

- O=C1C=C(R3)N(C2=CC(=C(C=C2)OC(=O)R1)C(Cl)=C2)C(Cl)=C1
- (I)

R³ es (C₁–C₄)alquilo.

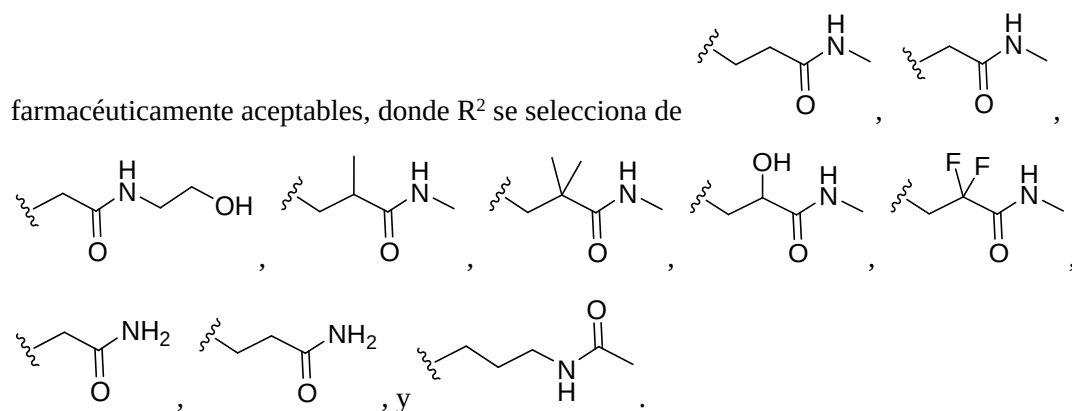
- aceptables, donde R¹ se selecciona de
-

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde A es -OR².

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde R^e se selecciona de H y (C₁-C₄)alquilo opcionalmente sustituido con uno o más -OH.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde R² es (C₁-C₄)alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de -NHC(O)CH₃, -C(O)NHCH₃, -C(O)NHCH₂CH₂OH y -C(O)NH₂, y donde el (C₁-C₄)alquilo además está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, -OH y -CN.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una de sus sales



7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde R³ es -CH₃.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde dicho compuesto es seleccionado del grupo que consiste en:

3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida;
 2-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-(2-hidroxietil)acetamida;
 3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)-2-metilpropoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida;

2-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilacetamida;

2-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilacetamida;

(R)-3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-propoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida;

(R)-3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N,2-dimetilpropanamida;

(S)-3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N,2-dimetilpropanamida;

N-(2-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)etil)acetamida;

(S)-3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-propoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida;

3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N,2,2-trimetilpropanamida;

(R)-3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-2-hidroxi-N-metilpropanamida;

(S)-3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-2-hidroxi-N-metilpropanamida;

(S)-3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-2-hidroxi-N-metilpropanamida;

3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-((3-hidroxi-oxetan-3-il)metoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida;

3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-2,2-difluoro-N-metilpropanamida;

2-(4-(5-(2-amino-2-oxo-etoxi)-8-cloro-2-metil-4-oxo-1,6-naftiridin-1(4H)-il)-3,5-diclorofenoxi)-N-metilacetamida;

3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)propanamida;

N-(3-(8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)propil)acetamida;

8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-2-metil-5-(2-(metilsulfonil)etil)-1,6-naftiridin-4(1H)-ona;

8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-5-(2-(metilsulfonyl)propil)-1,6-naftiridin-4(1H)-ona; y

8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)-2-metil-5-(3-(metilsulfonyl)propil)-1,6-naftiridin-4(1H)-ona.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde dicho compuesto está en una forma cristalina seleccionada de una forma libre, un hidrato, un solvato, un polimorfo y uno de sus cocristales.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, donde dicho compuesto es 3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida en cualquiera de las siguientes formas cristalinas:

(i) una forma cristalina libre denominada Modificación A-1, caracterizada porque dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cuatro o más valores 2θ ($\pm 0,1$ grados), cuando se mide usando una radiación $\text{CuK}\alpha$ con una longitud de onda de $1,5418 \text{ \AA}$ a una temperatura de alrededor de 22°C , seleccionados de los valores 2θ como se establece en la siguiente tabla:

