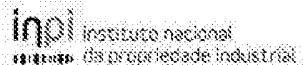

(11) Número de Publicação: **PT 2493870 E**



(51) Classificação Internacional:

C07D 311/22 (2015.01) A61K 31/5377

(2015.01)

A61K 31/558 (2015.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2010.10.25**

(30) Prioridade(s): **2009.10.27 EP 09306017**

(43) Data de publicação do pedido: **2012.09.05**

(45) Data e BPI da concessão: **2014.12.17**
034/2015

(73) Titular(es):

ASTRAZENECA AB

151 85 SÖDERTÄLJE

SE

(72) Inventor(es):

BERNARD CHRISTOPHE BARLAAM

FR

SEBASTIEN LOUIS DEGORCE

FR

CHRISTINE MARIE PAUL LAMBERT-VAN DER BREMPT

FR

REMY ROBERT MORGENTIN

FR

PATRICK PLE

FR

(74) Mandatário:

NUNO MIGUEL OLIVEIRA LOURENÇO

PT

RUA CASTILHO, Nº 50 - 9º 1269-163 LISBOA

(54) Epígrafe: **DERIVADOS CROMENONA COM ATIVIDADE ANTITUMORAL**

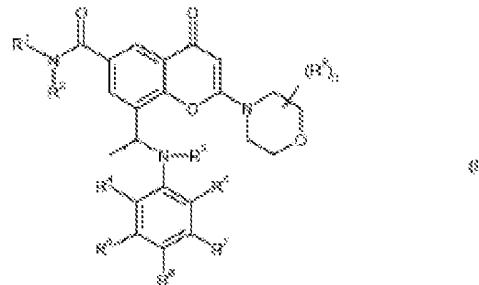
(57) Resumo:

A INVENÇÃO DIZ RESPEITO A DERIVADOS CROMENONA DE FÓRMULA (I), OU RESPECTIVOS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS, EM QUE CADA UM DE R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, N E R9 TEM QUAISQUER DOS SIGNIFICADOS AQUI DEFINIDOS ANTERIORMENTE NA DESCRIÇÃO, A PROCESSOS PARA A SUA PREPARAÇÃO, A COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM E À SUA UTILIZAÇÃO NA PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO PARA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS DE PROLIFERAÇÃO CELULAR.

RESUMO

"DERIVADOS CROMENONA COM ATIVIDADE ANTITUMORAL"

A invenção diz respeito a derivados cromenona de Fórmula (I), ou respetivos sais farmaceuticamente aceitáveis, em que cada um de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , n e R^9 tem quaisquer dos significados aqui definidos anteriormente na descrição, a processos para a sua preparação, a composições farmacêuticas que os contêm e à sua utilização na preparação de um medicamento para utilização no tratamento de distúrbios de proliferação celular.



DESCRIÇÃO

"DERIVADOS CROMENONA COM ATIVIDADE ANTITUMORAL"

A invenção diz respeito a certos derivados cromenona novos, ou respetivos sais farmaceuticamente aceitáveis, que possuem atividade anticancerígena e, em conformidade, são úteis em métodos de tratamento do corpo humano ou animal. A invenção também diz respeito a processos para a preparação dos referidos derivados cromenona, composições farmacêuticas que os contêm e sua utilização em métodos terapêuticos, por exemplo, na preparação de medicamentos para utilização na prevenção ou tratamento de cancros num animal de sangue quente, tal como o homem, incluindo utilização na prevenção ou tratamento de cancro.

A presente invenção também se refere a derivados cromenona que são inibidores seletivos de fosfoinositido (PI) 3-quinase B e são, por exemplo, úteis para terapia antitumoral. Além disso, a presente invenção também se refere à utilização de derivados cromenona da invenção que são inibidores seletivos de fosfoinositido (PI) 3-quinase B, em terapia antitumoral. Inibidores de PI 3-quinase β podem ser eficazes no tratamento de tumores que são deficientes no gene PTEN (homólogo de fosfatase e tensina deletado no cromossoma 10) e tal refere-se a uma característica adicional da invenção.

No domínio do cancro foi descoberto, em anos recentes, que uma célula pode tornar-se cancerosa devido à transformação de uma porção do seu DNA num oncogene, que é um gene que, por ativação, conduz à formação de células tumorais malignas (Bradshaw, *Mutagenesis*, 1986, 1, 91). Vários de

tais oncogenes originam a produção de péptidos, que são receptores para fatores de crescimento. A ativação do complexo de fator de crescimento receptor conduz subsequentemente a um aumento da proliferação celular. É conhecido, por exemplo, que vários oncogenes codificam enzimas tirosina quinase e que certos receptores de fatores de crescimento também são enzimas tirosina quinase (Yarden *et al.*, *Ann. Rev. Biochem.*, 1988, 57, 443; Larsen *et al.*, *Ann. Reports in Med. Chem.*, 1989, Cap. 13). O primeiro grupo de tirosina quinases a ser identificado surgiu de tais oncogenes virais, por exemplo, tirosina quinase pp60^{v-Src} (também denominada v-Src), e as correspondentes tirosina quinases em células normais, por exemplo, tirosina quinase pp60^{c-Src} (também denominada c-Src).

Tirosina quinases receptoras são importantes na transmissão de sinais bioquímicos que iniciam a replicação celular. São enzimas grandes que abrangem a membrana celular e possuem um domínio de ligação extracelular para fatores de crescimento, tais como o fator de crescimento epidérmico (EGF), e uma porção intracelular que atua como uma quinase para fosforilar aminoácidos tirosina em proteínas e, assim, para influenciar a proliferação celular. São conhecidas várias classes de tirosina quinases receptoras (Wilks, *Advances in Cancer Research*, 1993, 60, 43-73) com base em famílias de fatores de crescimento, que se ligam a diferentes tirosina quinases receptoras. A classificação inclui tirosina quinases receptoras da Classe I compreendendo a família EGF de tirosina quinases receptoras, tais como os receptores de EGF, TGF α , Neu e erbB.

Também é conhecido que certas tirosina quinases pertencem à classe de tirosina quinases não receptoras que estão

localizadas intracelularmente e que estão envolvidas na transmissão de sinais bioquímicos, tais como os que influenciam a motilidade, disseminação e invasão de células tumorais e, subsequentemente, crescimento tumoral metastático. São conhecidas várias classes de tirosina quinases não recetoras, incluindo a família Src, tais como as tirosina quinases Src, Lin, Fin e Yes.

Além disso, também é conhecido que certas quinases pertencem à classe de serina/treonina quinases que estão localizadas intracelularmente e a jusante da ativação de tirosina quinases e estão envolvidas na transmissão de sinais bioquímicos, tais como os que influenciam o crescimento de células tumorais. Tais vias de sinalização de serina/treonina incluem a cascata Raf-MEK-ERK e aquelas a jusante de PI 3-QUINASE, tais como PDK-1, AKT e mTOR (Blume-Jensen e Hunter, *Nature*, 2001, 411, 355).

Também é conhecido que certas quinases diferentes pertencem à classe de quinases lipídicas, que estão localizadas intracelularmente e também estão envolvidas na transmissão de sinais bioquímicos, tais como os que influenciam o crescimento e invasão de células tumorais. São conhecidas várias classes de quinases lipídicas, incluindo a acima mencionada família PI 3-quinase, que é alternativamente conhecida como família fosfatidilinositol-3-quinase.

Está agora bem compreendido que a desregulação de oncogenes e genes de supressão tumoral contribui para a formação de tumores malignos, por exemplo, devido a proliferação celular aumentada ou sobrevivência celular aumentada. Também é agora conhecido que vias de sinalização mediadas pela família PI 3-quinase desempenham um papel central

nalguns processos celulares, incluindo proliferação e sobrevivência, e a desregulação destas vias é um fator causador de um largo espetro de cancros e outras doenças humanas (Katso *et al.*, *Annual Rev. Cell Dev. Biol.*, 2001, 17: 615-617 e Foster *et al.*, *J. Cell Science*, 2003, 116: 3037-3040).

A família PI 3-quinase de quinases lipídicas é um grupo de enzimas que fosforilam a posição 3 do anel inositol do fosfatidilinositol (PI). Conhecem-se três grupos principais de enzimas PI 3-quinase que são classificados de acordo com a sua especificidade para substratos fisiológicos (Vanhaesebroeck *et al.*, *Trends in Biol. Sci.*, 1997, 22, 267). As enzimas PI 3-quinase da Classe III fosforilam apenas PI. Em contraste, enzimas PI 3-quinase da Classe II fosforilam PI e PI 4-fosfato [abreviado daqui em diante para PI(4)P]. Enzimas PI 3-quinase da Classe I fosforilam PI, PI(4)P e PI 4,5-bisfosfato [abreviado daqui em diante para PI(4,5)P2], apesar de se crer que apenas PI(4,5)P2 é o substrato celular fisiológico. A fosforilação de PI(4,5)P2 produz o segundo mensageiro lipídico PI 3,4,5-trifosfato [abreviado daqui em diante para PI(3,4,5)P3]. Membros mais remotamente relacionados desta superfamília são quinases da Classe IV, tais como quinases dependentes de mTOR e DNA que fosforilam resíduos serina/treonina em substratos proteicos. As mais estudadas e compreendidas destas quinases lipídicas são as enzimas PI 3-quinase da Classe I.

A PI 3-quinase da Classe I é um heterodímero que consiste numa subunidade catalítica p110 e uma subunidade reguladora, e a família é adicionalmente dividida em enzimas da Classe Ia e da Classe Ib com base nos parceiros reguladores e mecanismo de regulação. Enzimas da Classe Ia

incluem PI 3-quinase β e consistem em três subunidades catalíticas distintas (p110 α , p110 β e p110 δ) que dimerizam com cinco subunidades reguladoras distintas (p85 α , p55 α , p50 α , p85 β e p55 γ), em que todas as subunidades catalíticas são capazes de interagir com todas as subunidades reguladoras, formando uma variedade de heterodímeros. As enzimas PI 3-quinase da Classe Ia são geralmente ativadas em resposta a estimulação por fatores de crescimento de tirosina quinases recetoras, via interação dos domínios SH2 de subunidades reguladoras com resíduos específicos fosfotirosina das proteínas recetoras ou adaptadoras ativadas, tais como IRS-1. Ambas as p110 α e p110 β são expressas de modo constitutivo em todos os tipos de células, ao passo que a expressão de p110 δ está mais restringida a populações de leucócitos e algumas células epiteliais. Em contraste, a única enzima da Classe Ib consiste numa subunidade catalítica p110 γ que interage com uma subunidade reguladora p101. Além disso, as enzimas da Classe Ib são ativadas em resposta a sistemas de recetores acoplados à proteína G (GPCR), bem como pelos mecanismos descritos acima.

Há agora evidências consideráveis que indicam que enzimas PI 3-quinase da Classe Ia, que incluem PI 3-quinase β , contribuem para a tumorigénese numa grande variedade de cancros humanos, direta ou indiretamente (Vivanco e Sawyers, *Nature Reviews Cancer*, 2002, 2, 489-501). Por exemplo, a subunidade p110 α está amplificada nalguns tumores, tais como os do ovário (Shayesteh *et al.*, *Nature Genetics*, 1999, 21: 99-102) e colo do útero (Ma *et al.*, *Oncogene*, 2000, 19: 2739-2744). Mutações ativadoras no sítio catalítico de p110 α têm sido associadas a vários outros tumores, tais como os da região colorretal e da mama e pulmão (Samuels *et al.*, *Science*, 2004, 304, 554).

Mutações relacionadas com tumores na p85 α também têm sido identificadas em cancros, tais como os do ovário e cólon (Philp et al., *Cancer Research*, 2001, 61 7426-7429). Para além de efeitos diretos, crê-se que a ativação da PI 3-quinase da Classe Ia contribui para eventos tumorigénicos que ocorrem a montante em vias de sinalização, por exemplo, através da ativação, dependente de ligandos ou independente de ligandos, de tirosina quinases recetoras, sistemas de GPCR ou integrinas (Vara et al., *Cancer Treatment Reviews*, 2004, 30 193-204). Exemplos de tais vias de sinalização a montante incluem superexpressão da tirosina quinase recetora Erb2 numa variedade de tumores conducente a ativação de vias mediadas por PI 3-quinase (Harari et al., *Oncogene*, 2000, 19, 6102-6114) e superexpressão do oncogene Ras (Kauffmann-Zeh et al., *Nature*, 1997, 385, 544-548). Adicionalmente, PI 3-quinases da Classe Ia podem contribuir indiretamente para a tumorigénese causada por vários eventos de sinalização a jusante. Por exemplo, a perda do efeito da fosfatase supressora tumoral PTEN que catalisa a conversão de PI(3,4,5)P3 de novo em PI(4,5)P2 está associada a uma gama muito larga de tumores via desregulação da produção, mediada por PI 3-quinase, de PI(3,4,5)P3 (Simpson e Parsons, *Exp. Cell Res.*, 2001, 264, 29-41). Além disso, crê-se que o aumento dos efeitos de outros eventos de sinalização mediados por PI 3-quinase contribui para uma variedade de cancros, por exemplo, por ativação de Akt (Nicholson e Anderson, *Cellular Signalling*, 2002, 14, 381-395).

Para além de um papel na mediação da sinalização proliferativa e de sobrevivência em células tumorais, também há boas evidências de que enzimas PI 3-quinase da Classe Ia também contribuirão para a tumorigénese via a sua

função em células do estroma associadas a tumores. Por exemplo, é conhecido que a sinalização de PI 3-quinase desempenha um papel importante na mediação de eventos angiogénicos em células endoteliais em resposta a fatores pró-angiogénicos, tais como VEGF (Abid *et al.*, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004, 24, 294-300). Uma vez que enzimas PI 3-quinase da Classe I também estão envolvidas na motilidade e migração (Sawyer, *Expert Opinion Investing. Drugs*, 2004, 13, 1-19), inibidores de PI 3-quinase devem proporcionar um benefício terapêutico via inibição da invasão e metástase de células tumorais.

Adicionalmente, enzimas PI 3-quinase da Classe I desempenham um papel importante na regulação de células imunológicas, em que a atividade de PI 3-quinase contribui para efeitos pró-tumorigénicos de células inflamatórias (Coussens e Werb, *Nature*, 2002, 420, 860-867).

Estas descobertas sugerem que inibidores farmacológicos de enzimas PI 3-quinase da Classe I devem ter valor terapêutico para o tratamento das várias formas da doença de cancro compreendendo tumores sólidos, tais como carcinomas e sarcomas, e as leucemias e malignidades linfoides. Em particular, inibidores de enzimas PI 3-quinase da Classe I devem ter valor terapêutico para o tratamento, por exemplo, de cancro da mama, colorretal, do pulmão (incluindo cancro do pulmão de células pequenas, cancro do pulmão de células não pequenas e cancro bronquioalveolar) e da próstata, e de cancro do ducto biliar, osso, bexiga, cabeça e pescoço, rim, fígado, tecido gastrointestinal, esófago, ovário, pâncreas, pele, testículos, tiroide, útero, colo do útero e vulva, e de

leucemias (incluindo ALL e CML), mieloma múltiplo e linfomas.

Em geral, os investigadores exploraram os papéis fisiológico e patológico da família de enzimas PI 3-quinase utilizando os inibidores de PI 3-quinase acima mencionados LY294002 e vortmanina. Apesar de a utilização de tais compostos poder sugerir um papel para PI 3-quinase num evento celular, não são suficientemente seletivos dentro da família de PI 3-quinase para permitir uma separação dos papéis individuais dos membros da família. Por este motivo, inibidores farmacêuticos de PI 3-quinase mais potentes e seletivos devem ser úteis para permitir uma compreensão mais completa da função de PI 3-quinase e dar origem a agentes terapêuticos úteis.

