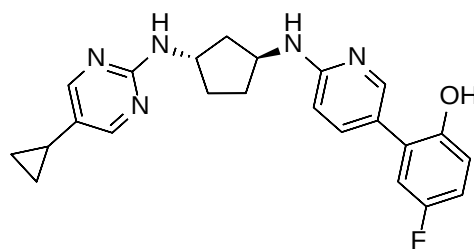
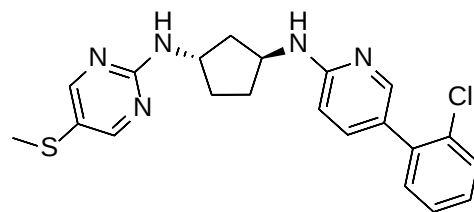
20



25

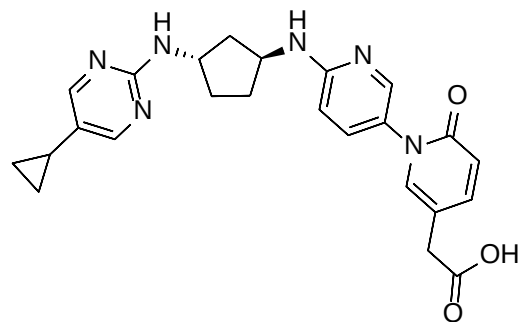
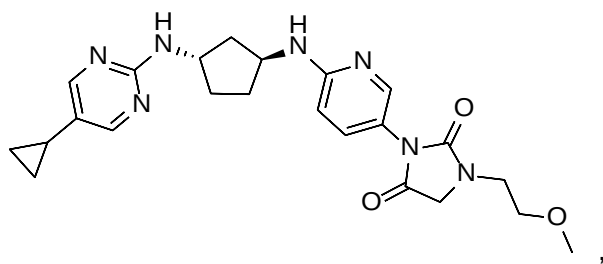


30

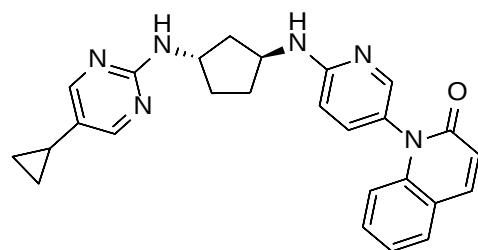
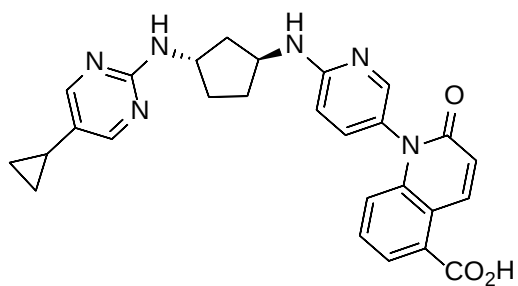


35

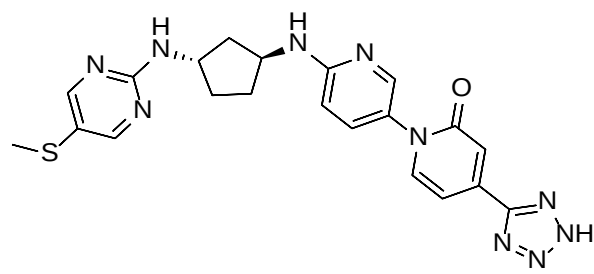
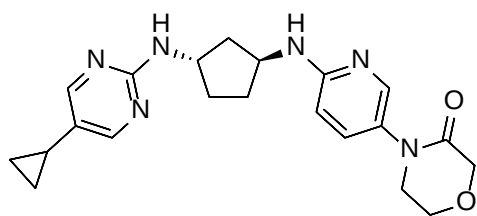
5



