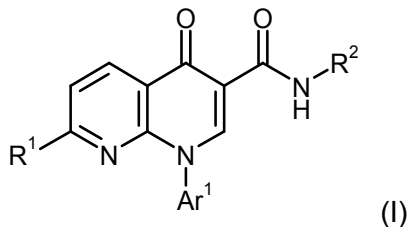


REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula (I),



donde

5 R¹ es NR⁴R⁵,

donde

R⁴ es hidrógeno, metilo, alquilo-(C₂-C₄) o cicloalquilo-(C₃-C₆),

donde alquilo-(C₂-C₄) puede estar sustituido por hidroxilo o hasta trisustituido por flúor

y

10 R⁵ es alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₆), heterociclilo saturado de 3 a 6 miembros o alquilsulfonilo-(C₁-C₄),

donde alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₆) y heterociclilo saturado de 3 a 6 miembros pueden estar hasta trisustituidos, de forma idéntica o diferente por metilo, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxicarbonilo, oxo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y ciano y adicionalmente hasta tetrasustituidos por flúor,

o

R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo monocíclico de 3 a 6 miembros o bicíclico de 6 a 10 miembros, saturado o parcialmente insaturado, que puede contener uno o dos heteroátomos idénticos o diferentes adicionales del grupo de N, O, S, SO y/o SO₂ como miembros de anillo,

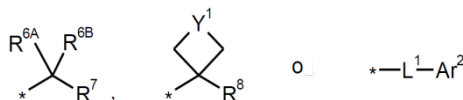
donde el heterociclo monocíclico de 3 a 6 miembros y bicíclico de 6 a 10 miembros puede estar sustituido cada uno por 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo alquilo-(C₁-C₄), difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxicarbonilo, oxo, alcoxi-(C₁-C₃), difluorometoxi, trifluorometoxi, ciano, alcoxi-(C₁-C₃)carbonilo, aminocarbonilo, mono-(C₁-C₃)-alkilaminocarbonilo, -NHC(=O)R²²ᴬ y -CH₂NHC(=O)R²²ᴮ, y adicionalmente hasta tetrasustituido por flúor, donde

R²²ᴬ y R²²ᴮ representan independientemente alquilo-(C₁-C₃) o ciclopropilo,

y

donde alquilo-(C₁-C₄) puede estar mono o disustituido, de forma idéntica o diferente, por hidroxilo y alcoxi-(C₁-C₃) y hasta tetrasustituido por flúor,

R² es un grupo de la fórmula



donde

* marca el sitio de enlace al átomo de nitrógeno del resto amida,

R^{6A} es hidrógeno o alquilo-(C₁-C₄),

R^{6B} is hidrógeno, alquilo-(C₁-C₄), ciclopropilo, trifluorometilo, metoximetilo o trifluorometoximetilo,

5 R⁷ is alquilo-(C₁-C₄), ciclopropilo o ciclobutilo,

donde alquilo-(C₁-C₄) puede estar hasta pentasustituido y ciclopropilo y ciclobutilo hasta tetrasustituidos por flúor,

Y¹ es -(CH₂)_k-, -CF₂-, -O-CH₂-, -CH₂-O- o -CH₂-O-CH₂-,

donde

10 k es 0, 1, 2 o 3,

R⁸ es hasta alquilo-(C₁-C₂) penta-flúor-sustituido o trifluorometoximetilo,

L¹ es un enlace o un grupo de la fórmula -C(R^{9A}R^{9B})-(C(R^{10A}R^{10B}))_m-,

donde

m representa 0 o 1,

15 R^{9A} representa hidrógeno o metilo,

R^{9B} representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o trifluorometoximetilo,

R^{10A} y R^{10B} representan independientemente hidrógeno o metilo,

Ar² es fenilo,

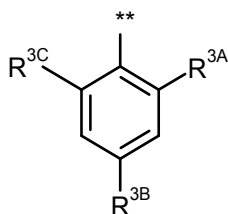
20 donde fenilo puede estar mono a trisustituido, de forma idéntica o diferente por flúor, cloro, alquilo-(C₁-C₃), difluorometoximetilo, trifluorometoximetilo y/o trifluorometilo,

o

es un carbociclo tricíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros,

25 donde el carbociclo tricíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros puede estar hasta trisustituido, de forma idéntica o diferente, por alquilo-(C₁-C₃) y trifluorometilo y adicionalmente hasta tetrasustituido por flúor,

Ar¹ es un grupo de la fórmula



donde

30 ** marca el sitio de enlace al átomo de nitrógeno,

R^{3A} es flúor, cloro o trifluorometilo,

R^{3B} es hidrógeno o flúor

y

R^{3C} es hidrógeno, flúor o cloro

y los N-óxidos, sales, solvatos, sales de los N-óxidos y solvatos de los N-óxidos o sales de los mismos.