Para além da tumorigénese, há evidências de que enzimas PI 3-quinase da Classe I desempenham um papel noutras doenças (Wymann *et al.*, *Trends in Pharmacological Science*, 2003, 24, 366-376). Ambas as enzimas PI 3-quinase da Classe Ia e a enzima única da Classe Ib desempenham papéis importantes em células do sistema imunológico (Koyasu, *Nature Immunology*, 2003, 4, 313-319) e, assim, são alvos terapêuticos para indicações inflamatórias e alérgicas. A inibição de PI 3-quinase também é útil, como descrito anteriormente, para tratar doença cardiovascular via efeitos anti-inflamatórios ou diretamente ao afetar miócitos cardíacos (Prasad *et al.*, *Trends in Cardiovascular Medicine*, 2003, 13, 206-212). A inibição de PI 3-quinase também é útil para tratar trombose. O documento WO2004016607 proporciona um método de desmantelamento da agregação e adesão de plaquetas que ocorrem em condições de elevado cisalhamento e um método para inibir a ativação de

plaquetas induzida por cisalhamento, em que ambos os métodos compreendem a administração de um inibidor seletivo de PI 3-quinase β . O documento WO2004016607 também proporciona um método antitrombótico que compreende administrar uma quantidade eficaz de um inibidor seletivo de PI 3-quinase β . De acordo com o método, pode obter-se inibição específica de trombose sem afetar a hemostase normal por abordagem seletiva de PI 3-quinase β , que é importante para a ativação de plaquetas induzida por cisalhamento. Em consequência, o referido método antitrombótico não envolve efeitos secundários causados por desmantelamento da hemostase normal, tais como extensão do tempo de hemorragia. Assim, é esperado que inibidores de enzimas PI 3-quinase da Classe I, incluindo inibidores de PI 3-quinase β , tenham valor na prevenção e tratamento de uma grande variedade de doenças para além de cancro.

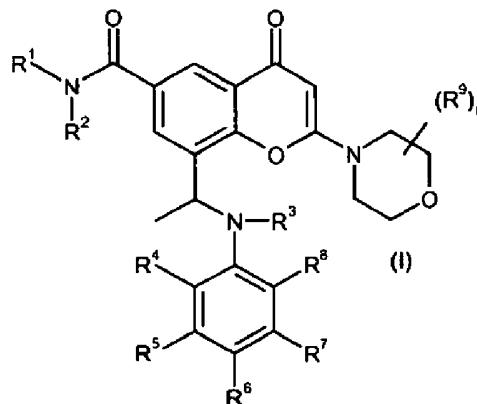
Foi agora surpreendentemente descoberto que os compostos, isto é, os derivados cromenona, da invenção possuem atividade antitumoral potente, sendo úteis na inibição da proliferação celular descontrolada resultante de doença maligna. Sem pretender implicar que os compostos divulgados na presente invenção possuem atividade farmacológica apenas em virtude de um efeito num único processo biológico, crê-se que os compostos proporcionam um efeito antitumoral através de inibição de enzimas PI 3-quinase da Classe I, particularmente através de inibição das enzimas PI 3-quinase da Classe Ia e/ou da enzima PI 3-quinase da Classe Ib, mais particularmente através da inibição das enzimas PI 3-quinase da Classe Ia, que inclui inibição de PI 3-quinase β .

Os compostos da presente invenção também são úteis na inibição da proliferação celular descontrolada resultante de várias doenças não malignas, tais como doenças inflamatórias (por exemplo, artrite reumatoide e doença inflamatória do intestino), doenças fibróticas (por exemplo, cirrose hepática e fibrose pulmonar), glomerulonefrite, esclerose múltipla, psoriase, hipertrofia prostática benigna (BPH), reações de hipersensibilidade da pele, doenças de vasos sanguíneos (por exemplo, aterosclerose e restenose), asma alérgica, diabetes dependente de insulina, retinopatia diabética e nefropatia diabética.

Em geral, os compostos da presente invenção possuem atividade inibidora potente contra enzimas PI 3-quinase da Classe I, particularmente contra enzimas PI 3-quinase da Classe Ia, incluindo contra PI 3-quinase β , ao mesmo tempo que possuem atividade inibidora menos potente contra enzimas tirosina quinases, tais como as tirosina quinases recetoras, por exemplo, tirosina quinase recetora de EGF e/ou tirosina quinase recetora de VEGF, ou contra tirosina quinases não recetoras, tais como Src. Além disso, certos compostos da presente invenção possuem potência substancialmente maior contra enzimas PI 3-quinase da Classe I, particularmente contra enzimas PI 3-quinase da Classe Ia, incluindo contra PI 3-quinase β , do que contra tirosina quinase recetora de EGF ou tirosina quinase recetora de VEGF ou tirosina quinase não recetora Src. Tais compostos possuem potência suficiente contra enzimas PI 3-quinase da Classe I para poderem ser utilizados numa quantidade suficiente para inibir enzimas PI 3-quinase da Classe I, particularmente para inibir enzimas PI 3-quinase da Classe Ia, incluindo PI 3-quinase β , ao mesmo tempo que

demonstram pouca atividade contra tirosina quinase recetora de EGF ou tirosina quinase recetora de VEGF ou tirosina quinase não recetora Src.

De acordo com um aspoto da invenção é proporcionado um derivado cromenona de Fórmula I:



em que:

R^1 é H ou (1-4C)alquilo opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de halogéneo, hidroxi ou (1-3C)alcoxi;

R^2 é (1-4C)alquilo ou (1-4C)alcoxi, em que cada um destes pode estar opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de halogéneo, hidroxi, (2-3C)alcenilo, (2-3C)alcinilo, (1-3C)alcoxi, ciano, (1-3C)alquilamino ou di-[(1-3C)alquil]amino, ou R^1 e R^2 em conjunto formam um sistema em anel heterociclico contendo azoto com 3 até 8 membros, que opcionalmente contém 1 ou 2 heteroátomos adicionais selecionados de oxigénio, azoto e enxofre, em que um átomo de enxofre do anel está opcionalmente oxidado para formar o(s) S-óxido(s), em que o referido anel está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de halogéneo, hidroxi, (1-3C)alquilo, (2-3C)alcenilo, (2-3C)alcinilo, (1-3C)alcoxi, oxo, hidroxi-(1-

3C)alquilo, halogéneo-(1-3C)alquilo e (1-3C)alcoxi-(1-3C)alquilo;

R³ é H ou (1-3C)alquilo;

R⁴ e R⁵ são independentemente selecionados de H, halogéneo, (1-3C)alquilo, (2-3C)alcenilo, (2-3C)alcinilo, (1-3C)alcoxi e ciano, ou

R⁴ e R⁵ em conjunto formam um anel fenilo ou um anel heterociclico de 5 ou 6 membros ou um anel heteroarilo de 5 ou 6 membros, em que o anel heterociclico ou heteroarilo contém 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados de oxigénio e azoto, em que o referido anel fenilo, heterociclico ou heteroarilo está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de halogéneo, (1-3C)alquilo, (2-3C)alcenilo, (2-3C)alcinilo, (1-3C)alcoxi e ciano;

R⁶, R⁷ e R⁸ são independentemente selecionados de H, halogéneo, (1-3C)alquilo, (2-3C)alcenilo, (2-3C)alcinilo, (1-3C)alcoxi e ciano;

n é 0, 1, 2, 3 ou 4;

cada grupo R⁹ é (1-3C)alquilo, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável.

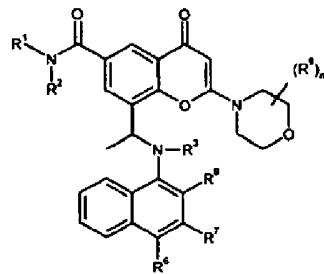
Nesta especificação, o termo genérico "(1-8C)alquilo" inclui grupos alquilo de cadeia linear e cadeia ramificada, tais como propilo, isopropilo e *tert*-butilo, e também grupos (3-8C)cicloalquilo, tais como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e ciclo-heptilo, e também grupos (3-6C)cicloalquil-(1-2C)alquilo, tais como ciclopropil-metilo, 2-ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, 2-ciclobutil-etilo, ciclopentilmetilo, 2-ciclopentiletilo, ciclo-hexilmetilo e 2-ciclo-hexiletilo. No entanto, referências a grupos alquilo individuais, tais como "propilo", são específicas só para a versão de cadeia

linear, referências a grupos alquilo de cadeia ramificada individuais, tais como "isopropilo", são específicas só para a versão de cadeia ramificada e referências a grupos cicloalquilo individuais, tais como "ciclopentilo", são específicas só para esse anel de 5 membros. Aplica-se uma convenção análoga a outros termos genéricos, por exemplo, (1-6C)alcoxi inclui grupos (3-6C)cicloalquiloxi e grupos cicloalquilalcoxi com 4 até 6 átomos de carbono, por exemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, ciclopropilmetoxi, 2-ciclopropiletoxi, ciclobutilmetoxi, 2-ciclobutiletoxi e ciclopentilmetoxi; (1-6C)alquilamino inclui grupos (3-6C)cicloalquilamino e grupos *N*-(cicloalquilalquil)amino com 4 até 6 átomos de carbono, por exemplo, metilamino, etilamino, propilamino, ciclo-propilamino, ciclobutilamino, ciclo-hexilamino, ciclo-propilmetilamino, 2-ciclopropiletilamino, ciclobutilmetil-amino, 2-ciclobutiletilamino e ciclopentilmetilamino, e di-[(1-6C)alquil]amino inclui grupos di-[(3-6C)cicloalquil]amino e grupos di-[cicloalquilalquil]amino em que a fração cicloalquilalquilo tem 4 até 6 átomos de carbono, por exemplo, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, *N*-ciclopropil-*N*-metilamino, *N*-ciclobutil-*N*-metilamino, *N*-ciclo-hexil-*N*-etilamino, *N*-ciclopropilmetil-*N*-metilamino, *N*-(2-ciclopropiletil)-*N*-metilamino e *N*-ciclopentilmetil-*N*-metilamino.

O perito na técnica apreciará que os termos "(1-6C)alquilo", "(1-4C)alquilo", "(1-3C)alquilo" e "(1-2C)alquilo" que são usados no presente documento se referem a quaisquer dos grupos alquilo definidos acima que possuem 1 até 6, 1 até 4, 1 até 3 e 1 até 2 átomos de carbono, respectivamente. Aplica-se a mesma convenção a outros termos

usados no presente documento, tais como, por exemplo, "(1-6C)alcoxi", "(1-4C)alcoxi", "(1-3C)alcoxi" e "(1-2C)alcoxi".

Para evitar dúvidas, quando, como aqui definido anteriormente, um grupo R^4 e R^5 em conjunto formam um anel fenilo ou um anel heterociclico de 5 ou 6 membros ou um anel heteroarilo de 5 ou 6 membros, o referido anel inclui os átomos de carbono do grupo fenilo de núcleo ao qual estão ligados os grupos R^4 e R^5 . Por exemplo, quando o grupo R^4 e R^5 em conjunto formam um anel fenilo, então o sistema em anel diretamente ligado ao grupo $N(R^3)$ será um anel naftilo:



De modo semelhante, quando, como aqui definido anteriormente, o grupo R^4 e R^5 em conjunto formam um anel piridinilo, então o sistema em anel diretamente ligado ao grupo $N(R^3)$ será um anel quinolinilo ou isoquinolinilo.

Deve ser entendido que, uma vez que alguns dos compostos de Fórmula I definidos acima podem existir em formas óticamente ativas ou racémicas devido a um ou mais átomos de carbono assimétricos, a invenção inclui, na sua definição, qualquer uma dessas formas óticamente ativas ou racémicas que possuem atividade inibidora de fosfoinositido (PI) 3-quinase. A síntese de formas óticamente ativas pode ser efetuada por técnicas comuns de química orgânica bem

conhecidas na área, por exemplo, por síntese a partir de materiais de partida oticamente ativos ou por resolução de uma forma racémica. De modo semelhante, a atividade acima mencionada pode ser avaliada empregando técnicas laboratoriais comuns.

Um enantiómero particular dos compostos descritos no presente documento pode ser mais ativo do que outros enantiómeros do composto. Por exemplo, o enantiómero (+) do composto do título do Exemplo 3.06 (isto é, o composto do Exemplo 3.06a, em que (+) significa a rotação ótica medida utilizando as condições descritas no Exemplo 3.06a) é o enantiómero com a atividade mais baixa. Para evitar dúvidas, o centro quiral em questão é o átomo de carbono ao qual estão ligados os grupos metilo e -N(R³)fenil(R⁴)(R⁵)(R⁶)(R⁷)(R⁸).

Em conformidade, num aspeto adicional da invenção, é proporcionado um derivado cromenona de Fórmula I, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, em que o centro quiral ao qual estão ligados os grupos metilo e -N(R³)fenil(R⁴)(R⁵)(R⁶)(R⁷)(R⁸) está na configuração estereoquímica (R). Num aspeto adicional da invenção, é proporcionado um derivado cromenona de Fórmula I, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, em que o centro quiral ao qual estão ligados os grupos metilo e -N(R³)fenil(R⁴)(R⁵)(R⁶)(R⁷)(R⁸) está na configuração estereoquímica (S).

De acordo com um aspeto adicional da invenção, é proporcionado um derivado cromenona de Fórmula I, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, que é um enantiómero único num excesso enantiomérico (% ee) ≥ 95, ≥

98 % ou \geq 99 %. Numa forma de realização deste aspeto da invenção, o centro quiral ao qual estão ligados os grupos metilo e $-N(R^3)fenil(R^4)(R^5)(R^6)(R^7)(R^8)$ está na configuração estereoquímica (R). Numa forma de realização adicional deste aspeto da invenção, o centro quiral ao qual estão ligados os grupos metilo e $-N(R^3)fenil(R^4)(R^5)(R^6)(R^7)(R^8)$ está na configuração estereoquímica (S).

De acordo com um aspeto adicional da invenção, é proporcionada um composição farmacêutica que compreende um derivado cromenona de Fórmula I, que é um enantiómero único num excesso enantiomérico (% ee) \geq 95, \geq 98 % ou \geq 99 %, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, associado a um diluente ou transportador farmaceuticamente aceitável. De modo conveniente, o enantiómero único está presente num excesso enantiomérico (% ee) \geq 99 %. Numa forma de realização deste aspeto da invenção, o centro quiral ao qual estão ligados os grupos metilo e $-N(R^3)fenil(R^4)(R^5)(R^6)(R^7)(R^8)$ está na configuração estereoquímica (R). Numa forma de realização adicional deste aspeto da invenção, o centro quiral ao qual estão ligados os grupos metilo e $-N(R^3)fenil(R^4)(R^5)(R^6)(R^7)(R^8)$ está na configuração estereoquímica (S).

Alguns compostos de fórmula (I) podem exibir polimorfismo. Deve ser entendido que a presente invenção abrange qualquer forma polimórfica, ou respetivas misturas, cuja forma tem propriedades úteis na inibição da atividade de fosfoinositido (PI) 3-quinase, sendo bem conhecido na área como determinar a eficácia de uma forma polimórfica para a inibição da atividade de fosfoinositido (PI) 3-quinase pelos testes comuns aqui descritos em seguida.

É genericamente conhecido que materiais cristalinos podem ser analisados empregando técnicas convencionais, tais como análise por Difração de Raios X em Pó (daqui em diante XRPD), Calorimetria Diferencial de Varrimento (daqui em diante DSC), Análise Termogravimétrica (daqui em diante TGA), espetroscopia de Reflexão Difusa no Infravermelho com Transformada de Fourier (DRIFT), espetroscopia no Infravermelho Próximo (NIR), espetroscopia de ressonância magnética nuclear em solução e/ou estado sólido. O teor de água de tais materiais cristalinos pode ser determinado por análise de Karl Fischer.

Como exemplo, o composto do Exemplo 3.06b exibe polimorfismo e foram identificadas duas formas cristalinas.

Em conformidade, um aspeto adicional da invenção consiste na Forma A de $(-)$ -8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, em que $(-)$ - na designação química significa a rotação ótica medida empregando as condições descritas no Exemplo 3.06b.

Em conformidade, um aspeto adicional da invenção consiste na Forma B de $(-)$ -8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida.

De acordo com um aspeto adicional da presente invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma A de $(-)$ -8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó com pelo menos um pico específico a cerca de $2\text{-teta} = 7,9^\circ$.

De acordo com um aspeto adicional da presente invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma A de $(-)$ -8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó com pelo menos um pico específico a cerca de $2\text{-teta} = 16,7^\circ$.

