

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) RU⁽¹¹⁾ 2014 124 101⁽¹³⁾ A(51) МПК
C07D 491/048 (2006.01)ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2014124101/04, 15.11.2012

Приоритет(ы):

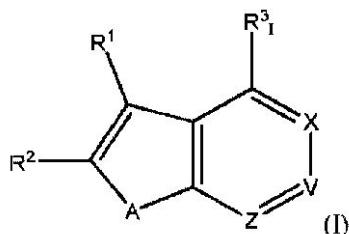
(30) Конвенционный приоритет:
15.11.2011 GB 1119703.5;
09.08.2012 GB 1214250.1

(43) Дата публикации заявки: 27.12.2015 Бюл. № 36

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 16.06.2014(86) Заявка РСТ:
GB 2012/052842 (15.11.2012)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2013/072694 (23.05.2013)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"(71) Заявитель(и):
ЗЕНШЕН ЛИМИТЕД (GB)(72) Автор(ы):
МАДЖ Дэвид (GB),
ЧАНЬ Фиона (GB),
ДЖОН Дерек Эдвард (GB),
ЭДВАРДС Саймон Д. (GB),
БЛАНТ Ричард (GB),
ХАРЦУЛАКИС Бэзил (GB),
БРАУН Линдси (GB)(54) ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТИЕНО- И ФУРО- ПИРИМИДИНОВ И ПИРИМИДИНОВ В КАЧЕСТВЕ
ИНГИБИТОРОВ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ

(57) Формула изобретения

1. Соединение, имеющее формулу (I)

или его пригодное для фармацевтических целей производное,
где А является О или S;Х является N или CR_{II}³;V является N или CR_{III}³;Z является N или CR_{IV}³; где одна или две группы V, X и Z является N;R¹ выбирается из альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного
циклоалкила, альтернативно замещенного арила или альтернативно замещенного

R U 2 0 1 4 1 2 4 1 0 1 A

гетероарила;

R^2 выбирается из H, гало, -CN, трифторметила, альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного алкокси, -NR⁴R⁵, -NR⁶C(O)R⁷, -NR⁶S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁴R⁵, -CONR⁴R⁵, -CO₂R⁷, альтернативно замещенного оксазолинила, -SR¹⁴, -S(O)R¹⁴ и -S(O)₂R¹⁴;

R_I^3 выбирается из H, гало, -CN, трифторметила, альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного алкокси, альтернативно замещенного гетероциклоалкокси, -NR⁶C(O)R⁷, -NR⁶S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁴R⁵, -CONR⁴R⁵, -CO₂R⁷, -NR⁸R⁹, -C≡C-J, альтернативно замещенного циклоалкила-J и -(NR^aR^b)-J;

каждый из R_{II}^3 , R_{III}^3 и R_{IV}^3 по отдельности выбирается из H, гало, -CN, трифторметила, альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного алкокси, альтернативно замещенного гетероциклоалкокси, альтернативно замещенного гетероциклоалкила, -NR⁶C(O)R⁷, -NR⁶S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁴R⁵, -CONR⁴R⁵, альтернативно замещенного - алкилен-CONR⁴R⁵, -CO₂R⁷, -NR¹⁰R¹¹, -C≡C-J, альтернативно замещенного циклоалкила-J и -(NR^cR^d)-J, при условии, что R_I^3 - это -C≡C-J, альтернативно замещенный циклоалкила-J или -(NR^aR^b)-J, и/или, по меньшей мере, один из R_{II}^3 , R_{III}^3 и R_{IV}^3 присутствует в форме -C≡C-J, альтернативно замещенного циклоалкила-J или -(NR^cR^d)-J;

где R^a и R^b присоединены с образованием альтернативно замещенного 4-7-членного гетероциклоалкильного кольца, которое альтернативно присоединено мостиковой связью, альтернативно замещенного C₁₋₂алкилена, -NR⁶-, -O- или -S(O)₂-, где альтернативно соединенное мостиковой связью, альтернативно замещенное гетероциклоалкильное кольцо выбрано из группы, состоящей из азетидина, пирролидина, пиперидинила, морфолинила, тетрагидро-1,3-оксазинила, гексагидропирамидина, 1,4-тиазанила, азепанила, 1,4-оксаазепанила и 1,4-тиазепанила;

где R^c и R^d присоединены с образованием альтернативно замещенного 4-7-членного гетероциклоалкильного кольца, которое является альтернативно присоединенным мостиковой связью, альтернативно замещенным C₁₋₂алкиленом, -NR⁶-, -O- или -S(O)₂-,

J выбирается из H и -(CR¹²R¹³)_q-L-M-W,

Где q равно 0, 1 или 2;

L является -O- или -N(G)-; и

G выбирается из водорода, альтернативно замещенного алкила и альтернативно замещенного циклоалкила;

M является -(CR¹²R¹³)_t-;

t равно 0, 1, 2 или 3;

W выбирается из группы, состоящей из альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного алкокси, альтернативно замещенного алкенила, альтернативно замещенного циклоалкила, альтернативно замещенного гетероциклоалкила, альтернативно замещенного арила, альтернативно замещенного гетероарила и -NR⁸R⁹,

где если W является альтернативно замещенный циклоалкил, то он может быть альтернативно соединенным мостиковой связью или альтернативно замещенным C₁₋₂алкиленом, и

где если W является альтернативно замещенный гетероциклоалкил, то он может быть альтернативно присоединенным мостиковой связью, альтернативно замещенным C₁₋₂алкиленом, -NR⁶-, -O- или -S(O)_z;

либо, если L=-N(G)-, то L, G, M и W могут быть присоединены с образованием альтернативно замещенного гетероциклоалкила, альтернативно замещенного гетероциклоалкенила или альтернативно замещенного гетероарила;

z является 0, 1 или 2;

R⁴ и R⁵, в каждом отдельно взятом случае, по отдельности выбираются из H, альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного арила, альтернативно замещенного гетероарила и альтернативно замещенного циклоалкила, либо присоединены с образованием альтернативно замещенного гетероциклоалкила;

R⁶ и R⁷, в каждом отдельно взятом случае, по отдельности выбирается из H и альтернативно замещенного алкила, либо присоединены с образованием альтернативно замещенного гетероциклоалкила;

R⁸ и R⁹, в каждом отдельно взятом случае, по отдельности выбирается из альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного арила, альтернативно замещенного гетероциклоалкила, альтернативно замещенного гетероарила и альтернативно замещенного циклоалкила;

R¹⁰ и R¹¹, в каждом отдельно взятом случае, по отдельности выбирается из H, альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного арила, альтернативно замещенного гетероциклоалкила, альтернативно замещенного гетероарила и альтернативно замещенного циклоалкила;

R¹² и R¹³, в каждом отдельно взятом случае, по отдельности выбирается из H, гидрокси и альтернативно замещенного алкила, либо присоединены с образованием альтернативно замещенного циклоалкильного кольца, либо вместе могут образовывать связь =O;