5 2. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la Reivindicación 1

donde

R^1 es NR^4R^5 ,

donde

R^4 es hidrógeno o metilo,

10 y

R^5 es alquilo-(C_1-C_4) o metilsulfonilo,

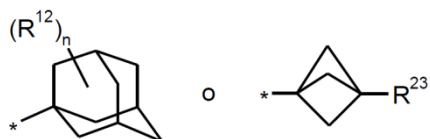
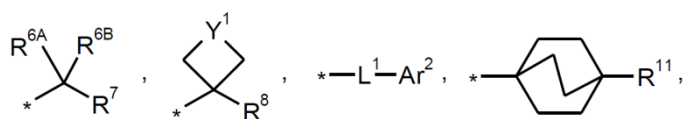
donde alquilo-(C_1-C_4) puede estar hasta disustituido por hidroxilo y adicionalmente hasta trisustituido por flúor,

o

15 R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo monocíclico de 4 a 6 miembros o bicíclico de 6 a 10 miembros, saturado o parcialmente insaturado, que puede contener uno o dos heteroátomos adicionales del grupo de N, O, S, SO y SO_2 como miembro de anillo,

20 donde el heterociclo monocíclico de 4 a 6 miembros y bicíclico de 6 a 10 miembros puede cada uno estar sustituido por 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo alquilo-(C_1-C_3), difluorometilo, trifluorometilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxilo, oxo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoximetilo, ciano, metoxicarbonilo, aminocarbonilo y monometilaminocarbonilo, y adicionalmente hasta tetrasustituido por flúor,

R^2 es un grupo de la fórmula



25

donde

* marca el sitio de enlace al átomo de nitrógeno del resto amida,

R^{6A} es hidrógeno o metilo,

30 R^{6B} es hidrógeno, alquilo-(C_1-C_4), ciclopropilo, trifluorometilo o trifluorometoximetilo,

R^7 es alquilo-(C_1-C_4), ciclopropilo o ciclobutilo,

donde (C₁-C₄)-alquilo puede estar hasta pentasustituido por flúor

Y¹ es -(CH₂)_k-, -CF₂-, -O-CH₂-, -CH₂-O- o -CH₂-O-CH₂-,

donde

k es 0, 1, 2 o 3,

5 R⁸ es metilo, trifluorometilo o 2,2,2-trifluoroetilo,

L¹ es un enlace o grupo de la fórmula -CR^{9A}R^{9B}-,

donde

R^{9A} representa hidrógeno o metilo,

R^{9B} representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo o trifluorometoximetilo,

10 Ar² es fenilo,

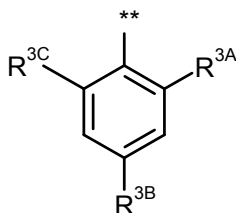
que puede estar mono o disustituido, de forma idéntica o diferente, por flúor, cloro, metilo y/o trifluorometilo,

R¹¹, R¹² y R²³ son cada uno independientemente hidrógeno, flúor, metilo, etilo o trifluoroetilo,

n es el número 1 o 2,

15 donde, si uno de los sustituyentes R¹¹, R¹² o R²³ ocurre dos veces en cada caso, sus definiciones pueden ser independientemente las mismas o diferentes,

Ar¹ es un grupo de la fórmula



donde

20 ** marca el sitio de enlace al átomo de nitrógeno,

R^{3A} es flúor, cloro o trifluorometilo,

R^{3B} es hidrógeno o flúor

y

R^{3C} es hidrógeno, flúor o cloro

25 y las sales, solvatos y solvatos de la sales de los mismos.

3. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2

donde

R¹ es NR⁴R⁵,

donde

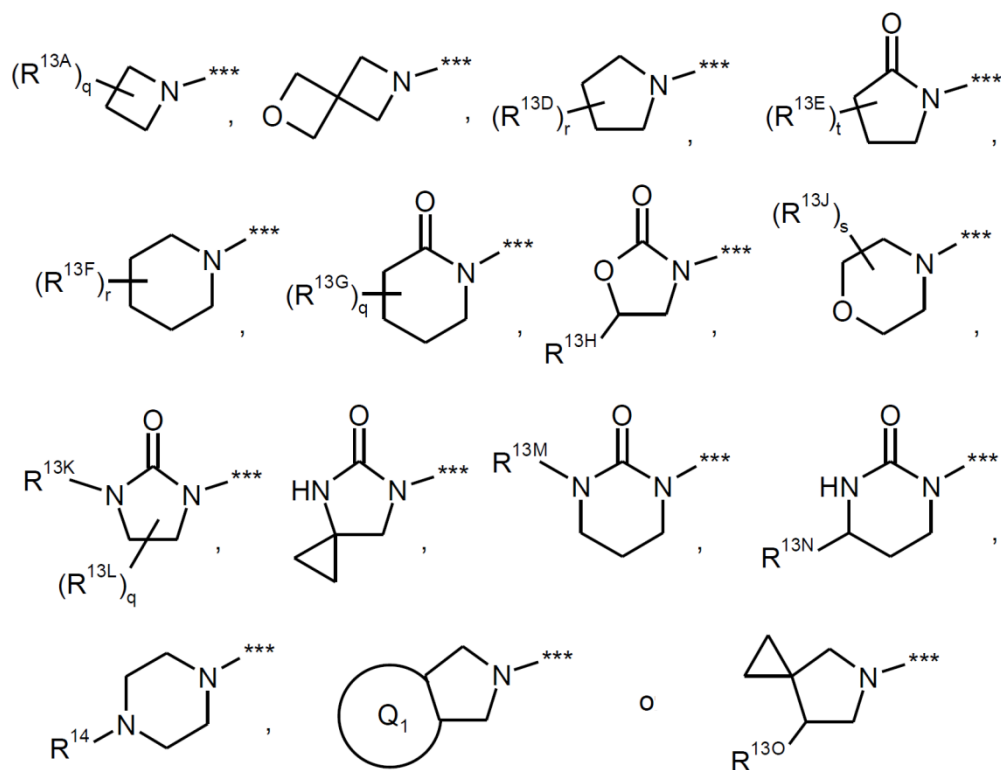
30 R⁴ es hidrógeno o metilo,

y

R⁵ es metilo, isopropilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-hidroxietilo o 2-hidroxipropilo,

o

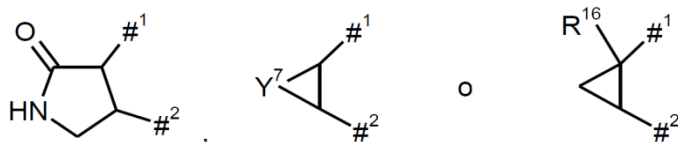
- 5 es un heterociclo monocíclico de 4 a 6 miembros o bicíclico de 6 a 8 miembros que se une a través de un átomo de nitrógeno y es de la fórmula



donde

*** marca el sitio de enlace al átomo de carbono del anillo de piridina,

- 10 el anillo Q₁ es un grupo de la fórmula



donde

#¹ y #² marcan el sitio de enlace al átomo de carbono del anillo de pirrolidina,

y

- 15 Y⁷ es -CF₂- o -CHR¹⁵-,

donde

R¹⁵ representa metoximetilo,

y

R¹⁶ es hidroxilo,

R^{13A} es flúor, hidroxilo, hidroximetilo, metilo, trifluorometilo o metoxi,

R^{13D} es hidrógeno, flúor, metilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi o difluorometoxi,

