

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2012119249/04, 20.10.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
23.10.2009 US 61/254,236

(43) Дата публикации заявки: 27.11.2013 Бюл. № 33

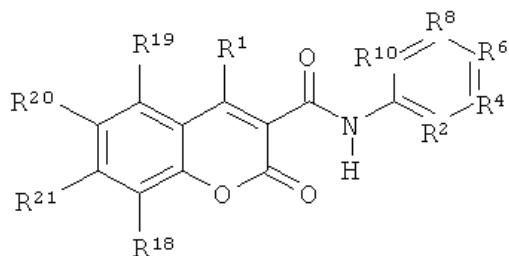
(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 23.05.2012(86) Заявка РСТ:
US 2010/053363 (20.10.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/050054 (28.04.2011)Адрес для переписки:
191002, Санкт-Петербург, а/я 5, ООО "Ляпунов
и партнеры"(71) Заявитель(и):
Аллерган, Инк. (US)(72) Автор(ы):
ХЕЙДЕЛБАУ Тод М. (US),
КАППИЕЛЛО Джон Р. (US),
НГУЕН Фонг (US),
ГОМЕЗ Дарио Г. (US)

A

(54) СОЕДИНЕНИЯ КУМАРИНА В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ ДЛЯ
ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы 1, его энантиомеры, диастереомеры, гидраты, сольваты, кристаллические формы и отдельные изомеры, таутомеры или их фармацевтически приемлемые соли:



Формула 1

где:

R¹=водород, галоген или C₁₋₆ алкил;R²=CR³ или N;R³=водород, галоген, O(C₁₋₆ алкил), S(C₁₋₆ алкил), циано, альдегид, гетероцикл, C₁₋₆ алкил или гидроксил;R U
2 0 1 2 1 1 9 2 4 9

9 2 4 9 2 1 1 2 0 1 2 1 1

R U

$R^4=CR^5$ или N;
 R^5 =водород, галоген, гидроксил или незамещенный C_{1-6} алкил;
 $R^6=CR^7$ или N;
 $R^7=-NHR^{12}$, $-S(O)_2R^{14}$, $-C(O)NHR^{16}$, $-OR^{17}$, водород, галоген, фосфоновая кислота, бороновая кислота, $-CH_2-OH$, $-CH_2-S(O)_2CH_3$, $-(CH_2)_a-NH-(CH_2)_b-O_c-P(O)(OH)_2$, $-(CH_2)_d-C(NH_2)(CH_2OH)(CH_2-O-P(O)(OH)_2)$, $-(CH_2)_e-C(NH_2)(CH_3)(CH_2-O-P(O)(OH)_2)$; или $-(CH_2)_f-NH-(CH_2)_g-SO_3H$;
 $a=1$ или 2;
 $b=2$ или 3;
 $c=0$ или 1;
 $d=0$ или 1;
 $e=0$ или 1;
 $f=0$ или 1;
 $g=2$ или 3;
 $R^8=CR^9$ или N;
 R^9 =водород, галоген, незамещенный C_{1-6} алкил или гидроксил;
 $R^{10}=CR^{11}$ или N;
 R^{11} =водород, галоген или C_{1-6} алкил;
 R^{12} =водород, C_{1-6} алкил, $-C(O)R^{13}$, $-S(O)_2(C_{1-3}$ алкил) или гетероциклический атом;
 R^{13} =амино или C_{1-6} алкил;
 $R^{14}=C_{1-4}$ алкил, NHR^{15} или гидроксил;
 R^{15} =водород или C_{1-6} алкил;
 R^{16} =водород или C_{1-6} алкил;
 R^{17} =водород, C_{1-6} алкил или $-S(O)_2(C_{1-3}$ алкил);
 $R^{18}=C_{2-4}$ алкил или $-OC_{2-4}$ алкил;
 R^{19} =водород, галоген или C_{1-6} алкил;
 R^{20} =водород, галоген или C_{1-6} алкил; и
 $R^{21}=-OC_{1-4}$ алкил.
2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что:
 R^1 =водород; и
 $R^2=CR^3$; и
 R^3 =галоген, $O(C_{1-6}$ алкил), $S(C_{1-6}$ алкил), циано, альдегид, гетероциклический атом, C_{1-6} алкил; и
 $R^4=CR^5$ или N; и
 R^5 =водород или галоген; и
 $R^6=CR^7$ или N; и
 $R^7=-NHR^{12}$, $-S(O)_2R^{14}$, $-OR^{17}$, водород, фосфоновая кислота, бороновая кислота, $-CH_2-OH$, $-CH_2-S(O)_2CH_3$; и