R¹⁴ является альтернативно замещенный алкил,
где альтернативно заместители независимо выбираются из гало, тригалометила, тригалоэтила, тригалометокси, тригалоэтокси, -OH, -NO₂, -CN, -CO₂H, -CO₂C₁₋₆алкила, -SO₃H, -SOC₁₋₆алкила, -SO₂C₁₋₆алкила, -NHSO₂C₁₋₆алкила, -NC₁₋₆алкилSO₂C₁₋₆алкила, -SO₂NH₂, -SO₂NHC₁₋₆алкила, -SO₂N(C₁₋₆алкил)₂, -NHSO₂NH₂, -NHSO₂NHC₁₋₆алкила, -NHSO₂N(C₁₋₆алкил)₂, -NC₁₋₆алкилSO₂NH₂, -NC₁₋₆алкилSO₂NHC₁₋₆алкила, -NC₁₋₆алкилSO₂N(C₁₋₆алкил)₂, -C(=O)H, -C(=O)C₁₋₆алкила, -NHC(=O)C₁₋₆алкила, -NC₁₋₆алкилC(=O)C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкилендиокси, =O, -N(C₁₋₆алкил)₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHC₁₋₆алкила, -C(=O)N(C₁₋₆алкил)₂, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHC₁₋₆алкила, -NHC(=O)N(C₁₋₆алкил)₂, -NC₁₋₆алкилC(=O)NH₂, -NC₁₋₆алкилC(=O)NHC₁₋₆алкила, -NC₁₋₆алкилC(=O)N(C₁₋₆алкил)₂, -C(=NH)NH₂, -C(=NH)NHC₁₋₆алкила, -C(=NH)N(C₁₋₆алкил)₂, -C(=NC₁₋₆алкил)NH₂, -C(=NC₁₋₆алкил)N(C₁₋₆алкил)₂, -C₁₋₆алкила, -C₃₋₆циклоалкила, -C₃₋₆гетероциклоалкила, 2-имидаэтидинон-3-ила, 1-C₁₋₆алкил-2-имидаэтидинон-3-ила, C₁₋₆алкилC₃₋₆гетероциклоалкила, арила, галоарила, C₁₋₆алкоксиарила, -C₁₋₆алкилен-NHSO₂C₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкилен-NC₁₋₆алкилSO₂C₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкилен-SO₂NH₂, -C₁₋₆

алкилен-SO₂NHC₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкилен-SO₂N(C₁₋₆алкил)₂, -Z^tH, -Z^t-C₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкилен-Z^tH, -Z^t-C₃₋₆циклоалкила, или -C(=O)NHC₁₋₆алкилен-Z^tH, где Z^t по отдельности O, S, NH или N(C₁₋₆алкил),

где указанное соединение не является:

2-бензил-5-метил-4-морфолин-4-ил-тиено[2,3-d]пиrimидин-6-карбонитрилом, трет-бутиловым эфиром [1-(5-фенил-тиено[2,3-d]пиrimидин-4-ил)-пиперидин-4-ил]-карбаминовой кислоты, трет-бутиловым эфиром [1-(6-метил-5-фенил-тиено[2,3-d]пиrimидин-4-ил)-пиперидин-4-ил]-карбаминовой кислоты,

трет-бутиловым эфиром [1-[5-(4-бром-фенил)-тиено[2,3-d]пиrimидин-4-ил)-пиперидин-4-ил]-карбаминовой кислоты,

трет-бутиловым эфиром [1-(5-п-толил-тиено[2,3-d]пиrimидин-4-ил)-пиперидин-4-ил]-карбаминовой кислоты,

трет-бутиловым эфиром [1-(5-метил-тиено[2,3-d]пиrimидин-4-ил)-пиперидин-4-ил]-карбаминовой кислоты,

1-(5-фенил-тиено[2,3-d]пиrimидин-4-ил)-пиперидин-4-иламином,

1-(6-метил-5-фенил-тиено[2,3-d]пиrimидин-4-ил)-пиперидин-4-иламином,

1-(5-(4-бром-фенил)-тиено[2,3-d]пиrimидин-4-ил)-пиперидин-4-иламином,

1-(5-п-толил-тиено[2,3-d]пиrimидин-4-ил)-пиперидин-4-иламином,

1-(5-метил-тиено[2,3-d]пиrimидин-4-ил)-пиперидин-4-иламином,

1-(5-фенил-тиено[2,3-d]пириллидин-4-ил)-пиперидин-4-оном,

1-[5-(4-бром-фенил)-тиено[2,3-d]пиrimидин-4-ил]-пиперидин-4-оном,

1-(5-п-толил-тиено[2,3-d]пиrimидин-4-ил)-пиперидин-4-оном,

1-(6-метил-5-фенил-тиено[2,3-d]пириллидин-4-ил)-пиперидин-4-оном,

2-[1-[5-(4-бром-фенил)-тиено[2,3-d]пириллидин-4-ил]-пиперидин-4-иламино]-циклогексанолом,

2-[1-(5-п-толил-тиено[2,3-d]пириллидин-4-ил)-пиперидин-4-иламино]-циклогексанолом,

циклогексанолом,

1-бензилокси-3-[1-(5-фенил-тиено[2,3-d]пиrimидин-4-ил)-пиперидин-4-иламино]-пропан-2-олом,

2-[1-(5-фенил-тиено[2,3-d]пиrimидин-4-ил)-пиперидин-4-иламино]-циклогексанолом,

5-метокси-2-[1-(5-фенил-тиено[2,3-d]пиrimидин-4-ил)-пиперидин-4-иламино]метил]-фенолом,

бис-(2-фтор-бензил)-[1-(5-фенил-тиено[2,3-d]пириллидин-4-ил)-пиперидин-4-ил]-амином,

2-фтор-6-[[1-(6-метил-5-фенил-тиено[2,3-d]пиrimидин-4-ил)-пиперидин-4-иламино]метил]-фенолом,

2-([1-[5-(4-бром-фенил)-тиено[2,3-d]пириллидин-4-ил]-пиперидин-4-иламино]метил)-6-фтор-фенол,

2-фтор-6-[[1-(5-п-толил-тиено[2,3-d]пиrimидин-4-ил)-пиперидин-4-иламино]метил]-фенолом,

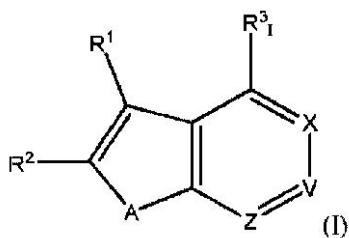
(3-бензилокси-2-гидрокси-пропил)-[1-(5-фенил-тиено[2,3-d]пириллидин-4-ил)-пиперидин-4-ил]-аммонием; хлоридом,

4-[4-[2-(4-Ффор-феноксиметил-морфолин-4-ил)-пиперидин-1-ил]-5-фенил-тиено[2,3-d]пиrimидином,

4-[4-[2-(бензо[1,3]диоксол-5-илоксиметил)-морфолин-4-ил]-пиперидин-1-ил]-5-фенил-тиено[2,3-d]пиrimидином, или

6-(бензо[1,3]диоксол-5-илоксиметил)-4-[1-(5-фенил-тиено[2,3-d]пиrimидин-4-ил)-пиперидин-4-ил]морфолин-3-оном.