5 R^{13E} es hidrógeno, flúor, metilo, hidroxilo, hidroximetilo o metoxi,

R^{13F} es flúor, metilo, hidroxilo, hidroximetilo o ciano,

R^{13G} es flúor o hidroxilo,

R^{13H} es hidrógeno, metilo, hidroximetilo, aminocarbonilo o metoxycarbonilo,

R^{13J} es oxo, hidroximetilo o difluorometilo,

10 R^{13K} es hidrógeno, metilo o 2-hidroxietilo,

R^{13L} es hidrógeno o metilo,

R^{13M} es etil, 2-hidroxietilo o ciano,

R^{13N} es hidrógeno o etilo,

R^{13O} es hidrógeno o hidroxilo,

15 R¹⁴ es metilo, metoxycarbonilo o aminocarbonilo,

q es el número 0, 1 o 2,

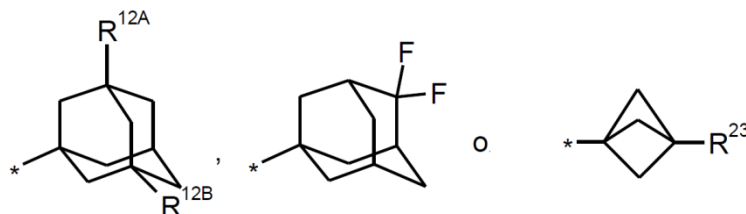
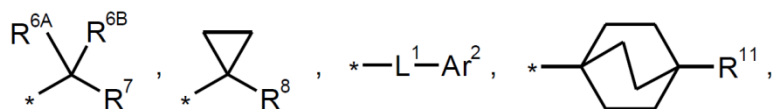
r es el número 0, 1, 2 o 3,

s es el número 0 o 1,

t es el número 0, 1, 2, 3 o 4,

20 donde en el caso que los sustituyentes R^{13A}, R^{13D}, R^{13E}, R^{13F}, R^{13G}, R^{13J} y R^{13L} ocurran más de una vez, las definiciones de los mismos pueden cada una ser las mismas o diferentes,

R² es un grupo de la fórmula



donde

30 * marca el sitio de enlace al átomo de nitrógeno del resto amida,

R^{6A} es hidrógeno o metilo,

R^{6B} es metilo, etilo, ciclopropilo, trifluorometilo o trifluorometoximetilo,

R⁷ es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, terc-butilo, 2-metilprop-1-ilo, trifluorometilo, difluorometilo, pentafluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo o ciclopropilo,

R⁸ es 2,2,2-trifluoroetilo,

L¹ es un enlace o grupo de la fórmula -CR^{9A}R^{9B}-,

5 donde

R^{9A} representa hidrógeno o metilo,

R^{9B} representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo o trifluorometoximetilo,

Ar² es fenilo,

10 que puede estar mono o disustituido, de forma idéntica o diferente, por flúor, cloro, metilo y/o trifluorometilo,

R¹¹ es hidrógeno, flúor o metilo,

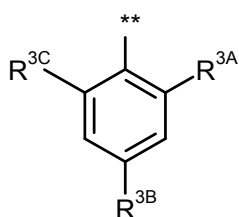
R^{12A} es hidrógeno, flúor, metilo, etilo o trifluorometilo,