De acordo com um aspeto adicional da presente invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma A de $(-)$ -8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó com pelo menos dois picos específicos a cerca de $2\text{-teta} = 7,9^\circ$ e $16,7^\circ$.

De acordo com um aspeto adicional da presente invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma A de $(-)$ -8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó com picos específicos a cerca de $2\text{-teta} = 7,9, 16,7, 20,3, 19,3, 13,2, 7,2, 19,5, 17,9, 23,0, 5,0^\circ$.

De acordo com um aspeto adicional da presente invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma A de $(-)$ -8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó substancialmente igual ao padrão de difração de raios X em pó apresentado na Figura A.

De acordo com um aspeto adicional da presente invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma A de $(-)$ -8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração

de raios X em pó com pelo menos um pico específico a 2-teta = 7,9 ° mais ou menos 0,5 ° de 2-teta.

De acordo com um aspeto adicional da presente invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma A de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó com pelo menos um pico específico a 2-teta = 16,7 ° mais ou menos 0,5 ° de 2-teta.

De acordo com um aspeto adicional da presente invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma A de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó com pelo menos dois picos específicos a 2-teta = 7,9 ° e 16,7 °, em que os referidos valores podem ser mais ou menos 0,5 ° de 2-teta.

De acordo com um aspeto adicional da presente invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma A de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó com picos específicos a 2-teta = 7,9, 16,7, 20,3, 19,3, 13,2, 7,2, 19,5, 17,9, 23,0, 5,0 °, em que os referidos valores podem ser mais ou menos 0,5 ° de 2-teta.

De acordo com um aspeto adicional da presente invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma A de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó com pelo menos um pico específico a 2-teta = 7,9 °.

De acordo com um aspeto adicional da presente invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma A de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó com pelo menos um pico específico a 2-teta = 16,7 °.

De acordo com um aspeto adicional da presente invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma A de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó com pelo menos dois picos específicos a 2-teta = 7,9 ° e 16,7 °.

De acordo com um aspeto adicional da presente invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma A de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó com picos específicos a 2-teta = 7,9, 16,7, 20,3, 19,3, 13,2, 7,2, 19,5, 17,9, 23,0, 5,0 °.

De acordo com um aspeto adicional da presente invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma A de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó como apresentado na Figura A.

De acordo com um aspeto adicional da presente invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma B de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração

de raios X em pó com pelo menos um pico específico a cerca de 2-teta = 20,7 °.

De acordo com um aspeto adicional da presente invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma B de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó com pelo menos um pico específico a cerca de 2-teta = 13,8 °.

De acordo com um aspeto adicional da presente invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma B de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó com pelo menos dois picos específicos a cerca de 2-teta = 20,7 ° e 13,8 °.

De acordo com um aspeto adicional da presente invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma B de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó com picos específicos a cerca de 2-teta = 20,7, 13,8, 21,5, 19,6, 12,8, 15,4, 10,7, 8,5, 22,4 °.

De acordo com um aspeto adicional da presente invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma B de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó substancialmente igual ao padrão de difração de raios X em pó apresentado na Figura C.

De acordo com um aspeto adicional da presente invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma B de (-)-8-(1-

(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó com pelo menos um pico específico a 2-teta = 20,7 ° mais ou menos 0,5 ° de 2-teta.

De acordo com um aspeto adicional da presente invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma B de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó com pelo menos um pico específico a 2-teta = 13,8 ° mais ou menos 0,5 ° de 2-teta.

De acordo com um aspeto adicional da presente invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma B de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó com pelo menos dois picos específicos a 2-teta = 20,7 ° e 13,8 °, em que os referidos valores podem ser mais ou menos 0,5 ° de 2-teta.

De acordo com um aspeto adicional da presente invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma B de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó com picos específicos a 2-teta = 20,7, 13,8, 21,5, 19,6, 12,8, 15,4, 10,7, 8,5, 22,4 °, em que os referidos valores podem ser mais ou menos 0,5 ° de 2-teta.

De acordo com um aspeto adicional da presente invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma B de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração

de raios X em pó com pelo menos um pico específico a 2-teta = 20,7 °.

De acordo com um aspeto adicional da presente invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma B de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó com pelo menos um pico específico a 2-teta = 13,8 °.

De acordo com um aspeto adicional da presente invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma B de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó com pelo menos dois picos específicos a 2-teta = 20,7 ° e 13,8 °.

De acordo com um aspeto adicional da presente invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma B de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó com picos específicos a 2-teta = 20,7, 13,8, 21,5, 19,6, 12,8, 15,4, 10,7, 8,5, 22,4 °.

De acordo com um aspeto adicional da presente invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma B de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó como apresentado na Figura C.

Um exemplo adicional de um composto que exibe polimorfismo é o composto do Exemplo 3.13b.

Em conformidade, um aspeto adicional da invenção consiste na Forma A de $(-)$ -N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, em que $(-)$ - na designação química significa a rotação ótica medida empregando as condições descritas no Exemplo 3.13b.

Em conformidade, um aspeto adicional da invenção consiste na Forma B de $(-)$ -N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida.

De acordo com um aspeto adicional da invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma A de $(-)$ -N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó com pelo menos um pico específico a cerca de $2\text{-teta} = 20,0^\circ$.

De acordo com um aspeto adicional da invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma A de $(-)$ -N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó com pelo menos um pico específico a cerca de $2\text{-teta} = 18,0^\circ$.

De acordo com um aspeto adicional da invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma A de $(-)$ -N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó com pelo menos dois picos específicos a cerca de $2\text{-teta} = 20,0^\circ$ e $18,0^\circ$.

De acordo com um aspeto adicional da invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma A de $(-)$ -N,N-

dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino) etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó com picos específicos a cerca de 2-teta = 20,0, 18,0, 14,0, 19,4, 23,2, 23,8, 10,8, 19,1, 11,2, 27,8 °.

De acordo com um aspeto adicional da invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma A de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino) etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó substancialmente igual ao padrão de difração de raios X em pó apresentado na Figura E.

De acordo com um aspeto adicional da invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma A de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino) etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó com pelo menos um pico específico a 2-teta = 20,0 ° mais ou menos 0,5 ° de 2-teta.

De acordo com um aspeto adicional da invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma A de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino) etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó com pelo menos um pico específico a 2-teta = 18,0 ° mais ou menos 0,5 ° de 2-teta.

De acordo com um aspeto adicional da invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma A de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino) etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó com pelo menos dois picos

específicos a 2-teta = 20,0 ° e 18,0 °, em que os referidos valores podem ser mais ou menos 0,5 ° de 2-teta.

De acordo com um aspeto adicional da invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma A de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó com picos específicos a 2-teta = 20,0, 18,0, 14,0, 19,4, 23,2, 23,8, 10,8, 19,1, 11,2, 27,8 °, em que os referidos valores podem ser mais ou menos 0,5 ° de 2-teta.

De acordo com um aspeto adicional da invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma A de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó com pelo menos um pico específico a 2-teta = 20,0 °.

De acordo com um aspeto adicional da invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma A de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó com pelo menos um pico específico a 2-teta = 18,0 °.

De acordo com um aspeto adicional da invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma A de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó com pelo menos dois picos específicos a 2-teta = 20,0 ° e 18,0 °.

De acordo com um aspeto adicional da invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma A de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino) etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó com picos específicos a 2-teta = 20,0, 18,0, 14,0, 19,4, 23,2, 23,8, 10,8, 19,1, 11,2, 27,8 °.

De acordo com um aspeto adicional da invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma A de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino) etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó como apresentado na Figura E.

De acordo com um aspeto adicional da invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma B de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino) etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó com pelo menos um pico específico a cerca de 2-teta = 6,2 °.

De acordo com um aspeto adicional da invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma B de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino) etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó com pelo menos um pico específico a cerca de 2-teta = 7,0 °.

De acordo com um aspeto adicional da invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma B de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino) etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de

difração de raios X em pó com pelo menos dois picos específicos a cerca de 2-teta = 6,2 ° e 7,0 °.

De acordo com um aspeto adicional da invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma B de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó com picos específicos a cerca de 2-teta = 6,2, 7,0, 10,3, 22,4, 15,9, 20,4, 27,2, 12,4, 18,7, 12,8 °.

De acordo com um aspeto adicional da invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma B de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó substancialmente igual ao padrão de difração de raios X em pó apresentado na Figura G.

De acordo com um aspeto adicional da invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma B de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó com pelo menos um pico específico a 2-teta = 6,2 ° mais ou menos 0,5 ° de 2-teta.

De acordo com um aspeto adicional da invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma B de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó com pelo menos um pico específico a 2-teta = 7,0 ° mais ou menos 0,5 ° de 2-teta.

De acordo com um aspeto adicional da invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma B de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino) etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó com pelo menos dois picos específicos a 2-teta = 6,2 ° e 7,0 °, em que os referidos valores podem ser mais ou menos 0,5 ° de 2-teta.

De acordo com um aspeto adicional da invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma B de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino) etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó com picos específicos a 2-teta = 6,2, 7,0, 10,3, 22,4, 15,9, 20,4, 27,2, 12,4, 18,7, 12,8 °, em que os referidos valores podem ser mais ou menos 0,5 ° de 2-teta.

De acordo com um aspeto adicional da invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma B de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino) etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó com pelo menos um pico específico a 2-teta = 6,2 °.

De acordo com um aspeto adicional da invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma B de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino) etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó com pelo menos um pico específico a 2-teta = 7,0 °.

De acordo com um aspeto adicional da invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma B de (-)-N,N-

dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(-(2,3,5-trifluorofenilamino) etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó com pelo menos dois picos específicos a 2-teta = 6,2 ° e 7,0 °.

De acordo com um aspetto adicional da invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma B de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino) etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó com picos específicos a 2-teta = 6,2, 7,0, 10,3, 22,4, 15,9, 20,4, 27,2, 12,4, 18,7, 12,8 °.

De acordo com um aspetto adicional da invenção, é proporcionada uma forma cristalina, Forma B de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino) etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tem um padrão de difração de raios X em pó como apresentado na Figura G.

Será entendido que valores de 2-teta dos padrões de difração de raios X em pó podem variar ligeiramente de uma máquina para outra ou de uma amostra para outra e, assim, os valores relatados não devem ser considerados absolutos.

É conhecido que pode ser obtido um padrão de difração de raios X em pó que tenha um ou mais erros de medição, dependendo das condições da medição (como equipamento ou máquina utilizada). Em particular, é geralmente conhecido que as intensidades de um padrão de difração de raios X em pó podem flutuar, dependendo das condições da medição. Em consequência, deve ser entendido que as Formas cristalinas da presente invenção descritas acima, a menos que indicado em contrário, não estão limitadas aos cristais que proporcionam padrões de difração de raios X em pó idênticos

aos padrões de difração de raios X em pó apresentados nas Figuras A, C, E e G, e quaisquer cristais proporcionando padrões de difração de raios X em pó substancialmente iguais aos apresentados nestas Figuras pertencem ao âmbito da presente invenção. O perito na técnica de difração de raios X em pó será capaz de avaliar a identidade substancial dos padrões de difração de raios X em pó.

Peritos na técnica de difração de raios X em pó também compreenderão que as intensidades relativas de picos podem ser afetadas, por exemplo, por grãos com dimensões superiores a 30 micrões e razões das dimensões não unitárias, que podem afetar a análise de amostras. O perito também compreenderá que a posição das reflexões pode ser afetada pela altura precisa à qual a amostra está localizada no difratómetro e a calibração do zero do difratómetro. A planaridade superficial da amostra também pode ter um pequeno efeito. Assim, os dados apresentados de padrões de difração não devem ser considerados valores absolutos (ver Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), 'Chemical Crystallography', Clarendon Press, Londres; Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), 'X-Ray Diffraction Procedures').

Em geral, um erro de medição de um ângulo de difração num difratograma de raios X em pó é aproximadamente mais ou menos 0,5 ° de 2-teta, e tal grau de um erro de medição deve ser levado em linha de conta quando se consideram os dados de difração de raios X em pó. Além disso, deve ser entendido que as intensidades poderão flutuar, dependendo das condições experimentais e preparação das amostras (orientação preferencial).

Compostos particulares da invenção são cada um dos Exemplos e respetivo(s) sal(sais) farmaceuticamente aceitável (aceitáveis), cada dos quais proporciona um aspetto independente adicional da invenção.

De acordo com um aspetto adicional da invenção é proporcionado um derivado cromenona de Fórmula I, que pode ser obtido seguindo quaisquer dos Exemplos divulgados no presente documento.

Uma característica adicional consiste em quaisquer dos âmbitos definidos aqui com a condição de Exemplos específicos, tais como o Exemplo 1.00, 2.00, 3.00, 4.00, etc., serem individualmente rejeitados.

Deve ser entendido que certos compostos de Fórmula I definidos acima podem exibir o fenómeno de tautomerismo. Deve ser entendido que a definição da presente invenção inclui qualquer uma dessas formas tautoméricas, ou uma respetiva mistura, que possua atividade inibidora de fosfoinositido (PI) 3-quinase, e não está limitada meramente a qualquer forma tautomérica utilizada nas figuras das fórmulas ou nomeada nos Exemplos. Em geral, apenas uma de tais formas tautoméricas é nomeada nos Exemplos que se seguem daqui em diante ou é apresentada em quaisquer figuras de fórmulas relevantes que se seguem daqui em diante.

Valores adequados para os radicais genéricos referidos acima incluem os apresentados abaixo.

Um valor adequado para o sistema em anel heterociclico contendo azoto com 3 até 8 membros formado pelos grupos R¹ e R² de Fórmula I é, por exemplo, um anel com 3 até 8 membros não aromático saturado ou parcialmente saturado contendo azoto, que opcionalmente contém 1 ou 2 heteroátomos adicionais selecionados de oxigénio, azoto e enxofre, em que um átomo de enxofre do anel está opcionalmente oxidado para formar o(s) S-óxido(s). Exemplos adequados incluem azepanilo, oxazepanilo, aziridinilo, azetidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetra-hidro-1,4-tiazinilo, 1,1-dioxotetra-hidro-1,4-tiazinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, di-hidropiridinilo, tetra-hidro-piridinilo, di-hidropirimidinilo ou tetra-hidropirimidinilo. Num grupo particular de compostos, exemplos particulares do anel heterociclico incluem azepanilo, oxazepanilo, azetidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, e especialmente azepan-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, azetidin-1-ilo, pirrolidino-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo e piperazino-1-ilo.

Um valor adequado para o anel heterociclico com 5 até 6 membros formado pelos grupos R⁴ e R⁵ de Fórmula I é, por exemplo, um anel de 5 ou 6 membros não aromático saturado ou parcialmente saturado, que contém 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados de oxigénio e azoto. Exemplos adequados incluem tetra-hidrofuranilo, tetra-hidropiranilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, di-

hidropiridinilo, tetra-hidropiridinilo, di-hidropirimidinilo ou tetra-hidropirimidinilo.

Um valor adequado para o anel heteroarilo de 5 até 6 membros formado pelos grupos R^4 e R^5 de Fórmula I é, por exemplo, um anel monocíclico aromático de 5 ou 6 membros com 1, 2 ou 3 heteroátomos de anel selecionados de oxigénio e azoto. Exemplos adequados incluem furanilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo ou 1,3,5-triazinilo.