2. Соединение по п. 1, где А является S, Z является N и V является CR_{III}^3 .
3. Соединение по п. 1 или 2, где X является N.
4. Соединение по п. 1 или 2, где R^1 является фенил.
5. Соединение по п. 1 или 2, где R^2 выбирается из H, трифторметила, замещенного алкила, альтернативно замещенного алcoxси, NR^4R^5 , $-NR^6C(O)R^7$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-CONR^4R^5$, CO_2R^7 , альтернативно замещенного оксазолинила, $-SR^{14}$, $-S(O)R^{14}$ и $-S(O)_2R^{14}$.
6. Соединение по п. 1 или 2, где R_1^3 выбирается из трифторметила, альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного алcoxси, альтернативно замещенного гетероциклоалcoxси, $-NR^6C(O)R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-CONR^4R^5$, $-CO_2R^7$, $-NR^8R^9$, альтернативно замещенного циклоалкила-J и $-(NR^aR^b)-J$;
7. Соединение по п. 1 или 2, где R_1^3 выбирается из H, гало, -CN, трифторметила, альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного алcoxси, альтернативно замещенного гетероциклоалcoxси, альтернативно замещенного гетероциклоалкилалкил, $-NR^6C(O)R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-CONR^4R^5$, альтернативно замещенного -алкилен- $CONR^4R^5$, $-CO_2R^7$, $-NR^{10}R^{11}$, альтернативно замещенного циклоалкила-J и $-(NR^cR^d)-J$.
8. Соединение по п. 1 или 2, где R_1^3 является $-(NR^aR^b)-J$.
9. Соединение по п. 1 или 2, где R_1^3 является $-(NR^aR^b)-J$, V является CR_{III}^3 , и R_{III}^3 является H или $-(NR^cR^d)-J$, и, по меньшей мере, в одном случае, J является $-(CR^{12}R^{13})_q-L-M-W$.
10. Соединение по п. 1 или 2, где р равно 0 или 1.
11. Соединение по п. 1 или 2, где q равно 1.
12. Соединение по п. 1 или 2, где t равно 0, 1 или 2.
13. Соединение по п. 1 или 2, где t равно 2.
14. Соединение по п. 1 или 2, где L является O.
15. Соединение по п. 1 или 2, где L является $-N(G)-$.
16. Соединение по п. 1 или 2, где R^{12} и R^{13} является в каждом случае H.
17. Соединение по п. 1 или 2, где W является альтернативно замещенный гетероциклоалкил.
18. Фармацевтический состав, включающий, по меньшей мере, одно соединение, заявленное в п. 1 или 2, и альтернативно один или более пригодных для фармацевтических целей наполнителей.
19. Соединение по п. 1 или 2 используемое для лечения.
20. Состав по п. 18 используемый для лечения.
21. Способ лечения заболеваний или состояний, опосредованных $K_{ir}3.1$ и/или $K_{ir}3.4$ или любыми их гетеромультимерами, или способ, который требует ингибирования $K_{ir}3.1$ и/или $K_{ir}3.4$ или любых их гетеромультимеров, включающий введение пациенту эффективного количества, по меньшей мере, одного соединения, имеющего формулу (I).



или его пригодное для фармацевтических целей производное, где А является О или S;

Х является N или CR_{II}³;

V является N или CR_{III}³;

Z является N или CR_{IV}³;

где одна или две группы V, X и Z является N;

R¹ выбирается из альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного циклоалкила, альтернативно замещенного арила или альтернативно замещенного гетероарила;

R² выбирается из H, гало, -CN, трифторметила, альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного алcoxи, -NR⁴R⁵, -NR⁶C(O)R⁷, -NR⁶S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁴R⁵, -CONR⁴R⁵, -CO₂R⁷, альтернативно замещенного оксазолинила, -SR¹⁴, -S(O)R¹⁴ и -S(O)₂R¹⁴;

R_I³ выбирается из H, гало, -CN, трифторметила, альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного алcoxи, альтернативно замещенного гетероциклоалcoxи, -NR⁶C(O)R⁷, -NR⁶S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁴R⁵, -CONR⁴R⁵, -CO₂R⁷, -NR⁸R⁹, -C≡C-J,

альтернативно замещенного циклоалкила-J и -(NR^aR^b)-J;

каждый из R_{II}³, R_{III}³ и R_{IV}³ по отдельности выбирается из H, гало, -CN, трифторметила, альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного алcoxи, альтернативно замещенного гетероциклоалcoxи, альтернативно замещенного гетероциклоалкилалкила, -NR⁶C(O)R⁷, -NR⁶S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁴R⁵, -CONR⁴R⁵, альтернативно замещенного -алкилен-CONR⁴R⁵, -CO₂R⁷, -NR¹⁰R¹¹-C≡C-J, альтернативно замещенного циклоалкила-J и -(NR^cR^d)-J, при условии, что R_I³ - это -C≡C-J, альтернативно замещенный циклоалкила-J или -(NR^aR^b)-J и/или, по меньшей мере, один из R_{II}³, R_{III}³ и R_{IV}³ присутствует в форме -C≡C-J, альтернативно замещенного циклоалкила-J или -(NR^cR^d)-J;

где Ra и Rb присоединены с образованием альтернативно замещенного 4-7-членного гетероциклоалкильного кольца, которое альтернативно присоединено мостиковой связью, альтернативно замещенного C1-2алкилена, -NR6-, -O- или -S(O)z-, где альтернативно соединенное мостиковой связью, альтернативно замещенное гетероциклоалкильное кольцо выбрано из группы, состоящей из азетидина, пирролидина, пиперидинила, морфолинила, тетрагидро-1,3-оксазинила, гексагидропириимицинила, 1,4-тиазанила, азепанила, 1,4-оксаазепанила и 1,4-тиеазепанила;

где Rc и Rd присоединены с образованием альтернативно замещенного 4-7-членного гетероциклоалкильного кольца, которое является альтернативно присоединенным

A

2014124101

RU

R U 2 0 1 4 1 2 4 1 0 1 A

мостиковой связью, альтернативно замещенным С1-2алкиленом, -NR6-, -O- или -S(O)z-;

J выбирается из H и $-(CR^{12}R^{13})_q-L-M-W$,
Где q является 0, 1 или 2;
L является -O- или -N(G)-; и
G выбирается из водорода, альтернативно замещенного алкила и альтернативно замещенного циклоалкила;
M является $-(CR^{12}R^{13})_t$;
t является 0, 1, 2 или 3;
W выбирается из группы, состоящей из альтернативно замещаемого алкила, альтернативно замещаемого алкокси, альтернативно замещаемого алкенила, альтернативно замещаемого циклоалкила, альтернативно замещаемого гетероциклоалкила, альтернативно замещаемого арила, альтернативно замещаемого гетероарила и $-NR^8R^9$,
где при W, альтернативно замещаемом на циклоалкил, возможна его связь мостиком либо альтернативная замена на С1-2алкилен, и
где если W является альтернативно замещенный гетероциклоалкил, то он может быть альтернативно присоединенным мостиковой связью, альтернативно замещенным С1-2 алкиленом, -NR6-, -O- или -S(O)z-;
либо, если L=-N(G)-, то L, G, M и W могут быть присоединены с образованием альтернативно замещенного гетероциклоалкила, альтернативно замещенного гетероциклоалкенила или альтернативно замещенного гетероарила;
z является 0, 1 или 2;