$R^8=CR^9$ или N ; и

R^9 =водород, галоген или незамещенный C_{1-6} алкил; и

$R^{10}=CR^{11}$; и

R^{11} =водород, галоген или C_{1-6} алкил; и

$R^{12}=-S(O)_2(C_{1-3}$ алкил), $C(O)R^{13}$ или гетероцикл; и

$R^{13}=C_{1-6}$ алкил; и

$R^{14}=NHR^{15}$; и

R^{15} =водород или C_{1-6} алкил; и

$R^{16}=C_{1-6}$ алкил; и

R^{17} =водород, или $-S(O)_2(C_{1-3}$ алкил); и

$R^{18}=C_{2-4}$ алкил или $-OC_{2-4}$ алкил; и

R^{19} =водород; и

R^{20} =водород; и

$R^{21}=-OC_{1-4}$ алкил.

3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что:

R^1 =водород; и

$R^2=CR^3$; и

R^3 =галоген, $O(C_{1-6}$ алкил), C_{1-6} алкил; и

$R^4=CR^5$ или N ; и

R^5 =водород; и

$R^6=CR^7$ или N ; и

$R^7=-NHR^{12}$, $-S(O)_2R^{14}$, $-OR^{17}$, водород, фосфоновая кислота или бороновая кислота;

и

$R^8=CR^9$; и

R^9 =водород; и

$R^{10}=CR^{11}$; и

R^{11} =водород или C_{1-6} алкил; и

$R^{12}=-S(O)_2(C_{1-3}$ алкил) или $C(O)R^{13}$; и

$R^{13}=C_{1-6}$ алкил; и

$R^{14}=NHR^{15}$; и

R^{15} =водород; и

R^{17} =водород; и

$R^{18}=C_{2-4}$ алкил или $-OC_{2-4}$ алкил; и

R^{19} =водород; и

R^{20} =водород; и

$R^{21}=-OC_{1-4}$ алкил.

4. Соединение по п.1, отличающееся тем, что выбрано из группы, содержащей:
N-[4-(гидроксиметил)фенил]-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-[4-(аминосульфонил)-2-метилфенил]-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-[4-(аминосульфонил)фенил]-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-[4-(аминосульфонил)-2-бромфенил]-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-[4-(аминосульфонил)-2-хлорфенил]-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-(4-амино-2-метилфенил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
7-метокси-N-{2-метил-4-[(метилсульфонил)амино]фенил}-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-{4-[(этилсульфонил)амино]-2-метилфенил}-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-[4-(ацетиламино)-2-метилфенил]-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
7-метокси-N-{2-метокси-4-[(метилсульфонил)амино]фенил}-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
3-{[(4-{[(7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-ил)карбонил]амино}-3-метилфенил)сульфонил]амино}пропионовая кислота;
N-(2-хлорфенил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
7-метокси-2-оксо-N-[4-(пиперидин-3-иламино)фенил]-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
7-метокси-2-оксо-8-пропил-N-[4-(пирролидин-3-иламино)фенил]-2Н-хромен-3-карбоксамид;
7-метокси-2-оксо-N-{4-[(пиперидин-2-илметил)амино]фенил}-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
7-метокси-2-оксо-N-{4-[(пиперидин-3-илметил)амино]фенил}-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
7-метокси-N-(2-метилфенил)-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-(2-цианофенил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
7-метокси-N-{4-[(метилсульфонил)амино]-2-(трифторметил)фенил}-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
7-метокси-N-{2-метил-4-[(метиламино)сульфонил]фенил}-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
7-метокси-N-[2-(метилтио)фенил]-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
7-метокси-2-оксо-8-пропил-N-[2-(трифторметокси)фенил]-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-[2-(2-фурил)фенил]-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-(3-фтор-2-метилфенил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-(2-фторфенил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-(2-хлорпиридин-3-ил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-(2-этилфенил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
7-метокси-N-(2-метоксифенил)-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
7-метокси-2-оксо-8-пропил-N-[2-(трифторметил)фенил]-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-(2-бромфенил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-(4-гидрокси-2-метилфенил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
4-{[(7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-ил)карбонил]амино}-3-метилфенил метансульфонат;
N-[2-(дифторметокси)фенил]-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;