Nro.	Ángulo 2θ	valor d $\text{\AA}$	Intensidad relativa %
1	7,7	11,47	99
2	11,3	7,86	5
3	15,4	5,74	10
4	16,4	5,40	32
5	17,7	5,00	9
6	21,2	4,19	19
7	22,7	3,91	9
8	23,3	3,81	43
9	24,0	3,70	100
10	26,4	3,37	12
11	27,2	3,28	23

(ii) una forma cristalina de hidrato denominada Modificación A–2, caracterizada porque dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cuatro o más valores 2θ ($\pm 0,1$ grados), cuando se mide usando una radiación $\text{CuK}\alpha$ con una longitud de onda de $1,5418 \text{ \AA}$ a una temperatura de alrededor de 22°C , seleccionados de los valores 2θ como se establece en la siguiente tabla:

Nro.	Ángulo 2θ	valor d $\text{\AA}$	Intensidad relativa %
1	7,6	11,62	17
2	10,7	8,30	3
3	15,2	5,81	4
4	16,9	5,24	27
5	21,4	4,15	17
6	24,0	3,70	100
7	25,8	3,45	3
8	27,4	3,26	17
9	30,7	2,91	2

(iii) una forma cristalina de hidrato denominada Modificación A–3, caracterizada porque dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cuatro o más valores 2θ ($\pm 0,1$ grados), cuando se mide usando una radiación $\text{CuK}\alpha$ con una longitud de onda de $1,5418 \text{ \AA}$ a una temperatura de alrededor de 22°C , seleccionados de los valores 2θ como se establece en la siguiente tabla:

Nro.	Ángulo 2θ	valor d $\text{\AA}$	Intensidad relativa %
1	7,6	11,55	23
2	15,3	5,78	9
3	17,0	5,22	18
4	20,7	4,29	5
5	21,4	4,14	8
6	22,2	3,99	33
7	25,9	3,44	20

8	29,1	3,07	10
9	32,3	2,77	12

(iv) una forma cristalina de hidrato denominada Modificación A–4, caracterizada porque dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cuatro o más valores 2θ ($\pm 0,1$ grados), cuando se mide usando una radiación $\text{CuK}\alpha$ con una longitud de onda de $1,5418 \text{ \AA}$ a una temperatura de alrededor de 22°C , seleccionados de los valores 2θ como se establece en la siguiente tabla:

Nro.	Ángulo 2θ	valor d $\text{\AA}$	Intensidad relativa %
1	7,3	12,11	29
2	10,3	8,59	3
3	15,5	5,73	10
4	22,1	4,02	3
5	23,1	3,84	100
6	23,9	3,73	19
7	25,5	3,49	7
8	25,9	3,44	6
9	26,4	3,37	50
10	31,2	2,86	8

(v) una forma cristalina de hidrato denominada Modificación A–5, caracterizada porque dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cuatro o más valores 2θ ($\pm 0,1$ grados), cuando se mide usando una radiación $\text{CuK}\alpha$ con una longitud de onda de $1,5418 \text{ \AA}$ a una temperatura de alrededor de 22°C , seleccionados de los valores 2θ como se establece en la siguiente tabla:

Nro.	Ángulo 2θ	valor d $\text{\AA}$	Intensidad relativa %
1	5,0	17,84	47
2	9,9	8,93	14
3	14,9	5,96	21

4	15,9	5,58	39
5	17,7	5,01	14
6	19,8	4,47	87
7	24,0	3,71	84
8	25,5	3,49	68
9	27,2	3,28	23