R^4 и R^5 в каждом случае независимо выбираются из H, альтернативно замещаемого алкила, альтернативно замещаемого арила, альтернативно замещаемого гетероарила и альтернативно замещаемого циклоалкила, либо связываются, образуя альтернативно замещаемый гетероциклоалкил;

R6 и R7 в каждом случае независимо выбираются из H и альтернативно замещенного алкила, либо присоединены с образованием альтернативно замещенного гетероциклоалкила;

R8 и R9 в каждом случае независимо выбираются из альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного арила, альтернативно замещенного гетероциклоалкила, альтернативно замещенного гетероарила и альтернативно замещенного циклоалкила;

R10 и R11 в каждом случае независимо выбираются из H, альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного арила, альтернативно замещенного гетероциклоалкила, альтернативно замещенного гетероарила и альтернативно замещенного циклоалкила;

R12 и R13 в каждом случае независимо выбираются из H, гидрокси и альтернативно замещенного алкила, либо присоединены с образованием альтернативно замещенного циклоалкильного кольца, либо вместе могут образовывать связь =O;

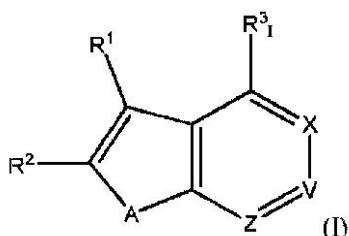
R14 является альтернативно замещенным алкилом,
где альтернативные заместители независимо выбираются из гало, тригалометила, тригалоэтила, тригалометокси, тригалоэтокси, -OH, -NO₂, -CN, -CO₂H, -CO₂C₁₋₆алкила, -SO₃H, -SOC₁₋₆алкила, -SO₂C₁₋₆алкила, -NHSO₂C₁₋₆алкила, -NC₁₋₆алкилSO₂C₁₋₆алкила, -SO₂NH₂, -SO₂NHC₁₋₆алкила, -SO₂N(C₁₋₆алкил)₂, -NHSO₂NH₂, -NHSO₂NHC₁₋₆алкила, -NHSO₂N(C₁₋₆алкил)₂, -NC₁₋₆алкилSO₂NH₂, -NC₁₋₆алкилSO₂NHC₁₋₆алкила, -NC₁₋₆алкилSO₂N(C₁₋₆алкил)₂, -C(=O)H, -C(=O)C₁₋₆алкила, -NHC(=O)C₁₋₆алкила, -NC₁₋₆алкилC

(=O)C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкилендиокси, =O, -N(C₁₋₆алкил)₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHC₁₋₆алкила, -C(=O)N(C₁₋₆алкил)₂, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHC₁₋₆алкила, -NHC(=O)N(C₁₋₆алкил)₂, -NC₁₋₆алкилC(=O)NH₂, -NC₁₋₆алкилC(=O)NHC₁₋₆алкила, -NC₁₋₆алкилC(=O)N(C₁₋₆алкил)₂, -C(=NH)NH₂, -C(=NH)NHC₁₋₆алкила, -C(=NH)N(C₁₋₆алкил)₂, -C(=NC₁₋₆алкил)NH₂, -C(=NC₁₋₆алкил)NHC₁₋₆алкила, -C(=NC₁₋₆алкил)N(C₁₋₆алкил)₂, -C₁₋₆алкила, -C₃₋₆циклоалкила, -C₃₋₆гетероциклоалкила, 2-имидаэолидинон-3-ила, 1-C₁₋₆алкил-2-имидаэолидинон-3-ила, C₁₋₆алкилC₃₋₆гетероциклоалкила, арила, галоарила, C₁₋₆алкоксиарила, -C₁₋₆алкилен-NHSO₂C₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкилен-NC₁₋₆алкилSO₂C₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкилен-SO₂NH₂, -C₁₋₆алкилен-SO₂NHC₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкилен-SO₂N(C₁₋₆алкил)₂, -Z^tH, -Z^t-C₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкилен-Z^tH, -Z^t-C₃₋₆циклоалкила, или -C(=O)NHC₁₋₆алкилен-Z^tH, где Z^t по отдельности O, S, NH или N(C₁₋₆алкил),

или фармацевтического состава, включающего, по меньшей мере, одно соединение, имеющее формулу (I), и альтернативно один или более пригодных для фармацевтических целей наполнителей.

22. Способ по п. 21, где способ предназначен для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, таких как мерцательная аритмия (МА), трепетание предсердий (ТП), предсердно-желудочковая (ПЖ) дисфункция и дисфункция синусно-предсердного узла (СПУ); предупреждения повторного возникновения наджелудочковой аритмии, включая МА и ТП; поддержания синусового ритма; прерывания и кардиоверсии наджелудочковой аритмии; лечения дисфункции синусового узла; лечения предсердно-желудочковой (ПЖ) дисфункции, включая ПЖ блок; предупреждения или купирования структурной и ионной коррекции предсердия; предупреждения тромбоза, тромбоэмболии и тромбоэмболических болезней, таких как инсульт, инфаркт миокарда и болезни периферических сосудов; лечения болезней обмена веществ, таких как сахарный диабет; модуляции нейроиндокринной функции; модуляции секреции гипофизарных гормонов; лечения неврологических и психоневрологических нарушений, таких как боль, депрессивный синдром, страх, дефицит внимания/гиперактивность и эпилепсия; и лечения рака, например, рака груди.

23. Применение соединения формулы (I)



или его пригодного для фармацевтических целей производного, где А является O или S;

X является N или CR_{II}³;

V является N или CR_{III}³;

Z является N или CR_{IV}³; где одна или две группы V, X и Z является N;

R¹ выбирается из альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного циклоалкила, альтернативно замещенного арила или альтернативно замещенного гетероарила;

R² выбирается из H, гало, -CN, трифторметил, альтернативно замещенного алкила,

альтернативно замещенного алcoxи, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NR}^6\text{C(O)R}^7$, $-\text{NR}^6\text{S(O)}_2\text{R}^7$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{CONR}^4\text{R}^5$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, альтернативно замещенного оксазолинила, $-\text{SR}^{14}$, $-\text{S(O)R}^{14}$ и $-\text{S(O)}_2\text{R}^{14}$;

R_1^3 выбирается из H , гало, $-\text{CN}$, трифторметила, альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного алcoxи, альтернативно замещенного гетероциклоалcoxи, $-\text{NR}^6\text{C(O)R}^7$, $-\text{NR}^6\text{S(O)}_2\text{R}^7$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{CONR}^4\text{R}^5$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{C}\equiv\text{C-J}$, альтернативно замещенного циклоалкила- J и $-(\text{NR}^a\text{R}^b)\text{-J}$;