N-(3-бромпиридин-4-ил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-(3-хлорпиридин-4-ил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
7-метокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-(2-хлор-5-метилпиридин-3-ил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-(2-бромпиридин-3-ил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
7-метокси-2-оксо-8-пропил-N-(2-пропилфенил)-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-(6-амино-2-метилпиридин-3-ил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-[4-(ацетиламино)-2-(трифторметил)фенил]-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-(2-этилпиридин-3-ил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
7-метокси-N-{2-метил-6-[(метилсульфонил)амино]пиридин-3-ил}-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
7-метокси-2-оксо-8-пропил-N-[3-(трифторметил)пиридин-4-ил]-2Н-хромен-3-карбоксамид;
7-метокси-2-оксо-8-пропил-N-пиридин-3-ил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-[4-гидрокси-2-(трифторметил)фенил]-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
7-метокси-2-оксо-8-пропил-N-[2-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2Н-хромен-3-карбоксамид;
7-метокси-N-(3-метилпиридин-2-ил)-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
7-метокси-N-(2-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-(2-формилпиридин-3-ил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-(3-хлорпиридин-4-ил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
(3-хлор-4-{[(7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-ил)карбонил]амино}фенил)бороновая кислота;
N-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
(4-{[(7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-ил)карбонил]амино}-3-метилфенил)fosfonovaya kislotu;
N-[4-(аминосульфонил)-2-(трифторметил)фенил]-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
(3S)-3-амино-4-{[(4-{[(7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-ил)карбонил]амино}-3-метилфенил)амино]-4-оксомасляная кислота;
8-изопропокси-7-метокси-2-оксо-N-[2-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2Н-хромен-3-карбоксамид;
8-изопропокси-7-метокси-N-(2-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-2Н-хромен-3-карбоксамид;
8-этокси-7-метокси-N-(2-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-2Н-хромен-3-карбоксамид;
8-этокси-7-метокси-2-оксо-N-[2-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2Н-хромен-3-карбоксамид;
8-этокси-7-метокси-2-оксо-N-[2-(трифторметил)фенил]-2Н-хромен-3-карбоксамид;
8-изопропокси-7-метокси-2-оксо-N-[2-(трифторметил)фенил]-2Н-хромен-3-карбоксамид;
7-метокси-N-{2-метил-4-[(метилсульфонил)метил]фенил}-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-{2-хлор-4-[(метилсульфонил)амино]фенил}-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
(4R)-4-амино-5-{[(4-{[(7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-ил)карбонил]амино}

-3-метилфенил)амино]-5-оксовалериановая кислота;
N-[4-(аминосульфонил)-2-метилфенил]-7,8-диэтокси-2-оксо-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-[4-(аминосульфонил)-2-метилфенил]-8-этокси-7-метокси-2-оксо-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-[4-(аминосульфонил)-2-метилфенил]-8-изопропокси-7-метокси-2-оксо-2Н-хромен-3-карбоксамид;
7,8-диэтокси-N-{4-[(метилсульфонил)амино]-2-(трифторметил)фенил}-2-оксо-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-[4-(аминосульфонил)-2-метилфенил]-8-этил-7-метокси-2-оксо-2Н-хромен-3-карбоксамид.