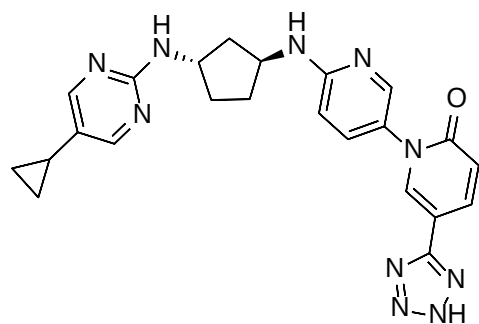
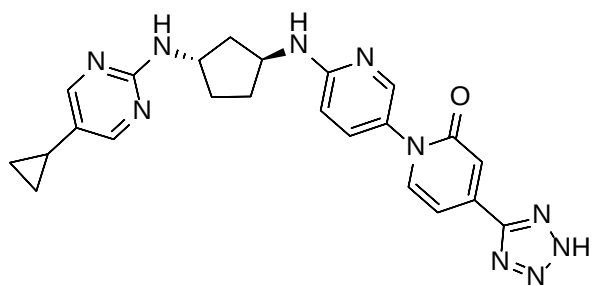
10



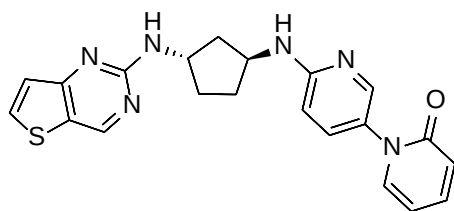
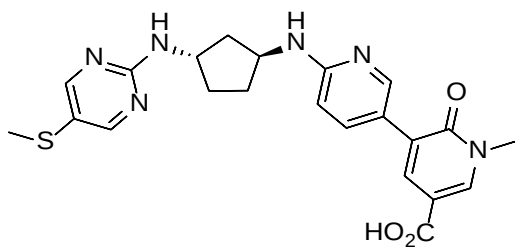
15