Valores adequados para quaisquer dos grupos 'R' (R^1 até R^9), incluem, por exemplo:

para halogéneo fluoro, cloro, bromo e iodo;
 para (1- metilo, etilo, propilo, isopropilo,
 8C)alquilo: tert-butilo, ciclobutilo, ciclo-hexilo,
 ciclo-hexilmetilo e 2-ciclopropiletilo;
 para (2- vinilo, isopropenilo, alilo e but-2-
 8C)alcenilo: enilo;
 para (2- etinilo, 2-propinilo e but-2-inilo;
 8C)alcinilo:
 para (1-6C)alcoxi: metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi e
 butoxi;
 para (1- metilamino, etilamino, propilamino,
 6C)alquilamino: isopropilamino e butilamino;
 para di-[(1- dimetilamino, dietilamino, *N*-etil-*N*-
 6C)alquil]amino: metilamino e di-isopropilamino;
 para halogeno-(1- clorometilo, 2-fluoroetilo, 2-
 6C)alquilo: cloroetilo, 1-cloroetilo, 2,2-

difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3-fluoropropilo, 3-cloropropilo, 3,3-difluoropropilo e 3,3,3-trifluoropropilo;

para hidroxi-(1-6C)alquilo: hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo e 3-hidroxipropilo, e para (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo: metoximetilo, etoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo e 3-metoxipropilo.

Um sal adequado farmaceuticamente aceitável de um composto de Fórmula I é, por exemplo, um sal de adição de ácido de um composto de Fórmula I, por exemplo, um sal de adição de ácido com um ácido inorgânico ou orgânico, tal como ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico, trifluoroacético ou cítrico, ou, por exemplo, um sal de um composto de Fórmula I que é suficientemente acídico, por exemplo, um sal de metal alcalino ou alcalinoterroso, tal como um sal de cálcio ou magnésio, ou um sal de amónio, ou um sal com uma base orgânica, tal como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina ou tris-(2-hidroxietil)amina. Outro sal adequado farmaceuticamente aceitável de um composto de Fórmula I é, por exemplo, um sal formado no corpo humano ou animal após administração de um composto de Fórmula I.

Também deve ser entendido que um solvato adequado farmaceuticamente aceitável de um composto de Fórmula I também forma um aspetto da presente invenção. Um solvato adequado farmaceuticamente aceitável é, por exemplo, um hidrato, tal como um hemi-hidrato, um mono-hidrato, um di-

hidrato ou um tri-hidrato ou uma quantidade alternativa dos mesmos.

Também deve ser entendido que um pró-fármaco adequado farmaceuticamente aceitável de um composto de Fórmula I também forma um aspetto da presente invenção. Em conformidade, os compostos da invenção podem ser administrados na forma de um pró-fármaco, que é um composto que é degradado no corpo humano ou animal, libertando um composto da invenção. Pode utilizar-se um pró-fármaco para alterar as propriedades físicas e/ou as propriedades farmacocinéticas de um composto da invenção. Pode formar-se um pró-fármaco quando o composto da invenção contém um grupo ou substituinte adequado ao qual pode ser ligado um grupo modificador de propriedades. Exemplos de pró-fármacos incluem derivados éster cliváveis *in vivo* que podem ser formados num grupo carboxi ou num grupo hidroxi num composto de Fórmula I e derivados amida cliváveis *in vivo* que podem ser formados num grupo carboxi ou num grupo amino num composto de Fórmula I.

Em conformidade, a presente invenção inclui aqueles compostos de Fórmula I como aqui definido anteriormente quando disponibilizados por síntese orgânica e quando disponibilizados no corpo humano ou animal através da clivagem de um respetivo pró-fármaco. Em conformidade, a presente invenção inclui aqueles compostos de Fórmula I que são produzidos por meios de síntese orgânica, e também aqueles compostos que são produzidos no corpo humano ou animal através de metabolismo de um composto precursor, que é um composto de Fórmula I, podem ser um composto produzido de modo sintético ou um composto produzido de modo metabólico.

Um pró-fármaco adequado farmaceuticamente aceitável de um composto de Fórmula I é tal que, com base em avaliação clínica razoável, é considerado adequado para administração no corpo humano ou animal sem atividades farmacológicas indesejáveis e sem toxicidade indevida.

Foram descritas várias formas de pró-fármacos, por exemplo, nos documentos seguintes:

- a) 'Methods in Enzymology', Volume 42, páginas 309-396, editado por K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1985);
- b) 'Design of Pro-drugs', editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) 'A Textbook of Drug Design and Development', editado por Krosgaard-Larsen e H. Bundgaard, Capítulo 5 "Design and Application of Pro-drugs", por H. Bundgaard, páginas 113-191 (1991);
- d) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992);
- e) H. Bundgaard, *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988);
- f) N. Kakeya, *et al.*., *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 692 (1984);
- g) T. Higuchi e V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", *A.C.S. Symposium Series*, Volume 14, e
- h) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

Um pró-fármaco adequado farmaceuticamente aceitável de um composto de Fórmula I que possui um grupo carboxi é, por exemplo, um respetivo éster clivável *in vivo*. Um éster clivável *in vivo* de um composto de Fórmula I contendo um grupo carboxi é, por exemplo, um éster farmaceuticamente

aceitável que é clivado no corpo humano ou animal, produzindo o ácido paterno. Ésteres adequados farmaceuticamente aceitáveis para carboxi incluem ésteres de (1-6C)alquilo, tais como metilo, etilo e tert-butilo, ésteres de (1-6C)alcoximetilo, tais como ésteres de metoximetilo, ésteres de (1-6C)alcanoiloximetilo, tais como ésteres de pivaloiloximetilo, ésteres de 3-ftalidilo, ésteres de (3-8C)cicloalquilcarboniloxi-(1-6C)alquilo, tais como ésteres de ciclopentilcarboniloximetilo e 1-ciclohexilcarboniloxi-etilo, ésteres de 2-oxo-1,3-dioxolenilmetilo, tais como ésteres de 5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ilmetilo, e ésteres de (1-6C)alcoxicarboniloxi-(1-6C)alquilo, tais como ésteres de metoxicarboniloximetilo e 1-metoxicarboniloxietilo.

Um pró-fármaco adequado farmaceuticamente aceitável de um composto de Fórmula I que possui um grupo hidroxi é, por exemplo, um respetivo éster ou éter clivável *in vivo*. Um éster ou éter clivável *in vivo* de um composto de Fórmula I contendo um grupo hidroxi é, por exemplo, um éster ou éter farmaceuticamente aceitável que é clivado no corpo humano ou animal, produzindo o composto hidroxi paterno. Grupos adequados formadores de éster farmaceuticamente aceitáveis para um grupo hidroxi incluem ésteres inorgânicos, tais como ésteres de fosfato (incluindo ésteres cílicos fosforamídicos). Outros grupos adequados formadores de éster farmaceuticamente aceitáveis para um grupo hidroxi incluem grupos (1-10C)alcanoílo, tais como grupos acetilo, benzoílo, fenilacetilo e benzoílo e fenilacetilo substituídos, grupos (1-10C)alcoxicarbonilo, tais como grupos etoxicarbonilo, *N,N*-[di-(1-4C)alquil]carbamóilo, 2-dialquilaminoacetilo e 2-carboxiacetilo. Exemplos de substituintes de anel nos grupos fenilacetilo e benzoílo

incluem aminometilo, *N*-alquilaminometilo, *N,N*-dialquilaminometilo, morfolino-metilo, piperazin-1-ilmetilo e 4-(1-4C)alquilpiperazin-1-ilmetilo. Grupos adequados formadores de éter farmaceuticamente aceitáveis para um grupo hidroxi incluem grupos α -aciloxialquilo, tais como grupos acetoximetilo e pivaloiloxyimetilo.

Um pró-fármaco adequado farmaceuticamente aceitável de um composto de Fórmula I que possui um grupo carboxi é, por exemplo, uma respetiva amida clivável *in vivo*, por exemplo, uma amida formada com uma amina, tal como amoníaco, uma (1-4C)alquilamina, tal como metilamina, uma di-(1-4C)alquilamina, tal como dimetilamina, *N*-etil-*N*-metilamina ou dietilamina, uma (1-4C)alcoxi-(2-4C)alquilamina, tal como 2-metoxietilamina, uma fenil-(1-4C)alquilamina, tal como benzilamina, e aminoácidos, tais como glicina ou um respetivo éster.

Um pró-fármaco adequado farmaceuticamente aceitável de um composto de Fórmula I que possui um grupo amino é, por exemplo, um respetivo derivado amida clivável *in vivo*. Amidas adequadas farmaceuticamente aceitáveis de um grupo amino incluem, por exemplo, uma amida formada com grupos (1-10C)alcanoílo, tais como grupos acetilo, benzoílo, fenil-acetilo e benzoílo e fenilacetilo substituídos. Exemplos de substituintes de anel nos grupos fenilacetilo e benzoílo incluem aminometilo, *N*-alquilaminometilo, *N,N*-dialquil-aminometilo, morfolinometilo, piperazin-1-ilmetilo e 4-(1-4C)alquilpiperazin-1-ilmetilo.

Os efeitos *in vivo* de um composto de Fórmula I podem ser exercidos, em parte, por um ou mais metabolitos que são formados no corpo humano ou animal após administração de um

composto de Fórmula I. Como mencionado aqui anteriormente, os efeitos *in vivo* de um composto de Fórmula I também podem ser exercidos através de metabolismo de um composto precursor (um pró-fármaco).

Para evitar dúvidas, deve ser entendido que, quando, nesta especificação, um grupo for qualificado como 'aqui anteriormente definido' ou 'aqui definido anteriormente', o referido grupo abrange a definição que ocorre em primeiro lugar e mais ampla, bem como cada uma e todas as definições particulares para esse grupo.

Compostos novos e particulares da invenção incluem, por exemplo, derivados cromenona de Fórmula I, ou respetivos sais farmaceuticamente aceitáveis, em que, a menos que afirmado em contrário, cada um de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , n e R^9 tem quaisquer dos significados aqui definidos anteriormente ou nos parágrafos (a) até (ii) daqui em diante:

- (a) R^1 é H ou (1-4C)alquilo;
- (b) R^1 é H;
- (c) R^1 é (1-4C)alquilo;
- (d) R^1 é metilo ou etilo;
- (e) R^1 é H, metilo ou etilo;
- (f) R^1 é metilo;
- (g) R^2 é (1-4C)alquilo opcionalmente substituído com halogéneo, hidroxi, (1-3C)alcoxi, ciano, (1-3C)alquilamino ou di-[(1-3C)alquil]amino;
- (h) R^2 é (1-3C)alquilo opcionalmente substituído com halogéneo, hidroxi, (1-3C)alcoxi ou di-[(1-3C)alquil]amino;
- (i) R^2 é (1-3C)alquilo opcionalmente substituído com halogéneo, hidroxi, metoxi ou *N,N*-dimetilamino;

- (j) R^2 é metilo, etilo, propilo, 2-fluoroetilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, ciclopropilmetilo ou 1-(N,N-dimetilamino)etilo;
- (k) R^2 é metilo;
- (l) R^1 e R^2 são ambos metilo;
- (m) R^1 e R^2 em conjunto formam um sistema em anel heterociclico contendo azoto com 4 até 7 membros, que opcionalmente contém 1 heteroátomo adicional selecionado de oxigénio, azoto e enxofre, em que um átomo de enxofre do anel está opcionalmente oxidado para formar o(s) S-óxido(s), em que o referido anel está opcionalmente substituído com halogéneo, hidroxi, (1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi ou hidroxi-(1-3C)alquilo;
- (n) R^1 e R^2 em conjunto formam um sistema em anel heterociclico contendo azoto, selecionado de azepanilo, oxazepanilo, azetidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo e piperazinilo, em que o referido anel está opcionalmente substituído com halogéneo, hidroxi, (1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi ou hidroxi-(1-3C)alquilo;
- (o) R^1 e R^2 em conjunto formam um sistema em anel heterociclico contendo azoto, selecionado de azepan-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, azetidin-1-ilo, pirrolidino-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperidino-1-ilo e piperazino-1-ilo, em que o referido anel está opcionalmente substituído com halogéneo, hidroxi, (1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi ou hidroxi-(1-3C)alquilo;
- (p) R^3 é H ou metilo;
- (q) R^3 é H;
- (r) R^3 é metilo;
- (s) R^4 e R^5 são independentemente selecionados de H, halogéneo, (1-3C)alquilo, (2-3C)alcenilo, (2-3C)alcinilo, (1-3C)alcoxi e ciano;

- (t) R^4 e R^5 são independentemente selecionados de H, fluoro, cloro, metilo, etinilo, metoxi e ciano;
- (u) R^4 e R^5 são independentemente selecionados de H ou halogéneo;
- (v) R^4 e R^5 são independentemente selecionados de H, fluoro ou cloro;
- (w) R^6 , R^7 e R^8 são independentemente selecionados de H, fluoro, cloro, metilo, etinilo, metoxi e ciano;
- (x) R^6 , R^7 e R^8 são independentemente selecionados de H ou halogéneo;
- (y) R^6 é H e R^7 e R^8 são independentemente selecionados de H, fluoro ou cloro;
- (z) R^6 e R^8 são H e R^4 , R^5 e R^7 são halogéneo;
- (aa) R^6 e R^8 são H e R^4 , R^5 e R^7 são fluoro;
- (bb) R^4 , R^6 e R^8 são H e R^5 e R^7 são halogéneo;
- (cc) R^4 , R^6 e R^8 são H e R^5 e R^7 são fluoro;
- (dd) n é 0;
- (ee) n é 0 ou 1;
- (ff) n é 1;
- (gg) R^9 é metilo ou etilo;
- (hh) R^9 é metilo, ou
- (ii) n é 1 e R^9 é um grupo metilo localizado na posição 2 do anel morfolina.

Um grupo particular de compostos da invenção consiste em derivados cromenona de Fórmula I acima em que:

R^1 é H ou (1-4C)alquilo;

R^2 é (1-4C)alquilo opcionalmente substituído com halogéneo, hidroxi, (1-3C)alcoxi, ciano, (1-3C)alquilamino ou di-[(1-3C)alquil]amino, ou

R^1 e R^2 em conjunto formam um sistema em anel heterociclico contendo azoto com 4 até 7 membros, que opcionalmente

contém 1 heteroátomo adicional selecionado de oxigénio, azoto e enxofre, em que um átomo de enxofre do anel está opcionalmente oxidado para formar o(s) S-óxido(s), em que o referido anel está opcionalmente substituído com halogéneo, hidroxi, (1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi ou hidroxi-(1-3C)alquilo;

R³ é H ou metilo;

R⁴ e R⁵ são independentemente selecionados de H, halogéneo, (1-3C)alquilo, (2-3C)alcenilo, (2-3C)alcinilo, (1-3C)alcoxi e ciano;

R⁶, R⁷ e R⁸ são independentemente selecionados de H, halogéneo, (1-3C)alquilo, (2-3C)alcenilo, (2-3C)alcinilo, (1-3C)alcoxi e ciano;

n é 0, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável.

Outro grupo particular de compostos da invenção são derivados cromenona de Fórmula I acima em que:

R¹ é H, metilo ou etilo;

R² é (1-4C)alquilo opcionalmente substituído com halogéneo, hidroxi, (1-3C)alcoxi, ciano, (1-3C)alquilamino ou di-[(1-3C)alquil]amino, ou

R¹ e R² em conjunto formam um sistema em anel heterociclico contendo azoto, selecionado de azepanilo, oxazepanilo, azetidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo e piperazinilo, em que o referido anel está opcionalmente substituído com halogéneo, hidroxi, (1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi ou hidroxi-(1-3C)alquilo;

R³ é H;

R⁴ e R⁵ são independentemente selecionados de H, fluoro ou cloro;

R⁶, R⁷ e R⁸ são independentemente selecionados de H ou halogéneo;

n é 0, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável.

Outro grupo particular de compostos da invenção são derivados cromenona de Fórmula I acima em que:

R^1 e R^2 são adequadamente como definidos em qualquer um dos parágrafos (a) até (g) e (m) até (o) acima;

R^3 é adequadamente como definido em qualquer um dos parágrafos (p) até (q) acima;

R^4 e R^5 são adequadamente como definidos em qualquer um dos parágrafos (s), (u) até (v) acima e são particularmente como definidos em qualquer um dos parágrafos (u) até (v) acima;

R^6 , R^7 e R^8 são adequadamente como definidos em qualquer um dos parágrafos (x) até (y) acima, e

n é adequadamente como definido no parágrafo (dd) acima.