каждый из R_{II}^3 , R_{III}^3 и R_{IV}^3 по отдельности выбирается из H , гало, $-\text{CN}$, трифторметила, альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного алcoxи, альтернативно замещенного гетероциклоалcoxи, альтернативно замещенного гетероциклоалкилалкила, $-\text{NR}^6\text{C(O)R}^7$, $-\text{NR}^6\text{S(O)}_2\text{R}^7$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{CONR}^4\text{R}^5$, альтернативно замещенного -алкилен- CONR^4R^5 , $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{C}\equiv\text{C-J}$, альтернативно замещенного циклоалкила- J и $-(\text{NR}^c\text{R}^d)\text{-J}$, при условии, что R_1^3 - это $-\text{C}\equiv\text{C-J}$, альтернативно замещенный циклоалкила- J или $-(\text{NR}^a\text{R}^b)\text{-J}$, и/или, по меньшей мере, один из R_{II}^3 , R_{III}^3 и R_{IV}^3 присутствует в форме $-\text{C}\equiv\text{C-J}$, альтернативно замещенного циклоалкила- J или $-(\text{NR}^c\text{R}^d)\text{-J}$;

где R^a и R^b присоединены с образованием альтернативно замещенного 4-7-членного гетероциклоалкильного кольца, которое альтернативно присоединено мостиковой связью, альтернативно замещенного C_{1-2} алкилена, $-\text{NR}^6-$, $-\text{O-}$ или $-\text{S(O)}_2-$, где альтернативно соединенное мостиковой связью, альтернативно замещенное гетероциклоалкильное кольцо выбрано из группы, состоящей из азетидина, пирролидина, пиперидинила, морфолинила, тетрагидро-1,3-оксазинила, гексагидропирамидина, 1,4-тиазанила, азепанила, 1,4-оксаазепанила и 1,4-тиеазепанила;

где R^c и R^d присоединены с образованием альтернативно замещенного 4-7-членного гетероциклоалкильного кольца, которое является альтернативно присоединенным мостиковой связью, альтернативно замещенным C_{1-2} алкиленом, $-\text{NR}^6-$, $-\text{O-}$ или $-\text{S(O)}_2-$;

J выбирается из H и $-(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_q\text{-L-M-W}$,

где q равно 0, 1 или 2;

L является $-\text{O-}$ или $-\text{N(G)-}$; и

G выбирается из водорода, альтернативно замещенного алкила и альтернативно замещенного циклоалкила;

M является $-(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_t$;

t равно 0, 1, 2 или 3;

W выбирается из группы, состоящей из альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного алcoxи, альтернативно замещенного алкенила, альтернативно замещенного циклоалкила, альтернативно замещенного гетероциклоалкила, альтернативно замещенного арила, альтернативно замещенного гетероарила и $-\text{NR}^8\text{R}^9$,

где если W является альтернативно замещенный циклоалкил, то он может быть альтернативно соединенным мостиковой связью или альтернативно замещенным

C_{1-2} алкиленом, и

где если W является альтернативно замещенный гетероциклоалкил, то он может быть альтернативно присоединенным мостиковой связью, альтернативно замещенным C_{1-2} алкиленом, $-NR^6-$, $-O-$ или $-S(O)_z-$;

либо, если $L=N(G)-$, то L , G , M и W могут быть присоединены с образованием альтернативно замещенного гетероциклоалкила, альтернативно замещенного гетероциклоалкенила или альтернативно замещенного гетероарила;

z является 0, 1 или 2;

R^4 и R^5 , в каждом отдельно взятом случае, по отдельности выбираются из H , альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного арила, альтернативно замещенного гетероарила и альтернативно замещенного циклоалкила, либо присоединены с образованием альтернативно замещенного гетероциклоалкила;

R^6 и R^7 , в каждом отдельно взятом случае, по отдельности выбирается из H и альтернативно замещенного алкила, либо присоединены с образованием альтернативно замещенного гетероциклоалкила;

R^8 и R^9 , в каждом отдельно взятом случае, по отдельности выбирается из альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного арила, альтернативно замещенного гетероциклоалкила, альтернативно замещенного гетероарила и альтернативно замещенного циклоалкила;

R^{10} и R^{11} , в каждом отдельно взятом случае, по отдельности выбирается из H , альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного арила, альтернативно замещенного гетероциклоалкила, альтернативно замещенного гетероарила и альтернативно замещенного циклоалкила;

R^{12} и R^{13} , в каждом отдельно взятом случае, по отдельности выбирается из H , гидрокси и альтернативно замещенного алкила, либо присоединены с образованием альтернативно замещенного циклоалкильного кольца, либо вместе могут образовывать связь $=O$;

R^{14} является альтернативно замещенный алкил,

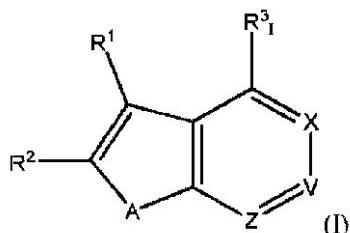
где альтернативно заместители независимо выбираются из галогена, тригалометила, тригалоэтила, тригалометокси, тригалоэтокси, $-OH$, $-NO_2$, $-CN$, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-6}$ алкила, $-SO_3H$, $-SOC_{1-6}$ алкила, $-SO_2C_{1-6}$ алкила, $-NHSO_2C_{1-6}$ алкила, $-NC_{1-6}$ алкил SO_2C_{1-6} алкила, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHC_{1-6}$ алкила, $-SO_2N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-NHSO_2NH_2$, $-NHSO_2NHC_{1-6}$ алкила, $-NHSO_2N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-NC_{1-6}$ алкил SO_2NH_2 , $-NC_{1-6}$ алкил SO_2NHC_{1-6} алкила, $-NC_{1-6}$ алкил $SO_2N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-C(=O)H$, $-C(=O)C_{1-6}$ алкила, $-NHC(=O)C_{1-6}$ алкила, $-NC_{1-6}$ алкил $C(=O)C_{1-6}$ алкила, C_{1-6} алкилендиокси, $=O$, $-N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHC_{1-6}$ алкила, $-C(=O)N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHC_{1-6}$ алкила, $-NHC(=O)N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-NC_{1-6}$ алкил $C(=O)NH_2$, $-NC_{1-6}$ алкил $C(=O)NHC_{1-6}$ алкила, $-NC_{1-6}$ алкил $C(=O)N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-C(=NH)NH_2$, $-C(=NH)NHC_{1-6}$ алкила, $-C(=NH)N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-C(=NC_{1-6}$ алкил)NH $_2$, $-C(=NC_{1-6}$ алкил)NHC $_1$ $_6$ алкила, $-C(=NC_{1-6}$ алкил)N(C $_{1-6}$ алкил) $_2$, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, $-C_{3-6}$ гетероциклоалкила, 2-имидаэолидинон-3-ила, 1- C_{1-6} алкил-2-имидаэолидинон-3-ила, C_{1-6} алкил C_{3-6} гетероциклоалкила, арила, галоарила, C_{1-6} алкоксиарила, $-C_{1-6}$ алкилен- $NHSO_2C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкилен- NC_{1-6} алкил SO_2C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкилен- SO_2NH_2 , $-C_{1-6}$ алкилен- SO_2NHC_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкилен- $SO_2N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-Z^tH$, $-Z^t-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$

алкилен- Z^t H, $-Z^t$ - C_3 -₆циклоалкила, или $-C(=O)NHC_1$ -₆алкилен- Z^t H, где Z^t по отдельности O, S, NH или N(C_1 -алкил)

для лечения заболеваний или состояний, опосредованных $K_{ir}3.1$ и/или $K_{ir}3.4$ или любыми их гетеромультимерами, или где требуется ингибирирование $K_{ir}3.1$ и/или $K_{ir}3.4$ или любых их гетеромультимеров, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного соединения, имеющего формулу (I).