R^{12B} es hidrógeno o flúor,

R²³ es hidrógeno, flúor o trifluorometilo,

15 y

Ar¹ es un grupo de la fórmula



donde

** marca el sitio de enlace al átomo de nitrógeno,

20 R^{3A} es flúor o cloro,

R^{3B} es hidrógeno o flúor,

y

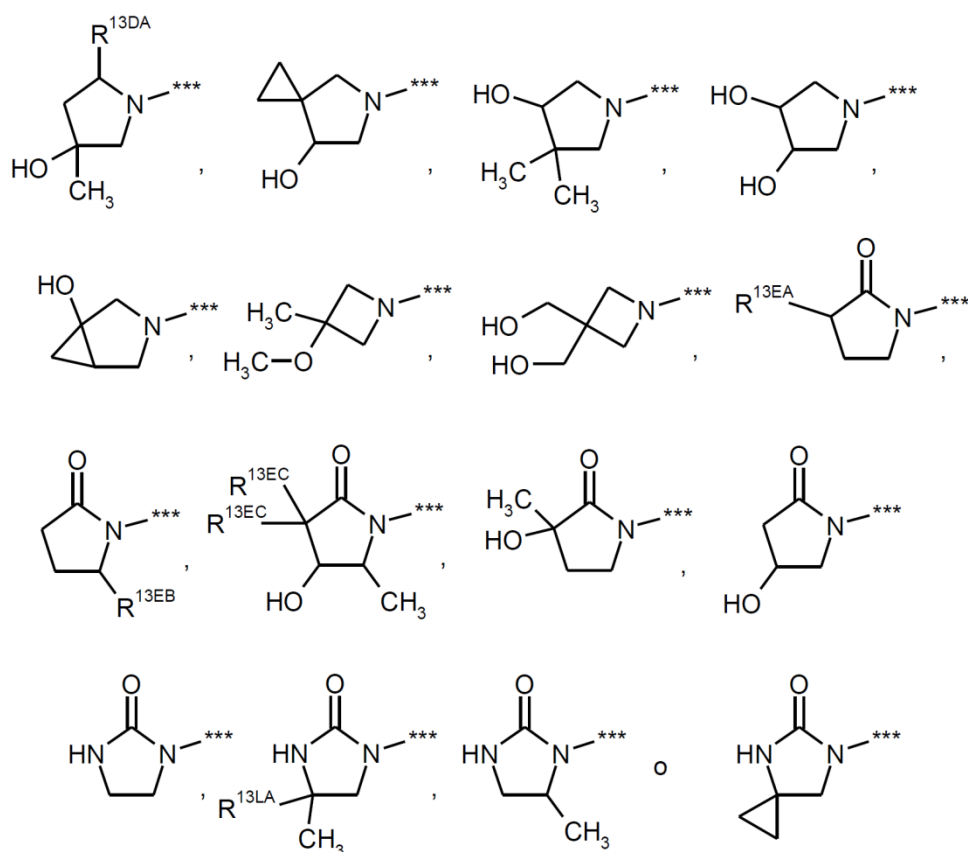
R^{3C} es hidrógeno, flúor o cloro

y las sales, solvatos y solvatos de la sales de los mismos.

25 4. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3

donde

R¹ es un grupo de la fórmula



donde

*** marca el sitio de enlace al átomo de carbono del anillo de piridina,

R^{13DA} es hidrógeno o metilo,

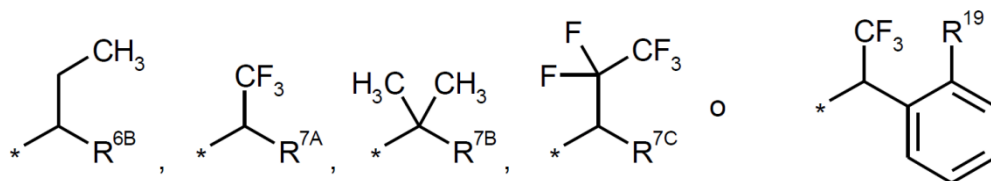
5 R^{13EA} es hidroxilo o hidroximetilo,

R^{13EB} es metilo o hidroximetilo,

R^{13EC} es hidrógeno o metilo,

R^{13LA} es hidrógeno o metilo,

R² es un grupo de la fórmula



10

donde

* marca el sitio de enlace al átomo de nitrógeno del resto amida,

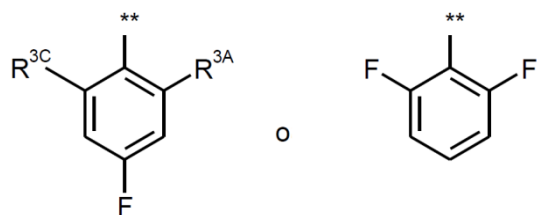
R^{6B} es trifluorometoximetilo,

R^{7A} es metilo, etilo, trifluorometilo o ciclopropilo,

15 R^{7B} es trifluorometilo, difluorometilo o 2,2,2-trifluoroetilo,

R^{7C} es metilo o etilo,
 R^{19} es cloro,
y
 Ar^1 es un grupo de la fórmula

5



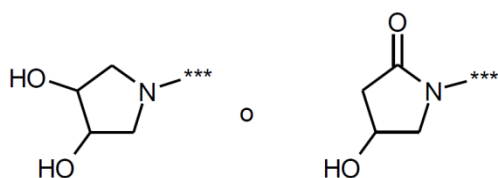
10 donde

** marca el sitio de enlace al átomo de nitrógeno,
 R^{3A} es flúor o cloro, y
 R^{3C} es hidrógeno o flúor,
y las sales, solvatos y solvatos de la sales de los mismos.

