

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):

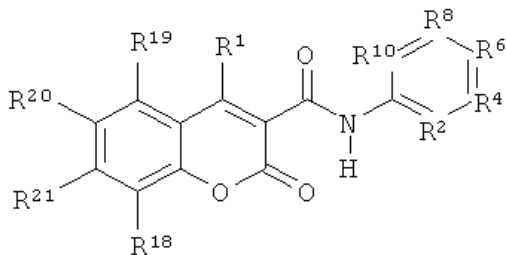
Аллерган, Инк. (US)

(72) Автор(ы):

ХЕЙДЕЛБАУ Тод М. (US),  
КАППИЕЛЛО Джон Р. (US),  
НГУЕН Фонг (US),  
ГОМЕЗ Дарио Г. (US)(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:

R<sup>1</sup>=водород, галоген или C<sub>1-6</sub> алкил;R<sup>2</sup>=CR<sup>3</sup> или N;R<sup>3</sup>=водород, галоген, O(C<sub>1-6</sub> алкил), S(C<sub>1-6</sub> алкил), циано, альдегид, гетероцикл, C<sub>1-6</sub> алкил или гидроксил;

$R^4=CR^5$  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 гетероцикл;

$R^{13}$ =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, гетероцикл,  $C_{1-6}$  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<sup>21</sup> = -OC<sub>1-4</sub> 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-хлорпиперидин-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-2H-хромен-3-карбоксамид;  
 N-(3-хлорпиридин-4-ил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-карбоксамид;  
 7-метокси-N-(2-метоксипиридин-3-ил)-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-карбоксамид;  
 N-(2-хлор-5-метилпиридин-3-ил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-карбоксамид;  
 N-(2-бромпиридин-3-ил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-карбоксамид;  
 7-метокси-2-оксо-8-пропил-N-(2-пропилфенил)-2H-хромен-3-карбоксамид;  
 N-(6-амино-2-метилпиридин-3-ил)-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-(2-этилпиридин-3-ил)-7-метокси-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-2-оксо-8-пропил-N-пиридин-4-ил-2H-хромен-3-карбоксамид;  
 7-метокси-N-(3-метилпиридин-4-ил)-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-карбоксамид;  
 7-метокси-2-оксо-8-пропил-N-[3-(трифторметил)пиридин-4-ил]-2H-хромен-3-карбоксамид;  
 7-метокси-2-оксо-8-пропил-N-пиридин-3-ил-2H-хромен-3-карбоксамид;  
 N-[4-гидрокси-2-(трифторметил)фенил]-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-карбоксамид;  
 7-метокси-2-оксо-8-пропил-N-[2-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2H-хромен-3-карбоксамид;  
 7-метокси-N-(3-метилпиридин-2-ил)-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-карбоксамид;  
 7-метокси-N-(2-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-карбоксамид;  
 N-(2-формилпиридин-3-ил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-карбоксамид;  
 N-(3-хлорпиридазин-4-ил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-карбоксамид;  
 (3-хлор-4-{[(7-метокси-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-ил)карбонил]амино}фенил)бороновая кислота;  
 N-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-карбоксамид;  
 (4-{[(7-метокси-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-ил)карбонил]амино}-3-метилфенил)фосфоновая кислота;  
 N-[4-(аминосульфонил)-2-(трифторметил)фенил]-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;  
 8-изопропокси-7-метокси-2-оксо-N-[2-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2H-хромен-3-карбоксамид;  
 8-изопропокси-7-метокси-N-(2-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-2H-хромен-3-карбоксамид;  
 8-этокси-7-метокси-N-(2-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-2H-хромен-3-карбоксамид;  
 8-этокси-7-метокси-2-оксо-N-[2-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2H-хромен-3-карбоксамид;  
 8-этокси-7-метокси-2-оксо-N-[2-(трифторметил)фенил]-2H-хромен-3-карбоксамид;  
 8-изопропокси-7-метокси-2-оксо-N-[2-(трифторметил)фенил]-2H-хромен-3-карбоксамид;  
 7-метокси-N-{2-метил-4-[(метилсульфонил)метил]фенил}-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-карбоксамид;  
 N-{2-хлор-4-[(метилсульфонил)амино]фенил}-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-карбоксамид;  
 (4R)-4-амино-5-{(4-{1(7-метокси-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-ил)карбонил]амино}