Outro grupo particular de compostos da invenção são derivados cromenona de Fórmula I acima ou respetivo(s) sal(sais) farmaceuticamente aceitável(aceitáveis), em que:

R^1 e R^2 são adequadamente como definidos em qualquer um dos parágrafos (a) até (o) acima, particularmente como definidos no parágrafo (l) acima;

R^3 é adequadamente como definido em qualquer um dos parágrafos (p) até (r) acima;

R^4 e R^5 são adequadamente como definidos em qualquer um dos parágrafos (s) até (v) acima e são particularmente como definidos no parágrafo (v) acima;

R^6 , R^7 e R^8 são adequadamente como definidos em qualquer um dos parágrafos (w) até (cc) acima e são particularmente como definidos em qualquer um dos parágrafos (z) até (cc) acima, e

n e R^9 são adequadamente como definidos em qualquer um dos parágrafos (dd) até (ii) acima.

Outro grupo particular de compostos da invenção são derivados cromenona de Fórmula I acima em que:

R^1 é H, metilo ou etilo;

R^2 é metilo, etilo, ciclopropilmetilo, 2-fluoroetilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo ou 2-(dimetilamino)etilo, ou

R^1 e R^2 em conjunto formam um sistema em anel heterociclico contendo azoto opcionalmente substituído, selecionado de azepan-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, azetidin-1-ilo, 3-fluoroazetidin-1-ilo, 3-hidroxiazetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, (2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo, (2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, 4-hidroxipiperidin-1-ilo, 4-metoxipiperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo ou 4-metilpiperazin-1-ilo;

R^3 é H ou metilo;

R^4 e R^5 são independentemente selecionados de H, fluoro ou cloro;

R^6 , R^7 e R^8 são independentemente selecionados de H, fluoro ou cloro;

n é 0, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável.

Outro grupo particular de compostos da invenção são derivados cromenona de Fórmula I acima em que:

R^1 é metilo;

R^2 é metilo, ou

R^1 e R^2 em conjunto formam um anel pirrolidin-1-ilo;

R^3 é H;

R^4 e R^5 são independentemente selecionados de H ou fluoro;

R^6 é H;

R^7 e R^8 são independentemente selecionados de H, fluoro ou cloro;

n é 0, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável.

Um grupo particular de compostos da invenção são derivados cromenona de Fórmula I acima em que:

R^1 é H ou (1-4C)alquilo;

R^2 é (1-4C)alquilo opcionalmente substituído com halogéneo, hidroxi, (1-3C)alcoxi, ciano, (1-3C)alquilamino ou di-[(1-3C)alquil]amino, ou

R^1 e R^2 em conjunto formam um sistema em anel heterociclico contendo azoto com 4 até 7 membros, que opcionalmente contém 1 heteroátomo adicional selecionado de oxigénio, azoto e enxofre, em que um átomo de enxofre do anel está opcionalmente oxidado para formar o(s) S-óxido(s), em que o referido anel está opcionalmente substituído com halogéneo, hidroxi, (1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi ou hidroxi-(1-3C)alquilo;

R^3 é H ou metilo;

R^4 e R^5 são independentemente selecionados de H, halogéneo, (1-3C)alquilo, (2-3C)alcenilo, (2-3C)alcinilo, (1-3C)alcoxi e ciano;

R^6 , R^7 e R^8 são independentemente selecionados de H, halogéneo, (1-3C)alquilo, (2-3C)alcenilo, (2-3C)alcinilo, (1-3C)alcoxi e ciano;

n é 0 ou 1;

cada grupo R^9 é metilo, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável.

Um grupo particular de compostos da invenção são derivados cromenona de Fórmula I acima em que:

R¹ é metilo;

R² é metilo ou (2-hidroxi)etilo, ou

R¹ e R² em conjunto formam um sistema em anel heterociclico contendo azoto de 6 membros, em que o referido anel está opcionalmente substituído com hidroxi;

R³ é H ou metilo;

R⁴ e R⁵ são independentemente selecionados de H ou halogéneo;

R⁶, R⁷ e R⁸ são independentemente selecionados de H ou halogéneo;

n é 1;

R⁹ é um grupo metilo localizado na posição 2 do anel morfolina, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável.

Outro grupo particular de compostos da invenção são derivados cromenona de Fórmula I acima em que:

R¹ é H, metilo ou etilo;

R² é (1-3C)alquilo opcionalmente substituído com halogéneo, hidroxi, (1-3C)alcoxi, ciano, (1-3C)alquilamino ou di-[(1-3C)alquil]amino, ou

R¹ e R² em conjunto formam um sistema em anel heterociclico contendo azoto, selecionado de azepanilo, oxazepanilo, azetidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo e piperazinilo, em que o referido anel está opcionalmente substituído com halogéneo, hidroxi, (1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi ou hidroxi-(1-3C)alquilo;

R³ é H;

R⁴ e R⁵ são independentemente selecionados de H, halogéneo, (1-3C)alquilo, (2-3C)alcenilo, (2-3C)alcinilo, (1-3C)alcoxi e ciano;

R^6 , R^7 e R^8 são independentemente selecionados de H, halogéneo, (1-3C)alquilo, (2-3C)alcenilo, (2-3C)alcinilo, (1-3C)alcoxi e ciano;

n é 0 ou 1;

cada grupo R^9 é (1-3C)alquilo, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável.

Outro grupo particular de compostos da invenção são derivados cromenona de Fórmula I acima em que:

R^1 é H, metilo ou etilo;

R^2 é metilo, etilo, ciclopropilmetilo, 2-fluoroetilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo ou 2-(dimetilamino)etilo, ou

R^1 e R^2 em conjunto formam um sistema em anel heterociclico contendo azoto opcionalmente substituído, selecionado de azepan-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, azetidin-1-ilo, 3-fluoroazetidin-1-ilo, 3-hidroxiazetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, (2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo, (2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, 4-hidroxipiperidin-1-ilo, 4-metoxipiperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo ou 4-metilpiperazin-1-ilo;

R^3 é H ou metilo;

R^4 e R^5 são independentemente selecionados de H, fluoro, cloro, metilo, etinilo, metoxi e ciano;

R^6 , R^7 e R^8 são independentemente selecionados de H, fluoro, cloro, metilo, etinilo, metoxi e ciano;

n é 0 ou 1;

R^9 é metilo, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável.

Outro grupo particular de compostos da invenção são derivados cromenona de Fórmula I acima em que:

R^1 é metilo;
 R^2 é metilo;
 R^3 é H ou metilo;
 R^4 e R^5 são independentemente selecionados de H ou fluoro;
 R^6 é H;
 R^7 e R^8 são independentemente selecionados de H ou fluoro;
n é 0, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável.

Compostos particulares da invenção são, por exemplo, os derivados cromenona de Fórmula I que são divulgados nos Exemplos que são apresentados daqui em diante.

Por exemplo, um composto particular da invenção é um derivado cromenona de Fórmula I selecionado de quaisquer dos seguintes:

N-(2-(dimetilamino)etil)-8-(1-(4-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
N-(2-(dimetilamino)etil)-8-(1-(3-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
N-(2-(dimetilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(fenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-((1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-((1-(4-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
N-(2-(dimetilamino)etil)-8-(1-(4-fluorofenilamino)etil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-((1-(3-cloro-4-fluorofenilamino)etil)-6-(4-hidroxipiperidino-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona;

8-((1-(3-cloro-4-fluorofenilamino)etil)-N-(2-hidroxietil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-((1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-N-(2-hidroxietil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-((1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-6-(4-hidroxipiperidino-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona;
8-((1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-6-(morfolino-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona;
N-(2-(dimetilamino)etil)-8-(1-((4-fluorofenil)(metil)amino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-((1-((3,4-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
N-(2-(dimetilamino)etil)-8-(1-((4-fluorofenil)(metil)amino)etil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-((1-(3,4-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-((1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-((1-(3-cloro-4-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-((1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-((1-((4-fluorofenil)(metil)amino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-((1-((3-cloro-4-fluorofenil)(metil)amino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-((1-(3-clorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-((1-(2,3-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;

N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(3,4,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-((1-(3-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-((1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dietil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-((1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-6-(pirrolidino-1-carbonil)-4H-cromen-4-ona;
8-((1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-6-(4-metilpiperazino-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona;
8-((1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-6-(piperazino-1-carbonil)-4H-cromen-4-ona;
8-((1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-6-(tiomorfolino-4-carbonil)-4H-cromen-4-ona;
6-((azepano-1-carbonil)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona;
8-((1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N-(2-hidroxietil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
6-((azetidino-1-carbonil)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona;
8-((1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-6-(4-hidroxipiperidino-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona;
8-((1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-6-(piperidino-1-carbonil)-4H-cromen-4-ona;
8-((1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N-etyl-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-((1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-6-(3-hidroxiazetidino-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona;
8-((1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-6-(3-fluoroazetidino-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona;

8-((1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N-(2-hidroxietil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-((1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N-(2-metoxietil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-((1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-N-propil-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-((1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N-etil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-((1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N-(2-fluoroetil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-((1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N-(3-metoxipropil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-((1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-6-((R)-2-(hidroximetil)pirrolidino-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona;
8-((1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-6-((S)-2-(hidroximetil)pirrolidino-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona;
8-((1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
N-(ciclopropilmetil)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-((1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N-(2-metoxietil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-((1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-6-(1,4-oxazepano-4-carbonil)-4H-cromen-4-ona, e
8-((1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-6-(4-metoxipiperidino-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável.

De acordo com um aspeto adicional da invenção, um composto particular da invenção é um derivado cromenona de Fórmula I selecionado de quaisquer dos seguintes:

8-((1-(4-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;

8-((1R)-1-(4-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;

8-((1S)-1-(4-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida,

8-((1-(3,4-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;

8-((1R)-1-(3,4-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;

8-((1S)-1-(3,4-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;

8-((1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;

8-((1R)-1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;

8-((1S)-1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;

N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida;

N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-((1R)-1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida;

N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-((1S)-1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida;

8-((1-(3-cloro-5-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;

8-((1R)-1-(3-cloro-5-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;

8-((1S)-1-(3-cloro-5-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;

8-((1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;

8-(((1R)-1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-(((1S)-1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-((1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-(4-hidroxipiperidino-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona;
8-(((1R)-1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-(4-hidroxipiperidino-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona;
8-(((1S)-1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-(4-hidroxipiperidino-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona;
8-((1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N-(2-hidroxietil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-(((1R)-1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N-(2-hidroxietil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-((1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-(4-hidroxipiperidino-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona;
8-(((1R)-1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-(4-hidroxipiperidino-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona;
8-(((1S)-1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-(4-hidroxipiperidino-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona;
8-((1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-(((1R)-1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-(((1S)-1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-((1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-((S)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;

8-(((1R)-1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-((S)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-(((1S)-1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-((S)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-((1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N,N-dimetil-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-(((R)-1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N,N-dimetil-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-(((1S)-1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N,N-dimetil-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-((1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N-(2-hidroxietil)-N-metil-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-(((1R)-1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N-(2-hidroxietil)-N-metil-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-(((1S)-1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N-(2-hidroxietil)-N-metil-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-((1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-(4-hidroxipiperidino-1-carbonil)-2-((R)-2-metilmorfolino)-4H-cromen-4-ona;
8-(((1R)-1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-(4-hidroxipiperidino-1-carbonil)-2-((R)-2-metilmorfolino)-4H-cromen-4-ona;
8-(((1S)-1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-(4-hidroxipiperidino-1-carbonil)-2-((R)-2-metilmorfolino)-4H-cromen-4-ona;
8-((1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;

8-(((1R)-1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, e 8-(((1S)-1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável.

De acordo ainda com outro aspeto da invenção, um composto particular da invenção é um derivado cromenona de Fórmula I selecionado de quaisquer dos seguintes:

8-(((1R)-1-(4-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-(((1R)-1-(3,4-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-(((1R)-1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-((1R)-1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-((R)-1-(3-cloro-5-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-(((1R)-1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-(((1R)-1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-(4-hidroxipiperidino-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona;
8-(((1R)-1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N-(2-hidroxietil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-(((1R)-1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-(4-hidroxipiperidino-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona;
8-(((1R)-1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-(((1R)-1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-((S)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;

8-(((1R)-1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N,N-dimetil-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;

8-(((1R)-1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N-(2-hidroxietil)-N-metil-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;

8-(((1R)-1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-(4-hidroxipiperidino-1-carbonil)-2-((R)-2-metilmorfolino)-4H-cromen-4-ona, e

8-(((1R)-1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável.

De acordo ainda com outro aspetto da invenção, um composto particular da invenção é um derivado cromenona de Fórmula I selecionado de quaisquer dos seguintes:

8-(((1S)-1-(4-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;

8-(((1S)-1-(3,4-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;

8-(((1S)-1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;

N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-((1S)-1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida;

8-(((1S)-1-(3-cloro-5-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;

8-(((1S)-1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;

8-(((1S)-1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-(4-hidroxipiperidino-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona;

8-(((1S)-1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N-(2-hidroxietil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;

8-(((1S)-1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-(4-hidroxipiperidino-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona;

8-(((1S)-1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;

8-(((1S)-1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-((S)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;

8-(((1S)-1-(3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N,N-dimetil-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;

8-(((1S)-1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N-(2-hidroxietil)-N-metil-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;

8-(((1S)-1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-(4-hidroxipiperidino-1-carbonil)-2-((R)-2-metilmorfolino)-4H-cromen-4-ona, e

8-(((1S)-1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável.

De acordo com um aspeto adicional da invenção, um composto particular da invenção é o composto do Exemplo 3.06b, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável.

De acordo com um aspeto adicional da invenção, um composto particular da invenção é (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, em que (-) na designação química significa a rotação ótica medida empregando as condições descritas no Exemplo 3.06b.

De acordo com um aspeto adicional da invenção, um composto particular da invenção é 8-((1R)-1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável.

De acordo com um aspeto adicional da invenção, um composto particular da invenção é 8-((1S)-1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável.

De acordo com um aspeto adicional da invenção, um composto particular da invenção é o composto do Exemplo 3.13b, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável.

De acordo com um aspeto adicional da invenção, um composto particular da invenção é (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, em que (-)- na designação química significa a rotação ótica medida empregando as condições descritas no Exemplo 3.13b.

De acordo com um aspeto adicional da invenção, um composto particular da invenção é N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-((1R)-1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável.

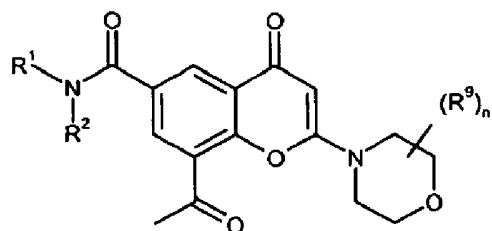
De acordo com um aspeto adicional da invenção, um composto particular da invenção é N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-

((1S)-1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável.

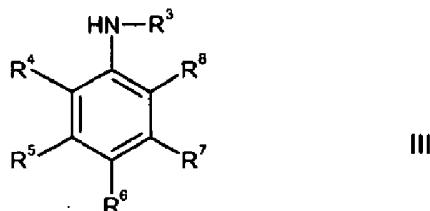
Outro aspecto da presente invenção proporciona um processo de preparação de um composto de Fórmula I, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável. Um processo adequado é ilustrado pelas seguintes variantes de processo representativas em que, a menos que afirmado em contrário, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , n e R^9 têm qualquer um dos significados aqui definidos anteriormente. Os materiais de partida necessários podem ser obtidos por procedimentos comuns de química orgânica. A preparação de tais materiais de partida é descrita em conjunção com as seguintes variantes de processo representativas e nos Exemplos adjuntos. Alternativamente, os materiais de partida necessários podem ser obtidos por procedimentos análogos aos ilustrados, que pertencem ao âmbito da perícia de um profissional de química orgânica.