5. Соединение по п.1, отличающееся тем, что выбрано из группы, содержащей:
7-метокси-2-оксо-8-пропил-N-[2-(трифторметил)фенил]-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-(3-бромпиридин-4-ил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-(2-бромфенил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
7-метокси-2-оксо-8-пропил-N-[3-(трифторметил)пиридин-4-ил]-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-(3-хлорпиридин-4-ил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
8-этокси-7-метокси-2-оксо-N-[2-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-(2-этилфенил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
(4-{{[(7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-ил)карбонил]амино}-3-метилфенил}фосфоновая кислота;
(3-хлор-4-{{[(7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-ил)карбонил]амино}фенил}бороновая кислота;
7-метокси-2-оксо-8-пропил-N-[2-(трифторметокси)фенил]-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-[2-(дифторметокси)фенил]-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-[4-(аминосульфонил)-2-метилфенил]-8-изопропокси-7-метокси-2-оксо-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-[4-(аминосульфонил)-2-метилфенил]-8-этокси-7-метокси-2-оксо-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-[4-(аминосульфонил)фенил]-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-[4-(ацетиламино)-2-метилфенил]-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
7-метокси-2-оксо-8-пропил-N-[2-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-(2-бромпиридин-3-ил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-(2-этилпиридин-3-ил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
7-метокси-N-(2-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
7-метокси-N-{4-[(метилсульфонил)амино]-2-(трифторметил)фенил}-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
7,8-диэтокси-N-{4-[(метилсульфонил)амино]-2-(трифторметил)фенил}-2-оксо-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-[4-(аминосульфонил)-2-бромфенил]-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-[4-(аминосульфонил)-2-хлорфенил]-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
7-метокси-N-{2-метил-4-[(метилсульфонил)амино]фенил}-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
7-метокси-N-{2-метил-6-[(метилсульфонил)амино]пиридин-3-ил}-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;

7-метокси-N-{2-метокси-4-[(метилсульфонил)амино]фенил}-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-карбоксамид;
N-[4-(аминосульфонил)-2-метилфенил]-7,8-диэтокси-2-оксо-2H-хромен-3-карбоксамид;
7-метокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-карбоксамид;
N-{4-[(этилсульфонил)амино]-2-метилфенил}-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-карбоксамид;
N-[4-(ацетиламино)-2-(трифторметил)фенил]-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-карбоксамид;
N-(4-гидрокси-2-метилфенил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-карбоксамид;
(3S)-3-амино-4-[(4-[(7-метокси-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-ил)карбонил]амино)-3-метилфенил]амино]-4-оксомасляная кислота;
N-(2-хлорпиридин-3-ил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-карбоксамид;
(4R)-4-амино-5-[(4-[(7-метокси-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-ил)карбонил]амино)-3-метилфенил]амино]-5-оксовалериановая кислота;
N-[4-(аминосульфонил)-2-метилфенил]-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-карбоксамид;
N-[4-гидрокси-2-(трифторметил)фенил]-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-карбоксамид.

6. Соединение по п.1, отличающееся тем, что выбрано из группы, содержащей:

7-метокси-2-оксо-8-пропил-N-[2-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2H-хромен-3-карбоксамид;
N-(2-бромпиридин-3-ил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-карбоксамид;
N-(2-этилпиридин-3-ил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-карбоксамид;
7-метокси-N-(2-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-карбоксамид;
7-метокси-N-{4-[(метилсульфонил)амино]-2-(трифторметил)фенил}-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-карбоксамид;
7,8-диэтокси-N-{4-[(метилсульфонил)амино]-2-(трифторметил)фенил}-2-оксо-2H-хромен-3-карбоксамид;