20

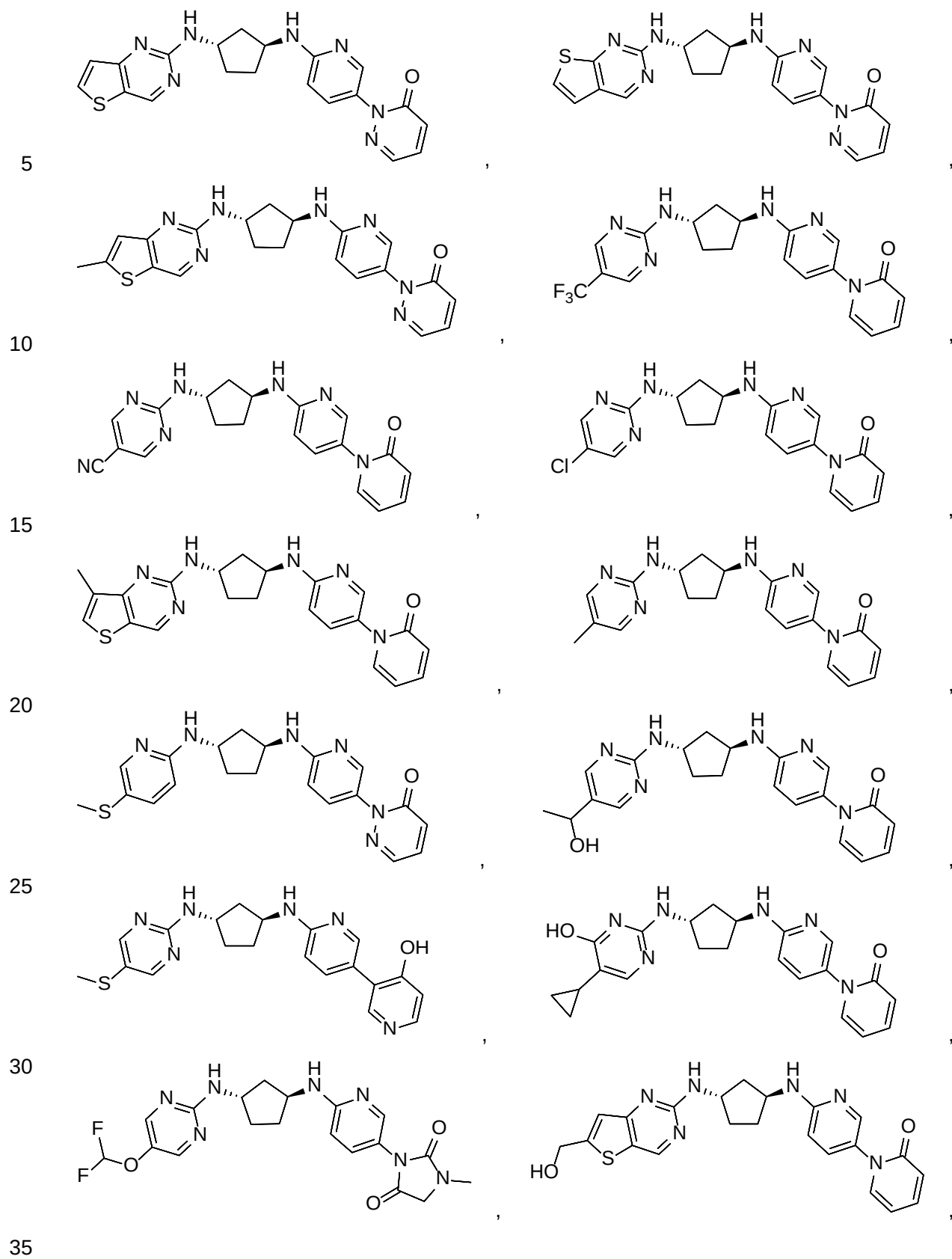


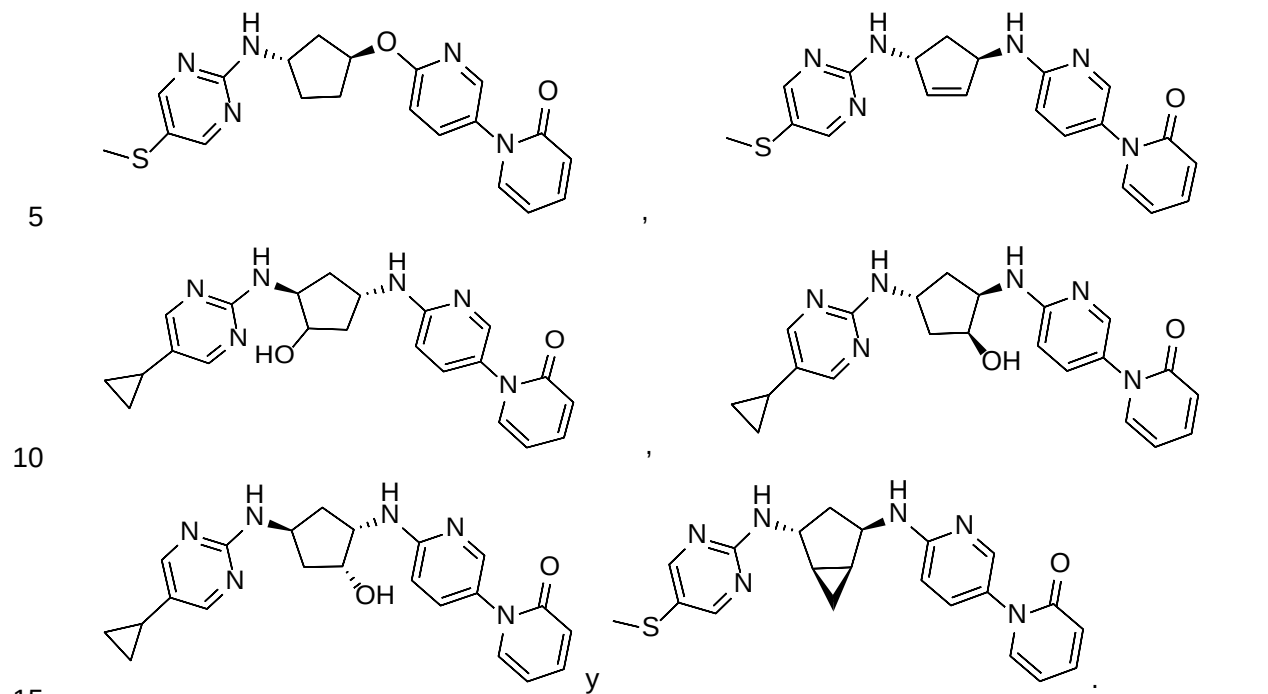
25



30

35





53. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-52, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

54. Un método de tratamiento de una enfermedad cardiovascular en un sujeto, que comprende administrar un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-52 al sujeto.