Variantes de processo adequadas incluem, por exemplo, as seguintes:

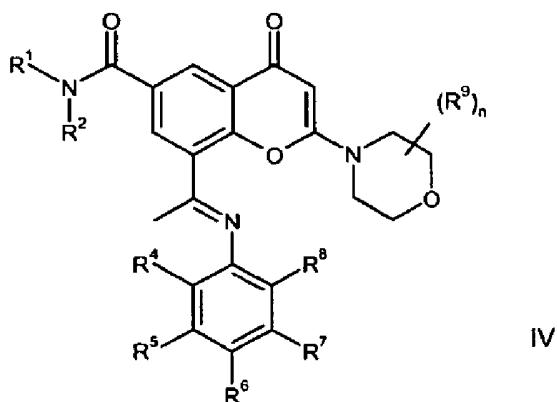
(a) A reação, convenientemente na presença de um reagente ativador adequado, de um composto de Fórmula II:



em que R^1 , R^2 , n e R^9 têm qualquer um dos significados aqui definidos anteriormente, com a exceção de qualquer grupo funcional presente ser protegido, se necessário, com um derivado amina de Fórmula III:



em que R^3 é H e R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 têm qualquer um dos significados aqui definidos anteriormente, com a exceção de qualquer grupo funcional ser protegido, se necessário, na presença de uma base adequada, dando origem a um composto intermediário de Fórmula IV:



que depois é reduzido por um agente redutor adequado, formando um composto de Fórmula I, após o que é removido qualquer grupo protetor que esteja presente.

Um reagente ativador adequado para a reação inclui, por exemplo, um ácido de Lewis, tal como tetracloreto de estanho (IV), tricloreto de alumínio (III) ou tetracloreto de titânio (IV). De modo conveniente, o catalisador adequado é tetracloreto de titânio (IV).

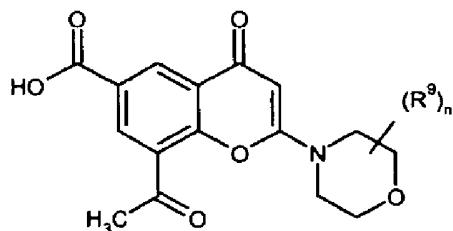
De modo conveniente, a reação é conduzida na presença de uma base adequada, tal como uma base orgânica, tal como

piridina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina ou N-metilmorfolina. De modo conveniente, a base adequada é trietilamina.

A reação é convenientemente conduzida na presença de um solvente ou diluente adequado, tal como, por exemplo, N,N-dimetilformamida, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benzeno, tolueno, xileno, solventes halogenados, tais como diclorometano, clorofórmio ou tetracloreto de carbono, e a uma temperatura situada no intervalo, por exemplo, de -50 °C até 100 °C, preferencialmente no intervalo de 0 °C até 30 °C.

Um agente redutor adequado é um boro-hidreto metálico, tal como, por exemplo, cianotri-hidroborato de sódio. A reação de redução é convenientemente conduzida na presença de um solvente ou diluente adequado, tal como, por exemplo, um álcool, tal como metanol ou etanol, ou uma mistura de solventes contendo álcoois, geralmente na presença de um ácido fraco, tal como ácido acético. A reação é convenientemente conduzida a uma temperatura situada no intervalo, por exemplo, de 0 °C até 30 °C.

Compostos de Fórmula II podem ser preparados, por exemplo, por uma reação de acoplamento cruzado de um composto de Fórmula V:



em que n e R⁹ têm qualquer um dos significados aqui definidos anteriormente, com a exceção de qualquer grupo funcional presente ser protegido, se necessário, com um composto amina de Fórmula VI:



VI

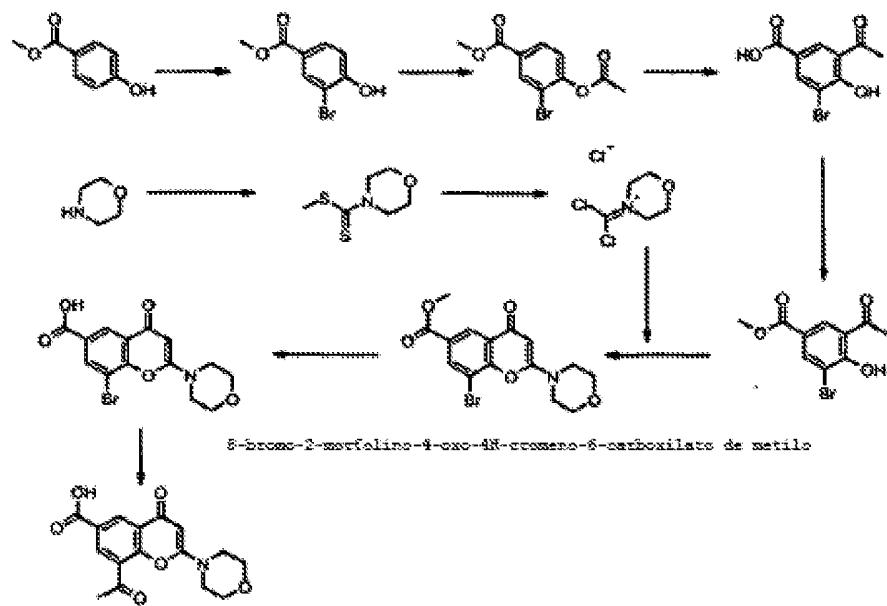
em que R¹ e R² têm qualquer um dos significados aqui definidos anteriormente, na presença de um agente de acoplamento adequado, tal como, por exemplo, TSTU (tetrafluoroborato de 2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisourónio), após o que é removido qualquer grupo protetor que esteja presente.

A reação é convenientemente conduzida na presença de uma base adequada. Uma base adequada é, por exemplo, uma base de amina orgânica, tal como, por exemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, N-metilmorfolina, diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, di-isopropiletilamina, ou, por exemplo, um carbonato de metal alcalino ou alcalinoterroso, por exemplo, carbonato de sódio, carbonato de potássio ou carbonato de cálcio.

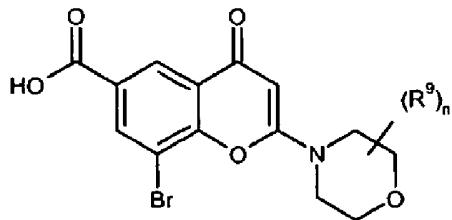
A reação é convenientemente conduzida na presença de um solvente ou diluente inerte adequado, tal como, por exemplo, N,N-dimetilformamida, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benzeno, tolueno, xileno, metanol, etanol, solventes halogenados, tais como diclorometano, clorofórmio ou tetracloreto de carbono, e a uma temperatura situada no intervalo, por exemplo, de -50 °C até 100 °C, preferencialmente no intervalo de 0 °C até 30 °C.

Compostos de Fórmula III podem ser obtidos por procedimentos convencionais ou são disponibilizados comercialmente, conhecidos na literatura ou podem ser preparados por processos comuns conhecidos na área.

Compostos de Fórmula V podem ser obtidos por procedimentos análogos aos descritos no Exemplo 1.00 no presente documento, onde é apresentado o método de preparação do material de partida 8-acetil-N-(2-(dimetilamino)ethyl)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida. Em particular, compostos de Fórmula V podem ser obtidos por procedimentos de acordo com o esquema seguinte:



Por exemplo, compostos de Fórmula V podem ser preparados por reação de um composto de Fórmula VII:



VII

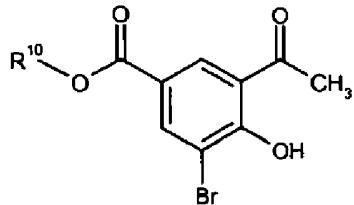
em que n e R⁹ têm qualquer um dos significados aqui definidos anteriormente, com a exceção de qualquer grupo funcional presente ser protegido, se necessário, com um estanano adequado, tal como, por exemplo, tributil(1-etoxyvinil) estanano, em condições do tipo Stille (quanto a pormenores adicionais de tais condições ver, por exemplo: 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', Segunda Edição, Editado por Armin Meijere, François Diederich, Wiley-VCH, 2004, Volume 1, página 125), após o que é removido qualquer grupo protetor que esteja presente.

Um catalisador adequado para a reação inclui, por exemplo, um catalisador metálico, tal como um paládio(0), paládio(II) por exemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0), cloreto de paládio(II), brometo de paládio(II), cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II), [1,1'-bis(difenilfosfina) ferroceno]dicloropaládio(II), tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio. Opcionalmente, o catalisador pode ser formado *in situ* pela reação de um ou mais dos catalisadores acima com uma trialquilfosfina, tal como, por exemplo, tri-*N*-butilfosfina ou triciclo-hexilfosfina.

A reação é convenientemente conduzida na presença de um solvente ou diluente adequado, tal como, por exemplo, *N,N*-dimetilformamida, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-

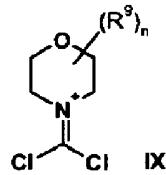
dimetoxietano, benzeno, tolueno, xileno, e a uma temperatura situada no intervalo, por exemplo, de 20 °C até 150 °C, preferencialmente no intervalo de 60 °C até 120 °C.

Compostos de Fórmula VII podem ser preparados, por exemplo, por reação de um composto de Fórmula VIII:

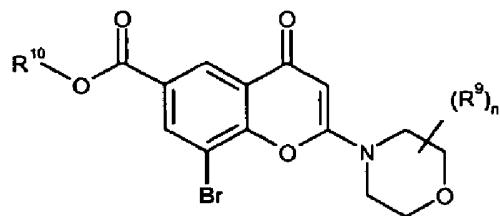


VIII

em que R^{10} é (1-6C)alquilo, convenientemente metilo ou etilo, com um composto de Fórmula IX:



em que n e R^9 têm qualquer um dos significados aqui definidos anteriormente, na presença de um agente ativador adequado, tal como, por exemplo, um ácido de Lewis, tal como, por exemplo, trifluoreto de boro-eterato de dietilo, dando origem a um composto de Fórmula VIIa:



VIIa

após o que pode ser utilizada uma reação de saponificação para formar o composto de Fórmula VII.

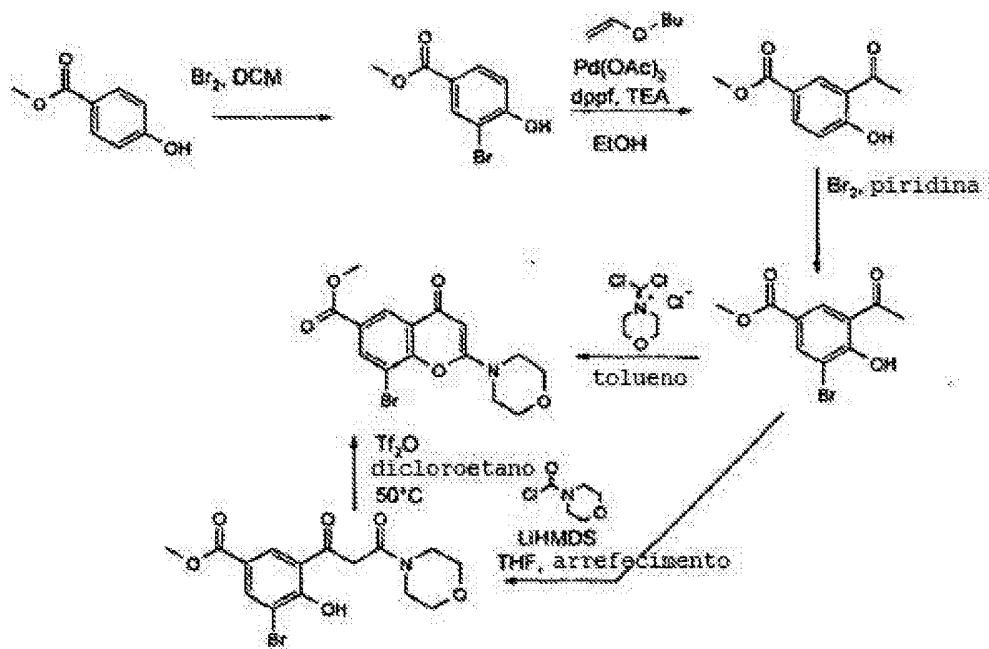
A reação dos compostos de Fórmula VIII com os de Fórmula IX é convenientemente conduzida na presença de um solvente ou

diluente adequado, tal como, por exemplo, *N,N*-dimetil-formamida, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benzeno, tolueno, xileno, solventes halogenados, tais como diclorometano, clorofórmio ou tetracloreto de carbono, e a uma temperatura situada no intervalo, por exemplo, de 20 °C até 150 °C, preferencialmente no intervalo de 60 °C até 120 °C.

A reação de saponificação pode ser conduzida, por exemplo, por tratamento com um hidróxido de metal alcalino ou alcalinoterroso, tal como hidróxido de lítio, potássio ou sódio, num solvente adequado, tal como, por exemplo, metanol ou uma mistura de etanol e água, ou um solvente miscível com água, tal como, por exemplo, tetra-hidrofurano ou dioxano, a uma temperatura situada no intervalo, por exemplo, de 0 °C até -100 °C, preferencialmente no intervalo de 20-405 °C.

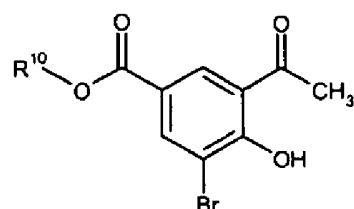
Compostos de Fórmula VIII foram descritos na literatura (Ger. Offen, DE 4318756, 1994 e Aust. *J. Chem.* 2003, 56, 1099), ou podem ser preparados por processos comuns conhecidos na área.

Compostos de Fórmula VIIa podem ser alternativamente obtidos por procedimentos de acordo com o esquema seguinte, que foi descrito mais pormenorizadamente no Exemplo 1.00 aqui, onde é proporcionado o método de preparação de 8-bromo-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo empregando tal método:



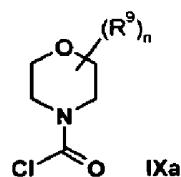
em que DCM é diclorometano, LiHMDS é Bis(trimetilsilil)amida de lítio, EtOH é etanol, Dppf é 1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno, TEA é trietilamina, THF é tetra-hidrofurano e Tf_2O é Anidrido trifluorometanossulfônico.

Por exemplo, compostos de Fórmula VIIa podem ser preparados por reação de um composto de Fórmula VIII:



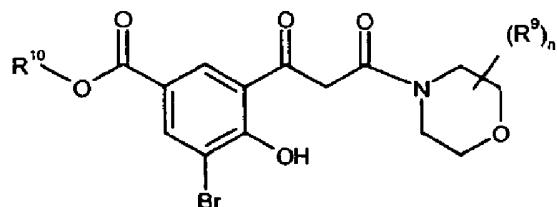
VIII

em que R^{10} é (1-6C)alquilo, convenientemente metilo ou etilo, com um composto de Fórmula IXa:



em que n e R^9 têm qualquer um dos significados aqui definidos anteriormente, na presença de um agente ativador

adequado, tal como, por exemplo, uma base forte, tal como, por exemplo, Bis(trimetilsilil)amida de lítio, dando origem a um composto de Fórmulas VIIb:



VIIb

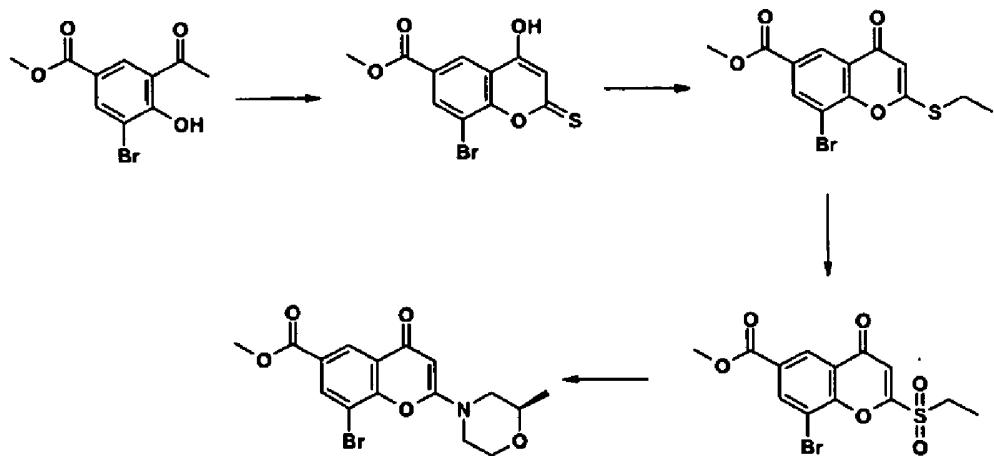
após o que pode ser realizada uma reação de fecho de anel para formar o composto de Fórmula VIIa.