24. Применение по п. 23 для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, таких как мерцательная аритмия (МА), трепетание предсердий (ТП), предсердно-желудочковая (ПЖ) дисфункция и дисфункция синусно-предсердного узла (СПУ); предупреждения повторного возникновения наджелудочковой аритмии, включая МА и ТП; поддержания синусового ритма; прерывания и кардиоверсии наджелудочковой аритмии; лечения дисфункции синусового узла; лечения предсердно-желудочковой (ПЖ) дисфункции, включая ПЖ блок; предупреждения или купирования структурной и ионной коррекции предсердия; предупреждения тромбоза, тромбоэмболии и тромбоэмболических болезней, таких как инсульт, инфаркт миокарда и болезни периферических сосудов; лечения болезней обмена веществ, таких как сахарный диабет; модуляции нейроиндокринной функции; модуляции секреции гипофизарных гормонов; лечения неврологических и психоневрологический нарушений, таких как боль, депрессивный синдром, страх, дефицит внимания/гиперактивность и эпилепсия; и лечения рака, например, рака груди.

25. Состав, включающий по меньшей мере одно соединение формулы (I)



или его пригодное для фармацевтических целей производное, где:

A является O или S;

X является N или CR_{II}^3 ;

V является N или CR_{III}^3 ;

Z является N или CR_{IV}^3 ; где одна или две группы V, X и Z является N;

R^1 выбирается из альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного циклоалкила, альтернативно замещенного арила или альтернативно замещенного гетероарила;

R^2 выбирается из H, гало, -CN, трифторметил, альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного аллокси, $-NR^4R^5$, $-NR^6C(O)R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-CONR^4R^5$, $-CO_2R^7$, альтернативно замещенного оксазолинила, $-SR^{14}$, $-S(O)R^{14}$ и $-S(O)_2R^{14}$;

R_1^3 выбирается из H, гало, -CN, трифторметила, альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного аллокси, альтернативно замещенного гетероциклоаллокси, $-NR^6C(O)R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-CONR^4R^5$, $-CO_2R^7$, $-NR^8R^9$, $-C\equiv C-J$,

альтернативно замещенного циклоалкила-J и $-(NR^aR^b)-J$;

Каждый из R_{II}^3 , R_{III}^3 и R_{IV}^3 по отдельности выбирается из H, гало, -CN, трифторметила, альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного алкокси, альтернативно замещенного гетероциклоалкокси, альтернативно замещенного гетероциклоалкилалкила $NR^6C(O)R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-CONR^4R^5$, альтернативно замещенного -алкилен- $CONR^4R^5$, $-CO_2R^7$, $-NR^{10}R^{11}$ $-C\equiv C-J$, альтернативно замещенного циклоалкила- J и $-(NR^cR^d)-J$, при условии, что R_1^3 - это $-C\equiv C-J$, альтернативно замещенный циклоалкила- J или $-(NR^aR^b)-J$, и/или, по меньшей мере, один из R_{II}^3 , R_{III}^3 и R_{IV}^3 присутствует в форме $-C\equiv C-J$, альтернативно замещенного циклоалкила- J или $-(NR^cR^d)-J$

где R^a и R^b присоединены с образованием альтернативно замещенного 4-7-членного гетероциклоалкильного кольца, которое альтернативно присоединено мостиковой связью, альтернативно замещенного C_{1-2} алкилена, $-NR^6-$, $-O-$ или $-S(O)_2-$, где альтернативно соединенное мостиковой связью, альтернативно замещенное гетероциклоалкильное кольцо выбрано из группы, состоящей из азетидина, пирролидина, пиперидинила, морфолинила, тетрагидро-1,3-оксазинила, гексагидропиrimидинила, 1,4-тиазанила, азепанила, 1,4-оксаазепанила и 1,4-тиеазепанила;

где R^c и R^d присоединены с образованием альтернативно замещенного 4-7-членного гетероциклоалкильного кольца, которое является альтернативно присоединенным мостиковой связью, альтернативно замещенным C_{1-2} алкиленом, $-NR^6-$, $-O-$ или $-S(O)_2-$;

J выбирается из H и $-(CR^{12}R^{13})_q-L-M-W$,

где

q равно 0, 1 или 2;

L является $-O-$ или $-N(G)-$; и

G выбирается из водорода, альтернативно замещенного алкила и альтернативно замещенного циклоалкила;

M является $-(CR^{12}R^{13})_t-$;

t равно 0, 1, 2 или 3;

W выбирается из группы, состоящей из альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного алкокси, альтернативно замещенного алкенила, альтернативно замещенного циклоалкила, альтернативно замещенного гетероциклоалкила, альтернативно замещенного арила, альтернативно замещенного гетероарила и $-NR^8R^9$,

где если W является альтернативно замещенный циклоалкил, то он может быть альтернативно соединенным мостиковой связью или альтернативно замещенным C_{1-2} алкиленом, и

где если W является альтернативно замещенный гетероциклоалкил, то он может быть альтернативно присоединенным мостиковой связью, альтернативно замещенным C_{1-2} алкиленом, $-NR^6-$, $-O-$ или $-S(O)_2-$;

либо, если $L=-N(G)-$, то L G , M и W могут быть присоединены с образованием альтернативно замещенного гетероциклоалкила, альтернативно замещенного гетероциклоалкенила или альтернативно замещенного гетероарила;

z является 0, 1 или 2;

A 2014124101A

R^4 и R^5 , в каждом отдельно взятом случае, по отдельности выбираются из H, альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного арила, альтернативно замещенного гетероарила и альтернативно замещенного циклоалкила, либо присоединены с образованием альтернативно замещенного гетероциклоалкила;

R^6 и R^7 , в каждом отдельно взятом случае, по отдельности выбирается из H и альтернативно замещенного алкила, либо присоединены с образованием альтернативно замещенного гетероциклоалкила;

R^8 и R^9 , в каждом отдельно взятом случае, по отдельности выбирается из альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного арила, альтернативно замещенного гетероциклоалкила, альтернативно замещенного гетероарила и альтернативно замещенного циклоалкила;

R^{10} и R^{11} , в каждом отдельно взятом случае, по отдельности выбирается из H, альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного арила, альтернативно замещенного гетероциклоалкила, альтернативно замещенного гетероарила и альтернативно замещенного циклоалкила;

R^{12} и R^{13} , в каждом отдельно взятом случае, по отдельности выбирается из H, гидрокси и альтернативно замещенного алкила, либо присоединены с образованием альтернативно замещенного циклоалкильного кольца, либо вместе могут образовывать связь =O;