N-[4-(аминосульфонил)-2-бромфенил]-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-карбоксамид;
N-[4-(аминосульфонил)-2-хлорфенил]-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-карбоксамид;
7-метокси-N-{2-метил-4-[(метилсульфонил)амино]фенил}-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-карбоксамид;
7-метокси-N-{2-метил-6-[(метилсульфонил)амино]пиридин-3-ил}-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-карбоксамид;
7-метокси-N-{2-метокси-4-[(метилсульфонил)амино]фенил}-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-карбоксамид;

N-[4-(аминосульфонил)-2-метилфенил]-7,8-диэтокси-2-оксо-2H-хромен-3-карбоксамид;
7-метокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-карбоксамид;
N-{4-[(этилсульфонил)амино]-2-метилфенил}-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-карбоксамид;
N-[4-(ацетиламино)-2-(трифторметил)фенил]-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-карбоксамид;
N-(4-гидрокси-2-метилфенил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-карбоксамид;
(3S)-3-амино-4-[(4-[(7-метокси-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-ил)карбонил]амино)-3-метилфенил]амино]-4-оксомасляная кислота;
N-(2-хлорпиридин-3-ил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-карбоксамид;
(4R)-4-амино-5-[(4-[(7-метокси-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-ил)карбонил]амино)-3-метилфенил]амино]-5-оксовалериановая кислота;

N-[4-(аминосульфонил)-2-метилфенил]-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;

N-[4-гидрокси-2-(трифторметил)фенил]-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид.

7. Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного ингредиента эффективное количество соединения по п.1, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, разбавители или носитель.

8. Фармацевтическая композиция по п.7, отличающаяся тем, что соединение выбрано из группы, содержащей:

7-метокси-2-оксо-8-пропил-N-[2-(трифторметил)фенил]-2Н-хромен-3-карбоксамид;

N-(3-бромпиридин-4-ил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;

N-(2-бромфенил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;

7-метокси-2-оксо-8-пропил-N-[3-(трифторметил)пиридин-4-ил]-2Н-хромен-3-карбоксамид;

N-(3-хлорпиридин-4-ил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;

8-этокси-7-метокси-2-оксо-N-[2-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2Н-хромен-3-карбоксамид;

N-(2-этилфенил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;

(4-{[(7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-ил)карбонил]амино}-3-метилфенил)fosfonовая кислота;

(3-хлор-4-{[(7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-ил)карбонил]амино}фенил)бороновая кислота;

7-метокси-2-оксо-8-пропил-N-[2-(трифторметокси)фенил]-2Н-хромен-3-карбоксамид;

N-[2-(дифторметокси)фенил]-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;

N-[4-(аминосульфонил)-2-метилфенил]-8-изопропокси-7-метокси-2-оксо-2Н-хромен-3-карбоксамид;

N-[4-(аминосульфонил)-2-метилфенил]-8-этокси-7-метокси-2-оксо-2Н-хромен-3-карбоксамид;

N-[4-(аминосульфонил)фенил]-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;

N-[4-(ацетиламино)-2-метилфенил]-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;

7-метокси-2-оксо-8-пропил-N-[2-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2Н-хромен-3-карбоксамид;

N-(2-бромпиридин-3-ил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;

N-(2-этилпиридин-3-ил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;

7-метокси-N-(2-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;

7-метокси-N-{4-[(метилсульфонил)амино]-2-(трифторметил)фенил}-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;

7,8-диэтокси-N-{4-[(метилсульфонил)амино]-2-(трифторметил)фенил}-2-оксо-2Н-хромен-3-карбоксамид;

N-[4-(аминосульфонил)-2-бромфенил]-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;

N-[4-(аминосульфонил)-2-хлорфенил]-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;

7-метокси-N-{2-метил-4-[(метилсульфонил)амино]фенил}-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;

7-метокси-N-{2-метил-6-[(метилсульфонил)амино]пиридин-3-ил}-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;