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, que además comprende por lo menos un agente farmacéuticamente activo adicional seleccionado de agentes antiarrítmicos de Clase I, agentes antiarrítmicos de Clase II, agentes antiarrítmicos de Clase III, agentes antiarrítmicos de Clase IV, agentes antiarrítmicos de Clase V, glucósidos cardíacos y otros fármacos que afectan a la refractariedad auricular; moduladores de la hemostasia, antitrombóticos; inhibidores de la trombina; inhibidores del factor VIIa; anticoagulantes, inhibidores del factor Xa, e inhibidores directos de la trombina; agentes antiplaquetarios, inhibidores de la ciclooxygenasa, inhibidores del receptor de adenosina difosfato (ADP), inhibidores de la fosfodiesterasa, glicoproteína IIB/IIA, inhibidores de la recaptación de adenosina; agentes antidislipídemicos, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, otros agentes reductores del colesterol; secuestrantes de ácidos biliares; inhibidores de la absorción de colesterol; inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP); inhibidores del sistema de transporte de ácidos biliares ileales (inhibidores IBAT); resinas aglutinantes de ácidos biliares; ácido nicotínico y análogos del mismo; antioxidantes; ácidos grasos omega-3; agentes antihipertensivos, incluidos antagonistas de los receptores adrenérgicos, bloqueadores beta, bloqueadores alfa, bloqueadores mixtos alfa/beta; agonistas de receptores adrenérgicos, agonistas alfa-2; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), bloqueadores de los canales de calcio; antagonistas de los receptores de angiotensina II; antagonistas de los receptores de aldosterona; fármacos adrenérgicos de acción central, agonistas alfa centrales; y agentes diuréticos; agentes contra la obesidad, inhibidores de la lipasa pancreática, moduladores de la proteína de transferencia microsomal (MTP), inhibidores de la diacil glicerolaciltransferasa (DGAT), antagonistas de los receptores de cannabinoides (CBI); insulina y análogos de insulina; secretagogos de insulina; agentes que mejoran la acción de la incretina, inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-4), agonistas del péptido I de tipo glucagón (GLP-1); agentes sensibilizantes de la insulina, agonistas del receptor gamma activado

por proliferadores de peroxisomas (PPAR γ), agentes que modulan el equilibrio hepático de la glucosa, inhibidores de fructosa 1,6-bisfosfatasa, inhibidores de glucógeno fosforilasa, inhibidores de glucógeno sintasa quinasa, activadores de glucoquinasa; agentes diseñados para reducir/ralentizar la absorción de glucosa del intestino, inhibidores de alfa-glucosidasa; agentes que antagonizan las acciones o reducen la secreción de glucagón, análogos de amilina; agentes que previenen la reabsorción de glucosa por el riñón e inhibidores del transportador de glucosa dependiente de sodio 2 (SGLT-2).

13. Un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12.

14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, donde la enfermedad o el trastorno es una enfermedad o un trastorno que responde a la inhibición del receptor GIRK1/4.

15. El método de acuerdo con la reivindicación 13 o la reivindicación 14, donde la enfermedad o el trastorno que responde a la inhibición del receptor GIRK1/4 se selecciona de arritmia cardíaca, fibrilación auricular, bradiarritmia, bradicardia, bloqueo cardíaco, síndrome del seno enfermo, hiperactivación parasimpática, hiperaldosteronismo primario, hipotensión, y síncope vasovagal.

16. Un método para mantener un ritmo sinusal después de la cardioversión en un paciente con inicio persistente o reciente de fibrilación auricular o prevenir una recurrencia en un paciente con fibrilación auricular paroxismal, donde el método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12.

17. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, donde la administración del compuesto o de la composición farmacéutica es por vía oral.

18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, para el uso como un medicamento.

19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12 para el uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno que responde a la inhibición del receptor GIRK1/4, donde la enfermedad o el trastorno que responde a la inhibición del receptor GIRK1/4 se selecciona de arritmia cardíaca, fibrilación auricular, bradiarritmia, bradicardia, bloqueo cardíaco, síndrome del seno enfermo, hiperactivación parasimpática, hiperaldosteronismo primario, hipotensión, y síncope vasovagal.

20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, para el uso en el mantenimiento de un ritmo sinusal después de la cardioversión en un paciente con inicio persistente o reciente de fibrilación auricular, o en la prevención de una recurrencia en un paciente con fibrilación auricular paroxismal.

21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12 para el uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno que responde a la inhibición del receptor GIRK1/4, donde la enfermedad o el trastorno que responde a la inhibición del receptor GIRK1/4 se selecciona de arritmia cardíaca, fibrilación auricular, bradiarritmia, bradicardia, bloqueo cardíaco, síndrome del seno enfermo, hiperactivación parasimpática, hiperaldosteronismo primario, hipotensión, y síncope vasovagal.

22. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno que responde a la inhibición del receptor GIRK1/4, donde la enfermedad o el trastorno que responde a la inhibición del receptor GIRK1/4 se selecciona de arritmia cardíaca, fibrilación auricular, bradiarritmia, bradicardia, bloqueo cardíaco, síndrome del seno enfermo, hiperactivación parasimpática, hiperaldosteronismo primario, hipotensión, y síncope vasovagal.

23. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en el mantenimiento de un ritmo sinusal después de la

cardioversión en un paciente con inicio persistente o reciente de fibrilación auricular, o en la prevención de una recurrencia en un paciente con fibrilación auricular paroxismal.