A reação dos compostos de Fórmula VIII com os de Fórmula IXa é convenientemente conduzida na presença de um solvente ou diluente adequado, tal como, por exemplo, tetra-hidrofuran, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benzeno, tolueno ou xileno, e a uma temperatura situada no intervalo, por exemplo, de -100 °C até à temperatura ambiente, preferencialmente no intervalo de -80 °C até 20 °C.

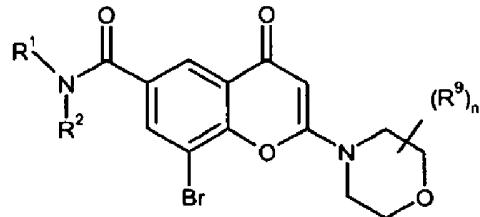
A reação de fecho de anel para converter um composto de Fórmula VIIb num composto de Fórmula VIIa pode ser conduzida, por exemplo, por tratamento com um agente desidratante, tal como, por exemplo, anidrido trifluorometanossulfónico, num solvente adequado, tal como, por exemplo, diclorometano, a uma temperatura situada no intervalo, por exemplo, de 0 °C até -100 °C, convenientemente no intervalo de 20-60 °C.

Alternativamente, o Composto de Fórmula VIIa pode ser preparado de acordo com o esquema seguinte, que foi

descrito mais pormenorizadamente no Exemplo 9.0 aqui, que descreve a preparação de 8-bromo-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo:



Alternativamente, Compostos de Fórmula II podem ser preparados, por exemplo, por reação de um composto de Fórmula XVI:



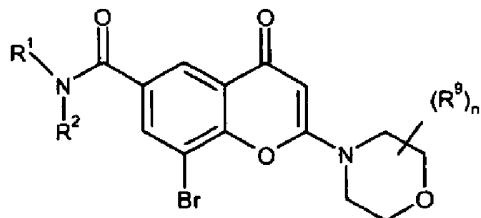
XVI

em que R^1 , R^2 , n e R^3 têm qualquer um dos significados aqui definidos anteriormente, com a exceção de qualquer grupo funcional presente ser protegido, se necessário, com um estanano adequado, tal como, por exemplo, tributil(1-etoxyvinil)estanano, em condições do tipo Stille (quanto a pormenores adicionais de tais condições ver, por exemplo: 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', Segunda Edição, Editado por Armin Meijere, François Diederich, Wiley-VCH, 2004, Volume 1, página 125), após o que é removido qualquer grupo protetor que esteja presente.

Um catalisador adequado para a reação de Stille inclui, por exemplo, um catalisador metálico, tal como um paládio(0), paládio(II), por exemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0), cloreto de paládio(II), brometo de paládio(II), cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II), [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaládio(II), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio. Opcionalmente, o catalisador pode ser formado *in situ* pela reação de um ou mais dos catalisadores acima com uma trialquilfosfina, tal como, por exemplo, tri-*N*-butilfosfina ou triciclohexilfosfina.

A reação é convenientemente conduzida na presença de um solvente ou diluente adequado, tal como, por exemplo, *N,N*-dimetilformamida, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benzeno, tolueno, xileno, e a uma temperatura situada no intervalo, por exemplo, de 20 °C até 150 °C, convenientemente no intervalo de 60 °C até 120 °C.

Alternativamente, Compostos de Fórmula II podem ser preparados, por exemplo, por reação de um composto de Fórmula XVI:



XVI

em que R¹, R², n e R³ têm qualquer um dos significados aqui definidos anteriormente com a exceção de qualquer grupo funcional presente ser protegido, se necessário, com um

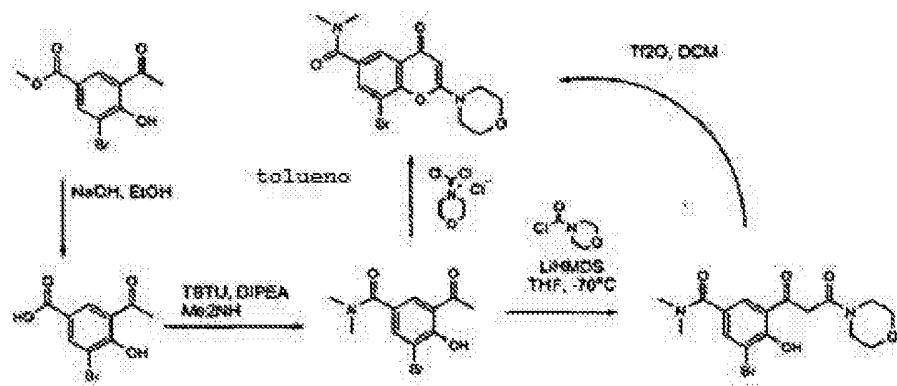
alceno adequado, tal como, por exemplo, (1-viniloxi)butano, em condições do tipo Heck, após o que é removido qualquer grupo protetor que esteja presente.

Um catalisador adequado para a reação de Heck inclui, por exemplo, um catalisador metálico, tal como um paládio(0), paládio(II), por exemplo, tetraquis(trifenilfosfina) paládio(0), cloreto de paládio(II), brometo de paládio(II), cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II), [1,1'-bis (difenilfosfina)ferroceno]dicloropaládio(II), tris (dibenzilidenoacetona)dipaládio; opcionalmente, o catalisador pode ser formado *in situ* pela reação de um ou mais dos catalisadores acima com uma trialquilfosfina, tal como, por exemplo, tri-N-butilfosfina ou triciclohexilfosfina.

De modo conveniente, o catalisador é acetato de paládio (II) na presença de bis(1,3-difenilfosfino)propano.

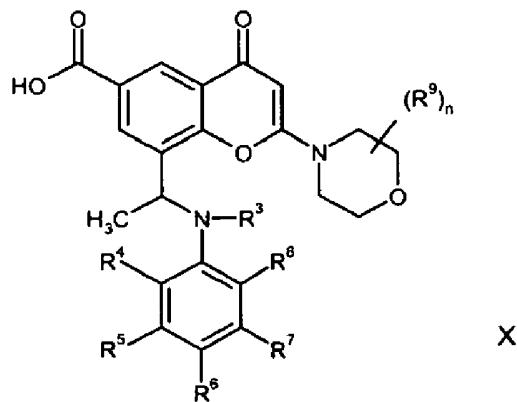
A reação é convenientemente conduzida na presença de um solvente ou diluente adequado, tal como, por exemplo, *N,N*-dimetilformamida, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benzeno, tolueno, xileno ou álcoois, e a uma temperatura situada no intervalo, por exemplo, de 20 °C até 150 °C. De modo conveniente utiliza-se etilenoglicol e a reação é conduzida a uma temperatura entre 90-130 °C.

Um exemplo de um esquema de processo que pode ser utilizado para a síntese de um composto de Fórmula XVI, tal como, por exemplo, 8-bromo-*N,N*-dimetil-2-(morfolina-4-il)-4-oxo-4*H*-cromeno-6-carboxamida, é o seguinte:

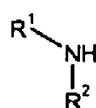


em que DCM é diclorometano, LiHMDS é Bis(trimetilsilil)amida de lítio, EtOH é etanol, DIPEA é di-isopropiletilamina, THF é tetra-hidrofurano, Tf₂O é Anidrido trifluoro-metanossulfônico e TBTU é tetrafluoroborato de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisourônio.

(b) A reação de acoplamento cruzado, convenientemente na presença de um catalisador adequado como aqui definido anteriormente, de um composto de Fórmula X:



em que R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ e R⁸, n e R⁹ têm qualquer um dos significados aqui definidos anteriormente com a exceção de qualquer grupo funcional presente ser protegido, se necessário, convenientemente na presença de uma base adequada, com uma amina de Fórmula VI:



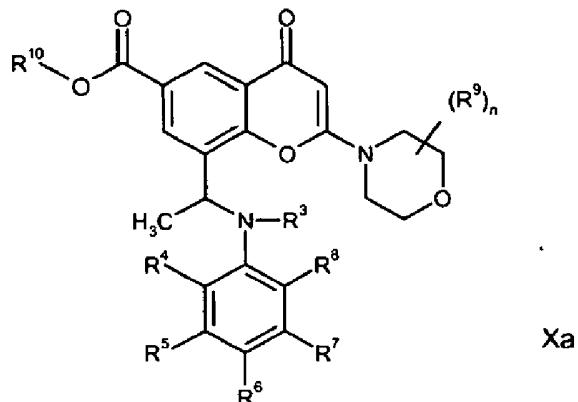
VI

em que R^1 e R^2 têm qualquer um dos significados aqui definidos anteriormente com a exceção de qualquer grupo funcional ser protegido, se necessário, na presença de um agente de acoplamento adequado, tal como, por exemplo, TSTU (tetrafluoroborato de 2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisourónio) ou TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisourónio), após o que é removido qualquer grupo protetor que esteja presente.

A reação é convenientemente conduzida na presença de uma base adequada. Uma base adequada é, por exemplo, uma base de amina orgânica, tal como, por exemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, *N*-metilmorfolina, diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, diisopropiletilamina, ou, por exemplo, um carbonato ou hidróxido de metal alcalino ou alcalinoterroso, por exemplo, carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cálcio, hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio.

A reação é convenientemente conduzida na presença de um solvente ou diluente inerte adequado, tal como, por exemplo, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, tetrahidro-furano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benzeno, tolueno, xileno, metanol, etanol, solventes halogenados, tais como diclorometano, clorofórmio ou tetracloreto de carbono, e a uma temperatura situada no intervalo, por exemplo, de -50 °C até 100 °C, preferencialmente no intervalo de 0 °C até 30 °C.

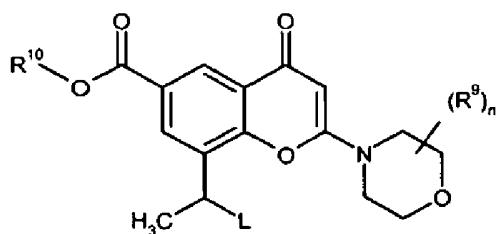
Compostos de Fórmula X podem ser preparados, por exemplo, por uma reação de saponificação de um composto de Fórmula Xa:



em que R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 e R^9 têm qualquer um dos significados aqui definidos anteriormente e R^{10} é (1-6C)alquilo, convenientemente metilo ou etilo.

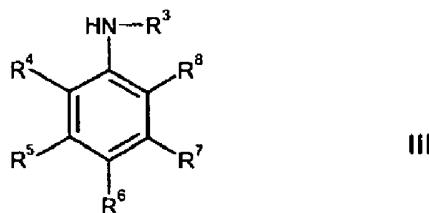
A reação de saponificação pode ser conduzida, por exemplo, por tratamento de um composto de Fórmula Xa com um hidróxido de metal alcalino ou alcalinoterroso, tal como hidróxido de lítio, potássio ou sódio, num solvente adequado, tal como, por exemplo, uma mistura de etanol e água, ou um solvente miscível com água, tal como, por exemplo, tetra-hidrofurano ou dioxano, a uma temperatura situada no intervalo, por exemplo, de 0 °C até -100 °C, preferencialmente no intervalo de 20-40 °C.

Compostos de Fórmula Xa podem ser preparados, por exemplo, pela reação, convenientemente na presença de um catalisador adequado como aqui definido anteriormente, de um composto de Fórmula XI:



XI

em que n e R^9 têm qualquer um dos significados aqui definidos anteriormente, R^{10} é (1-6C)alquilo, convenientemente metilo ou etilo, e L é um grupo móvel, com um derivado amina de Fórmula III:

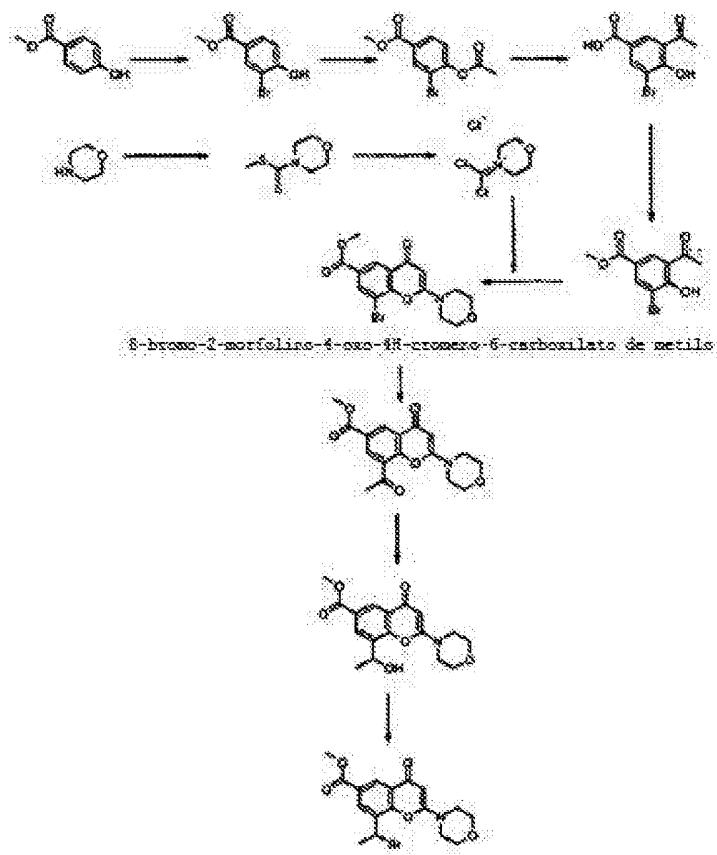


em que R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 têm qualquer um dos significados aqui definidos anteriormente, após o que é removido qualquer grupo protetor que esteja presente.

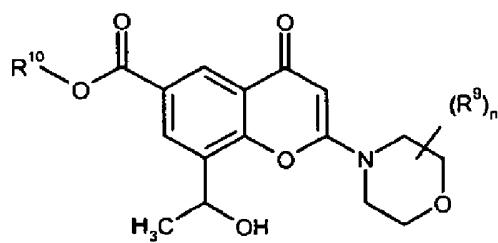
Um grupo móvel L adequado é, por exemplo, um grupo halogéneo, tal como um grupo cloro, bromo, iodo, trifluorometanossulfônico ou metanossulfônico. De modo conveniente, o grupo móvel L é bromo.

A reação é convenientemente conduzida na presença de um solvente ou diluente inerte adequado, tal como, por exemplo, *N,N*-dimetilformamida, tetra-hidrofuran, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benzeno, tolueno, xileno, metanol, etanol, solventes halogenados, tais como diclorometano, clorofórmio ou tetracloreto de carbono, e a uma temperatura situada no intervalo, por exemplo, de -50 °C até 100 °C, preferencialmente no intervalo de 0 °C até 30 °C.

Compostos de Fórmulas XI podem ser obtidos por procedimentos análogos aos descritos no Exemplo 2.00 aqui, onde é apresentado o método de preparação do material de partida ácido 8-(1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico. Em particular, compostos de Fórmulas XI podem ser obtidos por procedimentos de acordo com o esquema seguinte:



Por exemplo, compostos de Fórmula XI podem ser preparados por reação de um composto de Fórmula XII:

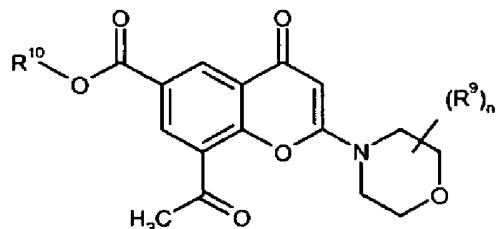


XII

em que n e R⁹ têm quaisquer dos significados e R¹⁰ é (1-6C)alquilo, convenientemente metilo ou etilo, com um agente tal como um agente de halogenação, por exemplo, um agente de bromação, tal como, por exemplo, tribrometo de fósforo.

A reação é convenientemente conduzida na presença de um solvente ou diluente inerte adequado, tal como, por exemplo, N,N-dimetilformamida, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benzeno, tolueno, xileno, solventes halogenados, tais como DCM, clorofórmio ou tetracloreto de carbono, e a uma temperatura situada no intervalo, por exemplo, de -50 °C até 100 °C, preferencialmente no intervalo de 0 °C até 30 °C.