7-метокси-N-{2-метокси-4-[(метилсульфонил)амино]фенил}-2-оксо-8-пропил-21-1-хромен-3-карбоксамид;

N-[4-(аминосульфонил)-2-метилфенил]-7,8-диэтокси-2-оксо-2Н-хромен-3-карбоксамид;
7-метокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-{4-[(этилсульфонил)амино]-2-метилфенил}-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-[4-(ацетиламино)-2-(трифторметил)фенил]-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-(4-гидрокси-2-метилфенил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
(3S)-3-амино-4-[(4-[(7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-ил)карбонил]амино)-3-метилфенил)амино]-4-оксомасляная кислота;
N-(2-хлорпиридин-3-ил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
(4R)-4-амино-5-[(4-[(7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-ил)карбонил]амино)-3-метилфенил)амино]-5-оксовалериановая кислота;
N-[4-(аминосульфонил)-2-метилфенил]-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-[4-гидрокси-2-(трифторметил)фенил]-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид.

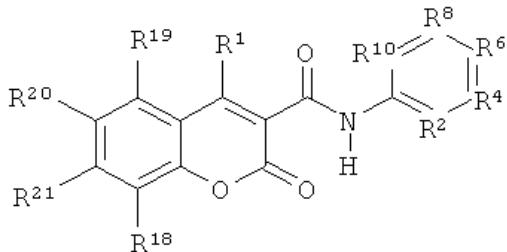
9. Фармацевтическая композиция по п.7, отличающаяся тем, что соединение выбрано из группы, содержащей:

7-метокси-2-оксо-8-пропил-N-[2-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-(2-бромпиридин-3-ил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-(2-этилпиридин-3-ил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
7-метокси-N-(2-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
7-метокси-N-{4-[(метилсульфонил)амино]-2-(трифторметил)фенил}-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
7,8-диэтокси-N-{4-[(метилсульфонил)амино]-2-(трифторметил)фенил}-2-оксо-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-[4-(аминосульфонил)-2-бромфенил]-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-[4-(аминосульфонил)-2-хлорфенил]-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
7-метокси-N-{2-метил-4-[(метилсульфонил)амино]фенил}-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
7-метокси-N-{2-метил-6-[(метилсульфонил)амино]пиридин-3-ил}-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
7-метокси-N-{2-метокси-4-[(метилсульфонил)амино]фенил}-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-[4-(аминосульфонил)-2-метилфенил]-7,8-диэтокси-2-оксо-2Н-хромен-3-карбоксамид;
7-метокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-{4-[(этилсульфонил)амино]-2-метилфенил}-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-[4-(ацетиламино)-2-(трифторметил)фенил]-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
N-(4-гидрокси-2-метилфенил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
(3S)-3-амино-4-[(4-[(7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-ил)карбонил]амино)-3-метилфенил)амино]-4-оксомасляная кислота;
N-(2-хлорпиридин-3-ил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;
(4R)-4-амино-5-[(4-[(7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-ил)карбонил]амино)-3-метилфенил)амино]-5-оксовалериановая кислота;
N-[4-(аминосульфонил)-2-метилфенил]-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-

карбоксамид;

N-[4-гидрокси-2-(трифторметил)фенил]-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид.

10. Способ лечения заболеваний, связанных с модуляцией рецептора сфингозин-1-фосфата 1 (S1P1), заключающийся во введении млекопитающему, нуждающемуся в лечении, фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество по крайней мере одного соединения формулы 1:



Формула 1

где:

R¹=водород, галоген или C₁₋₆ алкил;

R²=CR³ или N;

R³=водород, галоген, O(C₁₋₆ алкил), S(C₁₋₆ алкил), циано, альдегид, гетероцикл, C₁₋₆ алкил или гидроксил;

R⁴=CR⁵ или N;

R⁵=водород, галоген, гидроксил или незамещенный C₁₋₆ алкил;

R⁶=CR⁷ или N;

