

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):

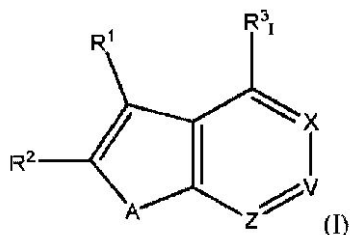
ЗЕНШЕН ЛИМИТЕД (GB)

(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 кV 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;

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

R^3_I выбирается из H, гало, -CN, трифторметила, альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного алкокси, альтернативно замещенного гетероциклоалкокси, $-NR^6C(O)R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-CONR^4R^5$, $-CO_2R^7$, $-NR^8R^9$, $-C\equiv C-J$, альтернативно замещенного циклоалкила-J и $-(NR^aR^b)-J$;

каждый из R^3_{II} , R^3_{III} и R^3_{IV} 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^3_I - это $-C\equiv C-J$, альтернативно замещенный циклоалкила-J или $-(NR^aR^b)-J$, и/или, по меньшей мере, один из R^3_{II} , R^3_{III} и R^3_{IV} 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, гексагидропиримидинила, 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 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, гидроксид 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, тригалоетила, тригалометокси, тригалоетокси, -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, -C₁₋₆

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2-[1-(6-метил-5-фенил-тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)-пиперидин-4-иламино]-циклогексанолам,

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

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

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

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

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

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

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

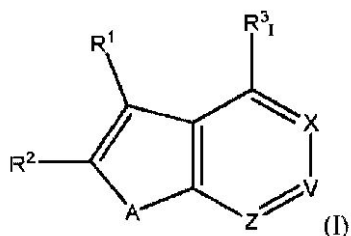
(3-бензилокси-2-гидрокси-пропил)-[1-(5-фенил-тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)-пиперидин-4-ил]-аммонием; хлоридом,

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

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

6-(бензо[1,3]диоксол-5-илоксиметил)-4-[1-(5-фенил-тиено[2,3-d]пиримидин-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 алкокси, 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_I^3 выбирается из трифторметила, альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного алкокси, альтернативно замещенного гетероциклоалкокси, $-NR^6C(O)R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-CONR^4R^5$, $-CO_2R^7$, $-NR^8R^9$, альтернативно замещенного циклоалкила-J и $-(NR^aR^b)-J$;
7. Соединение по п. 1 или 2, где R_I^3 выбирается из H, гало, $-CN$, трифторметила, альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного алкокси, альтернативно замещенного гетероциклоалкокси, 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_I^3 является $-(NR^aR^b)-J$.
9. Соединение по п. 1 или 2, где R_I^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 p 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;

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

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

R_I^3 выбирается из H, гало, -CN, трифторметила, альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного алкокси, альтернативно замещенного гетероциклоалкокси, $-NR^6C(O)R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-CONR^4R^5$, $-CO_2R^7$, $-NR^8R^9$, $-C\equiv C-J$, 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_I^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 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, гексагидропиримидинила, 1,4-тиазанила, азепанила, 1,4-оксаазепанила и 1,4-тиазепанила;

где Rc и Rd 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)z-;

J выбирается из H и -(CR¹²R¹³)_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 -(CR¹²R¹³)_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 -NR⁸R⁹,

где при W, альтернативно замещаемом на циклоалкил, возможна его связь мостиком либо альтернативная замена на C₁₋₂алкилен, и

где если W является альтернативно замещенный гетероциклоалкил, то он может быть альтернативно присоединенным мостиковой связью, альтернативно замещенным C1-2 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;

R⁴ и R⁵ 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, гидроксид и альтернативно замещенного алкила, либо присоединены с образованием альтернативно замещенного циклоалкильного кольца, либо вместе могут образовывать связь =O;

R₁₄ является альтернативно замещенным алкилом,

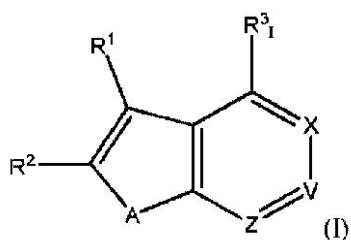
где альтернативные заместители независимо выбираются из гало, тригалометила, тригалоэтила, тригалометокси, тригалоэтоксид, -OH, -NO₂, -CN, -CO₂H, -CO₂C₁₋₆алкила, -SO₃H, -SOC₁₋₆алкила, -SO₂C₁₋₆алкила, -NHSO₂C₁₋₆алкила, -NC₁₋₆алкилSO₂C₁₋₆алкила, -SO₂NH₂, -SO₂NHC₁₋₆алкила, -SO₂N(C₁₋₆алкил)₂, -NHSO₂NH₂, -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),

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 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;

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

R_I^3 выбирается из H, гало, $-\text{CN}$, трифторметила, альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного алкокси, альтернативно замещенного гетероциклоалкокси, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{CONR}^4\text{R}^5$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{J}$,

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 алкокси, альтернативно замещенного гетероциклоалкокси, альтернативно замещенного гетероциклоалкилалкила, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{CONR}^4\text{R}^5$, альтернативно замещенного -алкилен- $-\text{CONR}^4\text{R}^5$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{J}$, альтернативно замещенного циклоалкила-J и $-(\text{NR}^c\text{R}^d)-\text{J}$, при условии, что R_I^3 - это $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{J}$, 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 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{J}$, 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 $-\text{S}(\text{O})_z-$, где альтернативно соединенное мостиковой связью, альтернативно замещенное гетероциклоалкильное кольцо выбрано из группы, состоящей из азетидина, пирролидина, пиперидинила, морфолинила, тетрагидро-1,3-оксазинила, гексагидропиримидинила, 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 C_{1-2} алкиленом, $-\text{NR}^6-$, $-\text{O}-$ или $-\text{S}(\text{O})_z-$;