15 5. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4

donde

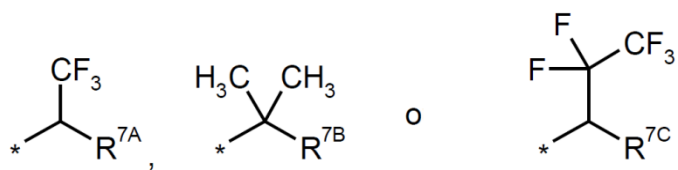
R^1 es un grupo de la fórmula



20

donde

25 *** marca el sitio de enlace al átomo de carbono del anillo de piridina,
 R^2 es un grupo de la fórmula



5 donde

* marca el sitio de enlace al átomo de nitrógeno del resto amida,

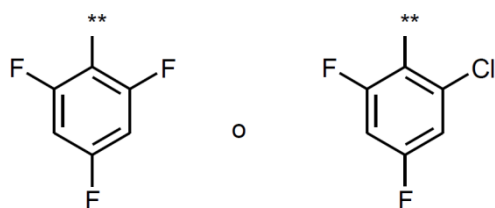
R^{7A} es etilo, trifluorometilo o ciclopropilo,

R^{7B} es trifluorometilo,

R^{7C} es metilo o etilo,

10 y

Ar^1 es un grupo de la fórmula



15

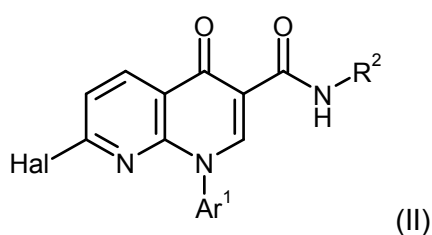
donde

** marca el sitio de enlace al átomo de nitrógeno,

y las sales, solvatos y solvatos de la sales de los mismos.

20 6. Proceso para preparar los compuestos de la fórmula (1) tal como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que

[A] un compuesto de la fórmula (II)



donde R² y Ar¹ tienen las definiciones provistas anteriormente

y

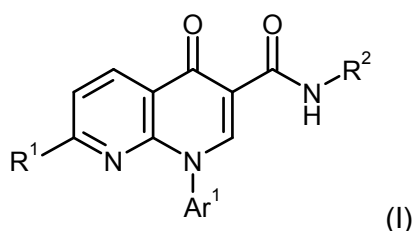
Hal es flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente cloro,

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (III)



donde R¹ tiene la definición provista anteriormente

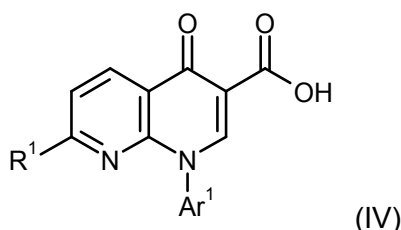
para proporcionar la carboxamida de la fórmula (I)



donde R¹, R² y Ar¹ tienen las definiciones provistas anteriormente,

10 o

[B] un compuesto de la fórmula (IV)



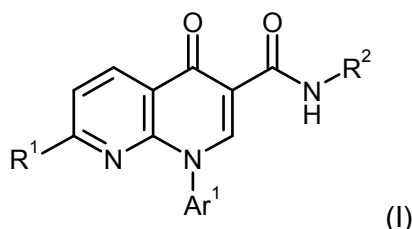
donde R¹ y Ar¹ tienen las definiciones provistas anteriormente

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (V)



donde R² tiene la definición provista anteriormente

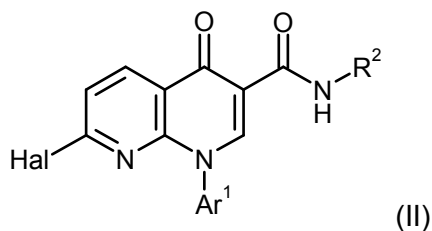
para proporcionar la carboxamida de la invención de la fórmula (I)



donde R¹, R² y Ar¹ tienen las definiciones provistas anteriormente,

20 y, si corresponde, los compuestos de la fórmula (I) obtenidos de esta forma se separan en sus enantiómeros y/o diastereómeros y/o se convierten con los solventes (i) y/o bases (ii) o ácidos apropiados en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

7. Compuesto de la fórmula (II),

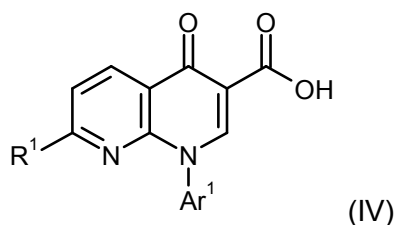


donde R² y Ar¹ tienen las definiciones que se proporcionan anteriormente para los compuestos de la fórmula (I)

5 y

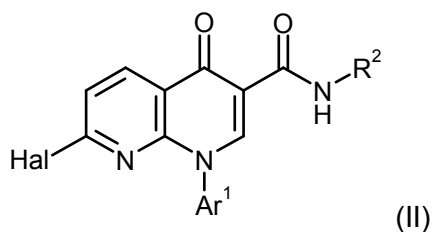
Hal es flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente cloro.