R⁷=-NHR¹², -S(O)₂R¹⁴, -C(O)NHR¹⁶, -OR¹⁷, водород, галоген, фосфоновая кислота, бороновая кислота, -CH₂-OH, -CH₂-S(O)₂CH₃, -(CH₂)_a-NH-(CH₂)_b-O_c-P(O)(OH)₂, -(CH₂)_d-C(NH₂)(CH₂OH)(CH₂-O-P(O)(OH)₂), -(CH₂)_e-C(NH₂)(CH₃)(CH₂-O-P(O)(OH)₂); или -(CH₂)_f-NH-(CH₂)_g-SO₃H;

a=1 или 2;

b=2 или 3;

c=0 или 1;

d=0 или 1;

e=0 или 1;

f=0 или 1;

g=2 или 3;

R⁸=CR⁹ или N;

R⁹=водород, галоген, незамещенный C₁₋₆ алкил или гидроксил;

R¹⁰=CR¹¹ или N;

R¹¹=водород, галоген или C₁₋₆ алкил;

R¹²=водород, C₁₋₆ алкил, -C(O)R¹³, -S(O)₂(C₁₋₃ алкил) или гетероцикл;

R¹³=амино или C₁₋₆ алкил;

R¹⁴=C₁₋₄ алкил, NHR¹⁵ или гидроксил;

R^{15} =водород или C_{1-6} алкил;
 R^{16} =водород или C_{1-6} алкил;
 R^{17} =водород, C_{1-6} алкил или $-S(O)_2(C_{1-3}$ алкил);
 R^{18} = C_{2-4} алкил или $-OC_{2-4}$ алкил;
 R^{19} =водород, галоген или C_{1-6} алкил;
 R^{20} =водород, галоген или C_{1-6} алкил; и
 R^{21} = $-OC_{1-4}$ алкил.

11. Способ по п.10, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция вводится млекопитающему для лечения глазных заболеваний, таких как влажная и сухая возрастная макулодистрофия, диабетическая ретинопатия, ретинопатия недоношенных, отек сетчатки, географическая атрофия сетчатки, глаукоматозные заболевания зрительного нерва, хориоретинопатия, гипертензивная ретинопатия, глазной ишемический синдром, в профилактике вызванного воспалением фиброза глазного дна, в лечении различных воспалительных заболеваний глаз, включаяuveит, склерит, кератит и васкулит сетчатки; или системных заболеваний, связанных с сосудистым барьером, лечения различных воспалительных заболеваний, включая острое поражение легких и его профилактику, сепсис, метастазы опухолей, атеросклероз, отек легких и повреждение легких, вызванное искусственной вентиляцией легких; или в лечении аутоиммунных заболеваний и состояний с угнетенным иммунитетом, включая ревматоидный артрит, болезнь Крона, базедова болезнь, воспалительные заболевания кишечника, рассеянный склероз, тяжелая паралитическая миастения, псориаз, язвенный колит, аутоиммунныйuveит, почечная ишемия/нарушение перфузии, контактная гиперчувствительность, атопический дерматит и пересадка органов; или в лечении аллергии и других воспалительных заболеваний, таких как крапивница, бронхиальная астма и другие воспалительные заболевания дыхательных путей, включая эмфизему легких и хронические обструктивные заболевания легких; или в лечении заболеваний сердца, таких как ишемически-реперфузионные повреждения и атеросклероз; или для заживления ран, включая безрубцовое заживление ран при косметических операциях на коже, операциях на глазах, желудочно-кишечных операциях, общей хирургии, травмах ротовой полости, различных механических и тепловых травмах и ожогах, в профилактике и лечении фотостарения и старения кожи и для предотвращения радиационных травм; или для остеогенеза, лечения остеопороза и различных переломов костей, включая бедренную кость и щиколотку; или для лечения болезненных состояний, таких как боль во внутренних органах, боль, связанная с диабетической нейропатией, ревматоидный артрит, хроническая боль в коленном и других суставах, тендинит, остеоартрит, невропатические боли.