R^{14} является альтернативно замещенный алкил,

где альтернативно заместители независимо выбираются из гало, тригалометила, тригалоэтила, тригалометокси, тригалоэтокси, -OH, -NO₂, -CN, -CO₂H, -CO₂C₁₋₆алкила, -SO₃H, -SOC₁₋₆алкила, -SO₂C₁₋₆алкила, -NHSO₂C₁₋₆алкила, -NC₁₋₆алкилSO₂C₁₋₆алкила, -SO₂NH₂, -SO₂NHC₁₋₆алкила, -SO₂N(C₁₋₆алкил)₂, -NHSO₂NH₂, -NHSO₂NHC₁₋₆алкила, -NHSO₂N(C₁₋₆алкил)₂, -NC₁₋₆алкилSO₂NH₂, -NC₁₋₆алкилSO₂NHC₁₋₆алкила, -NC₁₋₆алкилSO₂N(C₁₋₆алкил)₂, -C(=O)H, -C(=O)C₁₋₆алкила, -NHC(=O)C₁₋₆алкила, -NC₁₋₆алкилC(=O)C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкилендиокси, =O, -N(C₁₋₆алкил)₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHC₁₋₆алкила, -C(=O)N(C₁₋₆алкил)₂, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHC₁₋₆алкила, -NHC(=O)N(C₁₋₆алкил)₂, -NC₁₋₆алкилC(=O)NH₂, -NC₁₋₆алкилC(=O)NHC₁₋₆алкила, -NC₁₋₆алкилC(=O)N(C₁₋₆алкил)₂, -C(=NH)NH₂, -C(=NH)NHC₁₋₆алкила, -C(=NH)N(C₁₋₆алкил)₂, -C(=NC₁₋₆алкил)NH₂, -C(=NC₁₋₆алкил)NHC₁₋₆алкила, -C(=NC₁₋₆алкил)N(C₁₋₆алкил)₂, -C₁₋₆алкила, -C₃₋₆циклоалкила, -C₃₋₆гетероциклоалкила, 2-имидазолидинон-3-ила, 1-C₁₋₆алкил-2-имидазолидинон-3-ила, C₁₋₆алкилC₃₋₆гетероциклоалкила, арила, галоарила, C₁₋₆алкоксиарила, -C₁₋₆алкилен-NHSO₂C₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкилен-NC₁₋₆алкилSO₂C₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкилен-SO₂NH₂, -C₁₋₆алкилен-SO₂NHC₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкилен-SO₂N(C₁₋₆алкил)₂, -Z^tH, -Z^t-C₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкилен-Z^tH, -Z^t-C₃₋₆циклоалкила, или -C(=O)NHC₁₋₆алкилен-Z^tH, где Z^t по отдельности O, S, NH или N(C₁₋₆алкил),

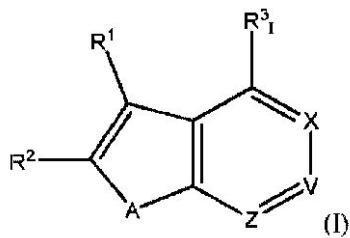
предназначенный для лечения заболеваний или состояний, опосредованных K_{ir}3.1 и/или K_{ir}3.4 или любыми их гетеромультимерами, или где требуется ингибирование K_{ir}3.1 и/или K_{ir}3.4 или любых их гетеромультимеров, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одной композиции, включающей, по меньшей мере, одно соединение, имеющее формулу (I).

26. Состав по п. 25, предназначенный для лечения сердечно-сосудистых заболеваний,

R U 2014124101A

таких как мерцательная аритмия (МА), трепетание предсердий (ТП), предсердно-желудочковая (ПЖ) дисфункция и дисфункция синусно-предсердного узла (СПУ); предупреждения повторного возникновения наджелудочковой аритмии, включая МА и ТП; поддержания синусового ритма; прерывания и кардиоверсии наджелудочковой аритмии; лечения дисфункции синусового узла; лечения предсердно-желудочковой (ПЖ) дисфункции, включая ПЖ блок; предупреждения или купирования структурной и ионной коррекции предсердия; предупреждения тромбоза, тромбоэмболии и тромбоэмболических болезней, таких как инсульт, инфаркт миокарда и болезни периферических сосудов; лечения болезней обмена веществ, таких как сахарный диабет; модуляции нейроиндринной функции; модуляции секреции гипофизарных гормонов; лечения неврологических и психоневрологических нарушений, таких как боль, депрессивный синдром, страх, дефицит внимания/гиперактивность и эпилепсия; и лечения рака, например, рака груди.

27. Применение соединения формулы (I)



или его пригодное для фармацевтических целей производное, где А является О или S;

X является N или CR_{II}³;

V является N или CR_{III}³;

Z является N или CR_{IV}³; где одна или две группы V, X и Z является N;

R¹ выбирается из альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного циклоалкила, альтернативно замещенного арила или альтернативно замещенного гетероарила;

R² выбирается из H, гало, -CN, трифторметила, альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного аллокси, -NR⁴R⁵, -NR⁶C(O)R⁷, -NR⁶S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁴R⁵, -CONR⁴R⁵, -CO₂R⁷, альтернативно замещенного оксазолинила, -SR¹⁴, -S(O)R¹⁴ и -S(O)₂R¹⁴;

R_I³ выбирается из H, гало, -CN, трифторметила, альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного аллокси, альтернативно замещенного гетероциклоаллокси, -NR⁶C(O)R⁷, -NR⁶S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁴R⁵, -CONR⁴R⁵, -CO₂R⁷, -NR⁸R⁹, -C≡C-J, альтернативно замещенного циклоалкила-J и -(NR^aR^b)-J;

каждый из R_{II}³, R_{III}³ и R_{IV}³ по отдельности выбирается из H, гало, -CN, трифторметила, альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного аллокси, альтернативно замещенного гетероциклоаллокси, альтернативно замещенного гетероциклоалкила, NR⁶C(O)R⁷, -NR⁶S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁴R⁵, -CONR⁴R⁵, альтернативно замещенного -алкилен-CONR⁴R⁵, -CO₂R⁷, -NR¹⁰R¹¹-C≡C-J, альтернативно замещенного циклоалкила-J и -(NR^cR^d)-J, при условии, что R_I³ - это -C≡C-J,

альтернативно замещенный циклоалкила- J или $-(NR^aR^b)-J$, и/или, по меньшей мере, один из R_{II}^3 , R_{III}^3 и R_{IV}^3 присутствует в форме $-C\equiv C-J$, альтернативно замещенного циклоалкила- J или $-(NR^cR^d)-J$;

где R^a и R^b присоединены с образованием альтернативно замещенного 4-7-членного гетероциклоалкильного кольца, которое альтернативно присоединено мостиковой связью, альтернативно замещенного C_{1-2} алкилена, $-NR^6-$, $-O-$ или $-S(O)_z-$, где альтернативно соединенное мостиковой связью, альтернативно замещенное гетероциклоалкильное кольцо выбрано из группы, состоящей из азетидина, пирролидина, пиперидинила, морфолинила, тетрагидро-1,3-оксазинила, гексагидропиrimидинила, 1,4-тиазанила, азепанила, 1,4-оксаазепанила и 1,4-тиеазепанила;