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

где q равно 0, 1 или 2;

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

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, гидроксид и альтернативно замещенного алкила, либо присоединены с образованием альтернативно замещенного циклоалкильного кольца, либо вместе могут образовывать связь =O;

R¹⁴ является альтернативно замещенный алкил,

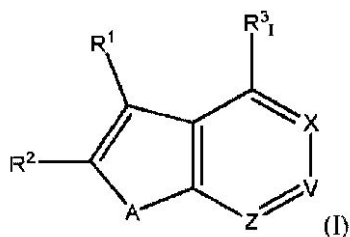
где альтернативно заместители независимо выбираются из галогена, тригалометила, тригалоетила, тригалометокси, тригалоетокси, -OH, -NO₂, -CN, -CO₂H, -CO₂C₁₋₆алкила, -SO₃H, -SOC₁₋₆алкила, -SO₂C₁₋₆алкила, -NHSO₂C₁₋₆алкила, -NC₁₋₆алкилSO₂C₁₋₆алкила, -SO₂NH₂, -SO₂NHC₁₋₆алкила, -SO₂N(C₁₋₆алкил)₂, -NHSO₂NH₂, -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, -C₁₋₆

алкилен- Z^tH , $-Z^t-C_{3-6}$ циклоалкила, или $-C(=O)NHC_{1-6}$ алкилен- Z^tH , где Z^t по отдельности O, S, NH или $N(C_{1-6}$ алкил)

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, 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, тромбоемболии и тромбоемболических болезней, таких как инсульт, инфаркт миокарда и болезни периферических сосудов; лечения болезней обмена веществ, таких как сахарный диабет; модуляции нейроэндокринной 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.

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 алкокси, $-NR^4R^5$, $-NR^6C(O)R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-CONR^4R^5$, $-CO_2R^7$, альтернативно замещенного оксазолинила, $-SR^{14}$, $-S(O)R^{14}$ и $-S(O)_2R^{14}$;

R^3 выбирается из H, гало, -CN, трифторметила, альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного алкокси, альтернативно замещенного гетероциклоалкокси, $-NR^6C(O)R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-CONR^4R^5$, $-CO_2R^7$, $-NR^8R^9$, $-C\equiv C-J$, 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_I^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 $-S(O)_z-$, где альтернативно соединенное мостиковой связью, альтернативно замещенное гетероциклоалкильное кольцо выбрано из группы, состоящей из азетидина, пирролидина, пиперидинила, морфолинила, тетрагидро-1,3-оксазинила, гексагидропиримидинила, 1,4-тиазанила, азепанила, 1,4-оксазепанила 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 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 $L=N(G)-$, 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, гидроксид и альтернативно замещенного алкила, либо присоединены с образованием альтернативно замещенного циклоалкильного кольца, либо вместе могут образовывать связь =O;

R^{14} является альтернативно замещенный алкил,

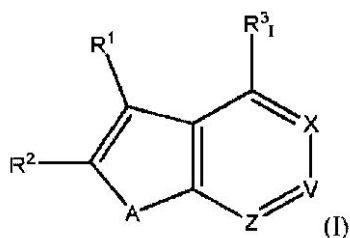
где альтернативно заместители независимо выбираются из гало, тригалометила, тригалоэтила, тригалометокси, тригалоэтокси, -OH, -NO₂, -CN, -CO₂H, -CO₂C₁₋₆алкила, -SO₃H, -SOC₁₋₆алкила, -SO₂C₁₋₆алкила, -NHSO₂C₁₋₆алкила, -NC₁₋₆алкилSO₂C₁₋₆алкила, -SO₂NH₂, -SO₂NHC₁₋₆алкила, -SO₂N(C₁₋₆алкил)₂, -NHSO₂NH₂, -NHSO₂NHC₁₋₆алкила, -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,

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 нейроэндокринной 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;

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;

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

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

R^3 выбирается из H, гало, -CN, трифторметила, альтернативно замещенного алкила, альтернативно замещенного алкокси, альтернативно замещенного гетероциклоалкокси, $-NR^6C(O)R^7$, $-NR^6S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-CONR^4R^5$, $-CO_2R^7$, $-NR^8R^9$, $-C\equiv C-J$, 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_I^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 $-S(O)_z-$, где альтернативно соединенное мостиковой связью, альтернативно замещенное гетероциклоалкильное кольцо выбрано из группы, состоящей из азетидина, пирролидина, пиперидинила, морфолинила, тетрагидро-1,3-оксазинила, гексагидропиримидинила, 1,4-тиазанила, азепанила, 1,4-оксазепанила 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 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, гидроксигруппы 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, тригалозетила, тригалометокси, тригалозетокси, $-OH$, $-NO_2$, $-CN$, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-6}$ 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-имидазолидинон-3-ила, 1- C_{1-6} алкил-2-имидазолидинон-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 $-Z^tH$, $-Z^t-C_{3-6}$ циклоалкила, или $-C(=O)NHC_{1-6}$ алкилен $-Z^tH$, где Z^t по отдельности O, S, NH или $N(C_{1-6}$ алкил)

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 тромбоэмболических болезней, таких как инсульт, инфаркт миокарда и болезни периферических сосудов; лечения болезней обмена веществ, таких как сахарный диабет; модуляции нейроэндокринной 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.

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