-3-метилфенил)амино]-5-оксвалериановая кислота;  
 N-[4-(аминосульфонил)-2-метилфенил]-7,8-диэтокси-2-оксо-2H-хромен-3-карбоксамид;  
 N-[4-(аминосульфонил)-2-метилфенил]-8-этокси-7-метокси-2-оксо-2H-хромен-3-карбоксамид;  
 N-[4-(аминосульфонил)-2-метилфенил]-8-изопропокси-7-метокси-2-оксо-2H-хромен-3-карбоксамид;  
 7,8-диэтокси-N-{4-[(метилсульфонил)амино]-2-(трифторметил)фенил}-2-оксо-2H-хромен-3-карбоксамид;  
 N-[4-(аминосульфонил)-2-метилфенил]-8-этил-7-метокси-2-оксо-2H-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]-2H-хромен-3-карбоксамид;  
 N-(3-бромпиридин-4-ил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-карбоксамид;  
 N-(2-бромфенил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-карбоксамид;  
 7-метокси-2-оксо-8-пропил-N-[3-(трифторметил)пиридин-4-ил]-2H-хромен-3-карбоксамид;  
 N-(3-хлорпиридин-4-ил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-карбоксамид;  
 8-этокси-7-метокси-2-оксо-N-[2-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2H-хромен-3-карбоксамид;  
 N-(2-этилфенил)-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-карбоксамид;  
 (4-{[(7-метокси-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-ил)карбонил]амино}-3-метилфенил)фосфоновая кислота;  
 (3-хлор-4-{[(7-метокси-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-ил)карбонил]амино}фенил)бороновая кислота;  
 7-метокси-2-оксо-8-пропил-N-[2-(трифторметокси)фенил]-2H-хромен-3-карбоксамид;  
 N-[2-(дифторметокси)фенил]-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-карбоксамид;  
 N-[4-(аминосульфонил)-2-метилфенил]-8-изопропокси-7-метокси-2-оксо-2H-хромен-3-карбоксамид;  
 N-[4-(аминосульфонил)-2-метилфенил]-8-этокси-7-метокси-2-оксо-2H-хромен-3-карбоксамид;  
 N-[4-(аминосульфонил)фенил]-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-карбоксамид;  
 N-[4-(ацетиламино)-2-метилфенил]-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2H-хромен-3-карбоксамид;  
 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-2Н-хромен-3-карбоксамид;  
 N-[4-(аминосульфони́л)-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-(аминосульфони́л)-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.  
 6. Соединение по п.1, отличающееся тем, что 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-(аминосульфони́л)-2-бромфенил]-7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-карбоксамид;  
 N-[4-(аминосульфони́л)-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-(аминосульфони́л)-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-карбоксами́д;

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

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-карбоксами́д;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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-{1(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;

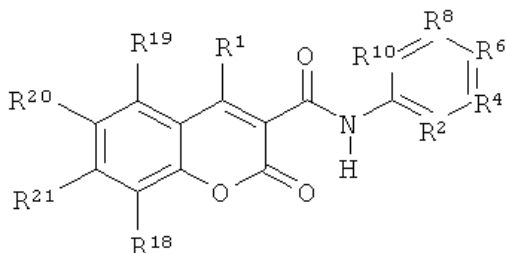
(4R)-4-амино-5-[(4-{[(7-метокси-2-оксо-8-пропил-2Н-хромен-3-ил)карбонил]амино}-3-метилфенил)амино]-5-оксовалериановая кислота;

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-2H-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:

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

$R^2=CR^3$  или N;

$R^3$ =водород, галоген,  $O(C_{1-6}$  алкил),  $S(C_{1-6}$  алкил), циано, альдегид, гетероцикл,  $C_{1-6}$  алкил или гидроксил;

$R^4=CR^5$  или N;

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

$R^7=CR^7$  или N;

$R^7$ =-NHR<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -C(O)NHR<sup>16</sup>, -OR<sup>17</sup>, водород, галоген, фосфоновая кислота, бороновая кислота, -CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-O<sub>c</sub>-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-C(NH<sub>2</sub>)(CH<sub>2</sub>OH)(CH<sub>2</sub>-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-C(NH<sub>2</sub>)(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>); или -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-SO<sub>3</sub>H;

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<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub> алкил) или гетероцикл;

$R^{13}$ =амино или  $C_{1-6}$  алкил;

$R^{14}$ =C<sub>1-4</sub> алкил, NHR<sup>15</sup> 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, включая увеит, 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 паралимпическая миастения, псориаз, язвенный колит, аутоиммунный увеит, 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.