8. Compuesto de la fórmula (IV)



10 donde R¹ y Ar¹ tienen las definiciones que se proporcionan anteriormente para los compuestos de la fórmula (I).

9. Uso de un compuesto de la fórmula (II)



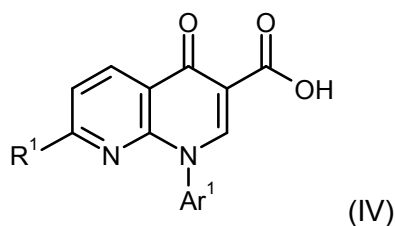
donde R² y Ar¹ tienen las definiciones que se proporcionan anteriormente para los compuestos de la fórmula (I)

15 y

Hal es flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente cloro,

o

de un compuesto de la fórmula (IV)



20 donde R¹ y Ar¹ tienen las definiciones que se proporcionan anteriormente para los compuestos de la fórmula (I)

para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5.

10. Compuesto tal como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 para usar en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades.

5 11. Compuesto de la fórmula (I) tal como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 para usar en un método de tratamiento y/o profilaxis de insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca coronaria, arritmia auricular y ventricular, insuficiencia renal y nefropatía.

10 12. Medicamento que comprende un compuesto tal como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales seleccionados del grupo que consiste en ingredientes hipotensivos activos, ingredientes antiarrítmicos activos, antagonistas de receptores de vasopresina, inhibidores de PDE5, inhibidores de agregación plaquetaria, activadores de sGC y estimuladores de sGC.

15 13. Medicamento que comprende un compuesto tal como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 en combinación con un excipiente inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.

14. Medicamento de acuerdo con la Reivindicación 12 o 13 para usar en el tratamiento y/o profilaxis de insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca coronaria, arritmia auricular y ventricular, insuficiencia renal y nefropatía.

20 15. Modulador alostérico positivo del receptor de M2 muscarínico para usar en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades.

16. Modulador alostérico positivo del receptor de M2 muscarínico para usar en el tratamiento y/o profilaxis de trastornos cardiovasculares y/o trastornos renales.

25 17. Modulador alostérico positivo del receptor de M2 muscarínico para usar en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 15 y 16,

caracterizado por tener una selectividad de subtipo para el receptor de M2 sobre los distintos receptores de acetilcolina muscarínicos en términos del efecto alostérico positivo.

30 18. Modulador alostérico positivo del receptor de M2 muscarínico para usar en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 15 a 17,

caracterizado por tener, dentro de un intervalo de concentración de 1 μ M-10 μ M, una selectividad idéntica o mayor para el receptor de M2 muscarínico que para el receptor de M4 muscarínico,

35 donde la selectividad se determina aquí como el cociente del cambio alostérico relacionado con el modulador respectivo en el valor EC_{50} de la curva de respuesta a la dosis de acetilcolina para el receptor de M2 en comparación con el receptor de M4.

40 19. Modulador alostérico positivo del receptor de M2 muscarínico para usar en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 15 a 18,

caracterizado por tener, dentro de un intervalo de concentración de 5 μ M-20 μ M, una selectividad al menos cuatro veces mayor para el receptor de M2 muscarínico que para el receptor de M1 muscarínico,

donde la selectividad se determina aquí como el cociente del cambio alostérico relacionado con el modulador respectivo en el valor EC_{50} de la curva de respuesta a la dosis de acetilcolina para el receptor de M2 en comparación con el receptor de M1.

20. Modulador alostérico positivo del receptor de M2 muscarínico para usar en el
5 tratamiento y/o profilaxis de enfermedades de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 15 a 19,

caracterizado por tener una estructura de 1-arilnaftiridin-3-carboxamida.