где R^c и R^d присоединены с образованием альтернативно замещенного 4-7-членного гетероциклоалкильного кольца, которое является альтернативно присоединенным мостиковой связью, альтернативно замещенным C_{1-2} алкиленом, $-NR^6-$, $-O-$ или $-S(O)_z-$;

J выбирается из H и $-(CR^{12}R^{13})_q-L-M-W$,

где q равно 0, 1 или 2;

L является $-O-$ или $-N(G)-$; и

G выбирается из водорода, альтернативно замещенного алкила и альтернативно замещенного циклоалкила;

M является $-(CR^{12}R^{13})_t-$;

t равно 0, 1, 2 или 3;

W выбирается из группы, состоящей из альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного алкокси, альтернативно замещенного алкенила, альтернативно замещенного циклоалкила, альтернативно замещенного гетероциклоалкила, альтернативно замещенного арила, альтернативно замещенного гетероарила и $-NR^8R^9$,

где если W является альтернативно замещенный циклоалкил, то он может быть альтернативно соединенным мостиковой связью или альтернативно замещенным C_{1-2} алкиленом, и

где если W является альтернативно замещенный гетероциклоалкил, то он может быть альтернативно присоединенным мостиковой связью, альтернативно замещенным C_{1-2} алкиленом, $-NR^6-$, $-O-$ или $-S(O)_z-$;

либо, если $L=H(G)-$, то L , G , M и W могут быть присоединены с образованием альтернативно замещенного гетероциклоалкила, альтернативно замещенного гетероциклоалкенила или альтернативно замещенного гетероарила;

z является 0, 1 или 2;

R^4 и R^5 , в каждом отдельно взятом случае, по отдельности выбираются из H , альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного арила, альтернативно замещенного гетероарила и альтернативно замещенного циклоалкила, либо присоединены с образованием альтернативно замещенного гетероциклоалкила;

R^6 и R^7 , в каждом отдельно взятом случае, по отдельности выбирается из H и альтернативно замещенного алкила, либо присоединены с образованием альтернативно замещенного гетероциклоалкила;

R^8 и R^9 , в каждом отдельно взятом случае, по отдельности выбирается из альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного арила, альтернативно

замещенного гетероциклоалкила, альтернативно замещенного гетероарила и альтернативно замещенного циклоалкила;

R^{10} и R^{11} , в каждом отдельно взятом случае, по отдельности выбирается из H, альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного арила, альтернативно замещенного гетероциклоалкила, альтернативно замещенного гетероарила и альтернативно замещенного циклоалкила;

R^{12} и R^{13} , в каждом отдельно взятом случае, по отдельности выбирается из H, гидрокси и альтернативно замещенного алкила, либо присоединены с образованием альтернативно замещенного циклоалкильного кольца, либо вместе могут образовывать связь =O;

R^{14} является альтернативно замещенный алкил,

где альтернативно заместители независимо выбираются из гало, тригалометила, тригалоэтила, тригалометокси, тригалоэтокси, --OH, -NO₂, -CN, -CO₂H, -CO₂C₁₋₆алкила, -SO₃H, -SOC₁₋₆алкила, -SO₂C₁₋₆алкила, -NHSO₂C₁₋₆алкила, -NC₁₋₆алкилSO₂C₁₋₆алкила, -SO₂NH₂, -SO₂NHC₁₋₆алкила, -SO₂N(C₁₋₆алкил)₂, -NHSO₂NH₂, -NHSO₂NHC₁₋₆алкила, -NHSO₂N(C₁₋₆алкил)₂, -NC₁₋₆алкилSO₂NH₂, -NC₁₋₆алкилSO₂NHC₁₋₆алкила, -NC₁₋₆алкилSO₂N(C₁₋₆алкил)₂, -C(=O)H, -C(=O)C₁₋₆алкила, -NHC(=O)C₁₋₆алкила, -NC₁₋₆алкилC(=O)C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкилендиокси, =O, -N(C₁₋₆алкил)₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHC₁₋₆алкила, -C(=O)N(C₁₋₆алкил)₂, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHC₁₋₆алкила, -NHC(=O)N(C₁₋₆алкил)₂, -NC₁₋₆алкилC(=O)NH₂, -NC₁₋₆алкилC(=O)NHC₁₋₆алкила, -NC₁₋₆алкилC(=O)N(C₁₋₆алкил)₂, -C(=NH)NH₂, -C(=NH)NHC₁₋₆алкила, -C(=NH)N(C₁₋₆алкил)₂, -C(=NC₁₋₆алкил)NH₂, -C(=NC₁₋₆алкил)N(C₁₋₆алкил)₂, -C₁₋₆алкила, -C₃₋₆циклоалкила, -C₃₋₆гетероциклоалкила, 2-имидазолидинон-3-ила, 1-C₁₋₆алкил-2-имидазолидинон-3-ила, C₁₋₆алкилC₃₋₆гетероциклоалкила, арила, галоарила, C₁₋₆алкоксиарила, -C₁₋₆алкилен-NHSO₂C₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкилен-NC₁₋₆алкилSO₂C₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкилен-SO₂NH₂, -C₁₋₆алкилен-SO₂NHC₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкилен-SO₂N(C₁₋₆алкил)₂, -Z^tH, -Z^t-C₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкилен-Z^tH, -Z^t-C₃₋₆циклоалкила, или -C(=O)NHC₁₋₆алкилен-Z^tH, где Z^t по отдельности O, S, NH или N(C₁₋₆алкил)

для производства лекарственного средства, предназначенного для лечения заболеваний или состояний, опосредованных $K_{ir}3.1$ и/или $K_{ir}3.4$ или любыми их гетеромультимерами, или способу, который требует ингибирования $K_{ir}3.1$ и/или $K_{ir}3.4$ или любых их гетеромультимеров.

28. Применения по п. 27, где лекарственное средство предназначено для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, таких как мерцательная аритмия (МА), трепетание предсердий (ТП), предсердно-желудочковая (ПЖ) дисфункция и дисфункция синусно-предсердного узла (СПУ); предупреждения повторного возникновения наджелудочковой аритмии, включая МА и ТП; поддержания синусового ритма; прерывания и кардиоверсии наджелудочковой аритмии; лечения дисфункции синусового узла; лечения предсердно-желудочковой (ПЖ) дисфункции, включая ПЖ блок; предупреждения или купирования структурной и ионной коррекции предсердия; предупреждения тромбоза, тромбоэмболии и тромбоэмбологических болезней, таких как инсульт, инфаркт миокарда и болезни периферических сосудов; лечения болезней обмена веществ, таких как сахарный диабет; модуляции нейроиндринной функции; модуляции секреции гипофизарных гормонов; лечения неврологических и психоневрологический нарушений,

R U 2014124101 A

таких как боль, депрессивный синдром, страх, дефицит внимания/гиперактивность и эпилепсия; и лечения рака, например рака груди.

R U 2 0 1 4 1 2 4 1 0 1 A

R U 2 0 1 4 1 2 4 1 0 1 A