55. El método de la reivindicación 54, en donde la enfermedad cardiovascular se selecciona de hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, dislipoproteinemia, aterosclerosis, esteatosis hepática, síndrome metabólico y arteriopatía coronaria.

56. El método de la reivindicación 54 o 55, en donde la enfermedad cardiovascular es la hipercolesterolemia familiar.

57. El método de la reivindicación 54 o 55, en donde la enfermedad cardiovascular es la hipercolesterolemia autosómica dominante.

58. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 54-57, en donde el nivel de colesterol sérico circulante se reduce en el sujeto.

59. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 54-58, en donde el nivel de colesterol LDL sérico circulante se reduce en el sujeto.

60. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 54-59, en donde el nivel de colesterol VLDL sérico circulante se reduce en el sujeto.

61. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 54-60, en donde el nivel de triglicéridos séricos circulantes se reduce en el sujeto.
62. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 54-61, en donde el nivel de lipoproteína A sérica circulante se reduce en el sujeto.
- 5 63. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 54-62, en donde el sujeto tiene aterosclerosis.
64. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 54-63, en donde la formación de placa aterosclerótica se reduce en el sujeto.
65. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 54-64, en donde el sujeto tiene una
10 mutación de ganancia de función en el gen *PCSK9*.
66. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 54-65, que comprende adicionalmente administrar conjuntamente uno o más agentes terapéuticos adicionales.
67. El método de la reivindicación 66, en donde el uno o más agentes terapéuticos
15 adicionales se seleccionan de alirocumab, evolocumab, bococizumab, RG7652, LY3015014, mAb316P, berberina, quercetina, ezetimiba, policosanol, BMS-962476, atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina.
68. El método de la reivindicación 66, en donde el uno o más agentes terapéuticos
20 adicionales se seleccionan de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la HMG-CoA sintasa, un inhibidor de la expresión génica de la HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la expresión génica de la HMG-CoA sintasa, un inhibidor de la secreción de MTP/Apo B, un inhibidor de la CETP, un inhibidor de la absorción de ácidos biliares, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un inhibidor de la escualeno sintetasa, un inhibidor de la escualeno epoxidasa, un inhibidor de la escualeno ciclasa, un inhibidor
25 combinado de la escualeno epoxidasa/escualeno ciclasa, un fibrato, niacina, una combinación de niacina y lovastatina, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de la ACAT, un secuestrador de ácidos biliares y un inhibidor de la traducción de la PCSK9.
69. Un método de tratamiento de la sepsis o el choque séptico en un sujeto, que comprende administrar un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-52 al sujeto.
- 30 70. El método de la reivindicación 69, que comprende adicionalmente administrar conjuntamente uno o más agentes terapéuticos adicionales.
71. El método de la reivindicación 70, en donde el uno o más agentes terapéuticos
35 adicionales se seleccionan de kanamicina, amikacina, tobramicina, dibekacina, gentamicina, sisomicina, netilmicina, estreptomina, neomicinas B, C y E, imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem, panipenem, biapenem, razupenem, tebipenem, lenapenem, tomopenem, tienpenem, ciprofloxacino, garenoxacino, gatifloxacino, gemifloxacino,

levofloxacin, cinoxacin, ácido nalidíxico, moxifloxacin, ácido oxolínico, ácido piromídico, ácido pipemídico, rosoxacin, enoxacin, fleroxacin, lomefloxacin, nadifloxacin, norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin, rufloxacin, balofloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, pazufloxacin, esparfloxacin, temafloxacin, tosufloxacin, clinafloxacin, sitafloxacin, trovafloxacin, prulifloxacin, delafloxacin, JNJ-Q2, nemonoxacin, zabofloxacin, doxiciclina, tetraciclina, clortetraciclina, oxitetraciclina, demeclociclina, limeciclina, meclociclina, meticiclina, minociclina, rolitetraciclina, tigeciclina, ampicilina, amoxicilina, augmentine, piperacilina, tazobactam, cloranfenicol y ticarcilina.

10

15

20

25

30

35