Compostos de Fórmula XII podem ser preparados, por exemplo, por reação de um composto de Fórmula XIII:



XIII

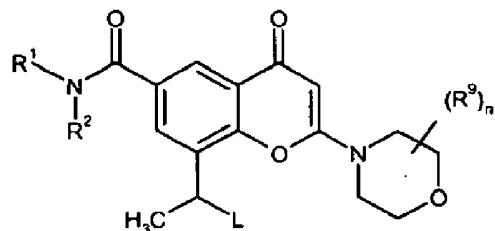
em que n e R⁹ têm quaisquer dos significados e R¹⁰ é (1-6C)alquilo, convenientemente metilo ou etilo, com um agente

redutor, tal como um hidreto, por exemplo, um reagente derivado de boro-hidreto, tal como boro-hidreto de sódio.

A reação é convenientemente conduzida na presença de um solvente ou diluente adequado, tal como, por exemplo, álcoois (metanol, etanol), ou uma mistura de solventes contendo álcoois, e a uma temperatura situada no intervalo, por exemplo, de -50 °C até 50 °C, preferencialmente no intervalo de 0 °C até 20 °C.

Compostos de Fórmula XIII podem ser obtidos por acoplamento de compostos de Fórmula VIIa com um estanano adequado, tal como, por exemplo, tributil(1-etoxyvinil)estanano, em condições do tipo Stille empregando condições relatadas na variante de processo (a). Alternativamente, Compostos de Fórmula XIII podem ser obtidos por acoplamento de compostos de Fórmula VIIa com um alceno adequado, tal como, por exemplo, (1-viniloxi)butano, em condições do tipo Heck (ver condições relatadas na variante de processo (a)).

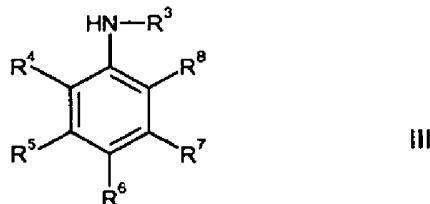
(c) A reação, convenientemente na presença de um catalisador adequado como aqui definido anteriormente na variante de processo (b) acima, de um composto de Fórmula XIV:



XIV

em que R^1 , R^2 , n e R^9 têm qualquer um dos significados aqui definidos anteriormente com a exceção de qualquer grupo

funcional presente ser protegido, se necessário, e L ser um grupo móvel, com um derivado amina de Fórmula III:

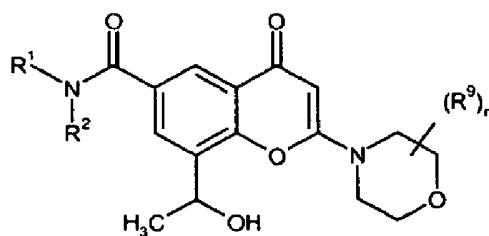


em que R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 têm qualquer um dos significados aqui definidos anteriormente, após o que é removido qualquer grupo protetor que esteja presente.

Um grupo móvel L adequado é, por exemplo, um grupo halogéneo, tal como um grupo cloro, bromo, iodo, um grupo metanossulfônico ou trifluorometanossulfônico. De modo conveniente, o grupo móvel L é bromo.

A reação é convenientemente conduzida na presença de um solvente ou diluente inerte adequado, tal como, por exemplo, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benzeno, tolueno, xileno, metanol, etanol, solventes halogenados, tais como diclorometano, clorofórmio ou tetracloreto de carbono, e a uma temperatura situada no intervalo, por exemplo, de -50 °C até 100 °C, preferencialmente no intervalo de 0 °C até 50 °C. De modo conveniente, o solvente inerte adequado é *N,N*-dimetilformamida.

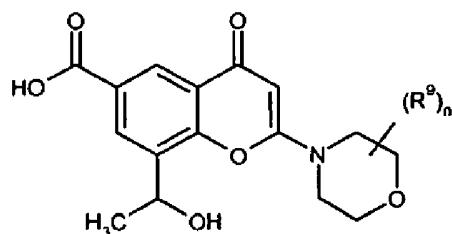
Compostos de Fórmula XIV podem ser preparados, por exemplo, pela reação, convenientemente na presença de um catalisador adequado como aqui definido anteriormente, de um composto de Fórmula XV:



XV

em que R^1 , R^2 , n e R^9 têm qualquer um dos significados aqui definidos anteriormente, com um agente tal como um agente de halogenação, por exemplo, um agente de bromação, tal como, por exemplo, tribrometo de fósforo. A reação é convenientemente conduzida na presença de um solvente ou diluente inerte adequado, tal como, por exemplo, *N,N*-dimetilformamida, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benzeno, tolueno, xileno, solventes halogenados, tais como diclorometano, clorofórmio ou tetracloreto de carbono, e a uma temperatura situada no intervalo, por exemplo, de -50 $^{\circ}\text{C}$ até 100 $^{\circ}\text{C}$, preferencialmente no intervalo de 0 $^{\circ}\text{C}$ até 30 $^{\circ}\text{C}$.

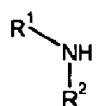
Compostos de Fórmula XV podem ser preparados, por exemplo, por uma reação de acoplamento cruzado, convenientemente na presença de um catalisador adequado como aqui definido anteriormente na variante de processo (b) acima, de um composto de Fórmula XVa:



XVa

em que n e R^9 têm qualquer um dos significados aqui definidos anteriormente com a exceção de qualquer grupo funcional presente ser protegido, se necessário,

convenientemente na presença de uma base adequada, com uma amina de Fórmula VI:



VI

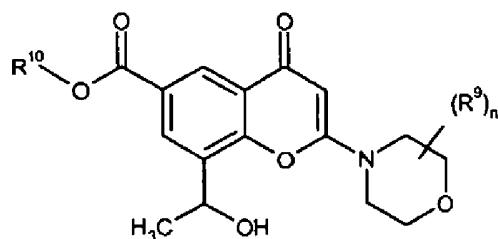
em que R^1 e R^2 têm qualquer um dos significados aqui definidos anteriormente com a exceção de qualquer grupo funcional ser protegido, se necessário, na presença de um agente de acoplamento adequado, tal como, por exemplo, TSTU (tetra-fluoroborato de 2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)-1,1,3,3-tetra-metilisourónio) ou TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisourónio), após o que é removido qualquer grupo protetor que esteja presente.

A reação é convenientemente conduzida na presença de uma base adequada. Uma base adequada é, por exemplo, uma base de amina orgânica, tal como, por exemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, *N*-metilmorfolina, diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, di-isopropiletilamina, ou, por exemplo, um carbonato ou hidróxido de metal alcalino ou alcalinoterroso, por exemplo, carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cálcio, hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio.

A reação é convenientemente conduzida na presença de um solvente ou diluente inerte adequado, tal como, por exemplo, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benzeno, tolueno, xileno, metanol, etanol, solventes halogenados, tais como diclorometano, clorofórmio ou tetracloreto de carbono, e a uma temperatura situada no intervalo, por

exemplo, de -50 °C até 100 °C, preferencialmente no intervalo de 0 °C até 30 °C.

Compostos de Fórmula XVa podem ser preparados, por exemplo, por uma reação de saponificação de um composto de Fórmula XII:



XII

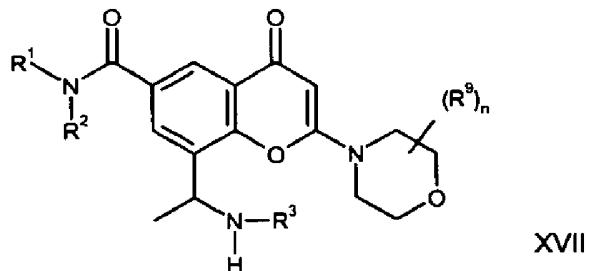
em que n e R⁹ têm quaisquer dos significados e R¹⁰ é (1-6C)alquilo, convenientemente metilo ou etilo.

A reação de saponificação pode ser conduzida, por exemplo, por tratamento de um composto de Fórmula XII com um hidróxido de metal alcalino ou alcalinoterroso, tal como hidróxido de lítio, potássio ou sódio, num solvente adequado, tal como, por exemplo, metanol, ou uma mistura de etanol e água ou um solvente miscível com água, tal como, por exemplo, tetra-hidrofurano ou dioxano, a uma temperatura situada no intervalo, por exemplo, de 0 °C até -100 °C, preferencialmente no intervalo de 20-40 °C.

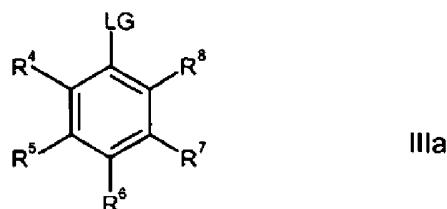
Alternativamente, compostos de Fórmula XV podem ser preparados, por exemplo, por uma reação de redução de um composto de Fórmula II, em que é empregue um agente redutor adequado, tal como, por exemplo, um boro-hidreto metálico, tal como, por exemplo, boro-hidreto de sódio. A reação é convenientemente conduzida na presença de um solvente ou diluente adequado, tal como, por exemplo, um álcool, tal

como metanol ou etanol, ou uma mistura de solventes contendo álcoois, geralmente na presença de um ácido fraco, tal como ácido acético. A reação é convenientemente conduzida a uma temperatura situada no intervalo, por exemplo, de 0 °C até 30 °C.

(d) A reação de um composto de Fórmula XVII:



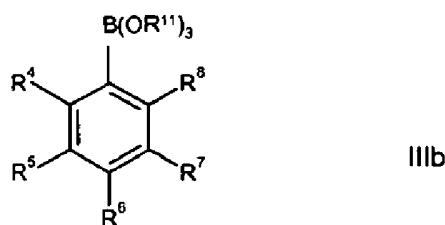
em que R^1 , R^2 , R^3 , n e R^9 têm qualquer um dos significados aqui definidos anteriormente com a exceção de qualquer grupo funcional presente ser protegido, com composto de Fórmula IIIa:



em que R^4 , R^5 , R^6 , R^7 e R^8 têm qualquer um dos significados aqui definidos anteriormente e LG é um grupo abandonante adequado, tal como, por exemplo, um grupo halogéneo, tal como um grupo cloro, bromo, iodo (convenientemente bromo ou iodo), após o que é removido qualquer grupo protetor que esteja presente.

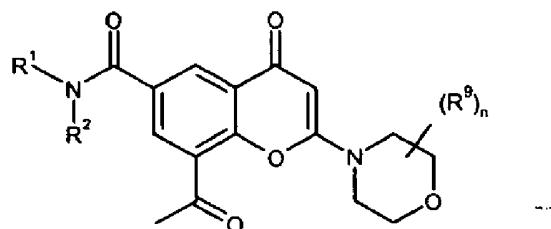
Reações adequadas deste tipo são descritas como reações de Buchwald de acoplamento do tipo paládio em 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', Segunda Edição, Editado por Armin Meijere, François Diederich, Wiley-VCH, 2004, Volume 1, página 699).

Alternativamente, compostos de Fórmula I podem ser preparados por reações do tipo acoplamento de Chan-Lam, em que um composto de Fórmula XVII reage com um composto de Fórmula IIIb:



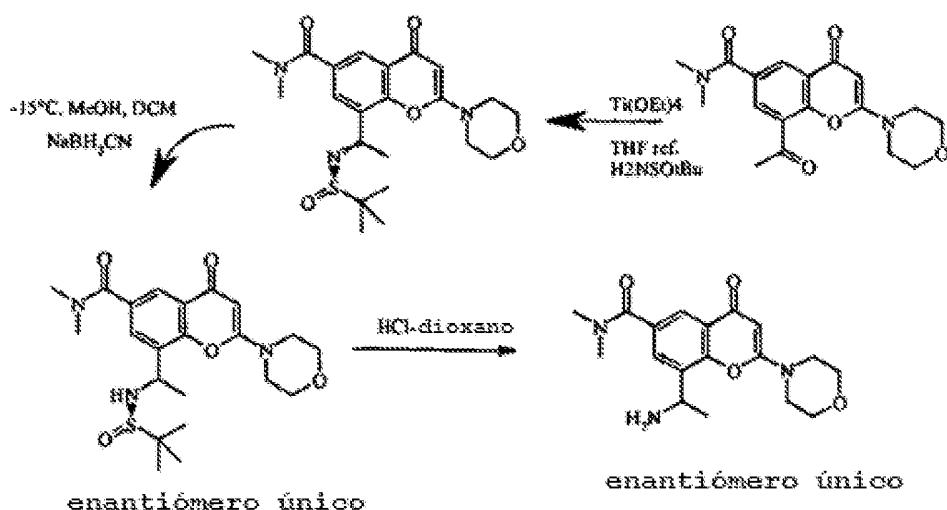
em que R^{11} é (1-3C)alquilo ou H. Tal reação é convenientemente catalisada por uma fonte de cobre, tal como, por exemplo, acetato de cobre (II), em DCM e é realizada por exposição a oxigénio atmosférico à temperatura ambiente (*Tetrahedron Letters*, 1998, 2933).

Compostos de Fórmula XVII podem ser preparados, por exemplo, por uma reação de aminaçao redutora de um composto de Fórmula II:



em que R^1 , R^2 , n e R^3 têm qualquer um dos significados aqui definidos anteriormente com a exceção de qualquer grupo funcional presente ser protegido, se necessário, com uma amina de Fórmula $R_3\text{NH}_2$ ou um equivalente, em que R^3 tem qualquer um dos significados aqui definidos anteriormente, na presença de um agente redutor, após o que é removido qualquer grupo protetor que esteja presente.

Quando o composto de Fórmula I for um enantiómero único oticamente ativo (em que o centro quiral é o átomo de carbono ao qual estão ligados os grupos metilo e $-N$ -fenil (R^4) (R^5) (R^6) (R^7) (R^8)), podem utilizar-se procedimentos análogos aos delineados no esquema reacional seguinte para preparar compostos de Fórmula XVII (quanto a mais pormenores de um exemplo particular ver Exemplo 8.00 aqui):



em que $Ti(OEt)_4$ é tetraetóxido de titânio (IV), $(R)-H_2NSOEt$ é (R) -2-metilpropano-2-sulfinamida, DCM é diclorometano, MeOH é metanol e THF é tetra-hidrofuranano.

Por exemplo, um enantiómero único oticamente ativo de Fórmula XVII pode ser preparado por uma reação de um composto de Fórmula II com um equivalente quiral de R_3NH_2 , tal como uma sulfinamida quiral, por exemplo, (R) -2-metilpropano-2-sulfinamida, dando origem à imina correspondente. Esta reação é convenientemente conduzida na presença de um ácido de Lewis, tal como tetraetóxido de titânio (IV). A reação é convenientemente conduzida na presença de um solvente ou diluente inerte adequado, tal como, por exemplo, N,N -dimetilformamida, tetra-hidrofuranano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benzeno, tolueno, xileno, solventes halogenados, tais como diclorometano, clorofórmio

ou tetracloreto de carbono, e a uma temperatura situada no intervalo, por exemplo, de -50 °C até 100 °C, preferencialmente no intervalo de 0 °C até 30 °C.

Depois procede-se à redução da imina correspondente empregando um agente redutor, tal como um boro-hidreto, por exemplo, cianoboro-hidreto de sódio, após o que é removido qualquer grupo protetor que esteja presente. A reação é convenientemente conduzida na presença de um ácido fraco. Um ácido fraco adequado é, por exemplo, ácido acético. A reação é convenientemente conduzida na presença de um álcool, tal como metanol ou etanol, ou uma mistura de um álcool e um solvente ou diluente inerte adequado, tal como, por exemplo, *N,N*-dimetilformamida, tetra-hidrofuran, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benzeno, tolueno, xileno, solventes halogenados, tais como diclorometano, clorofórmio ou tetracloreto de carbono, e a uma temperatura situada no intervalo, por exemplo, de -50 °C até 20 °C, preferencialmente cerca de -15 °C.

Deve ser entendido que também são possíveis outras permutações dos passos de processo nas variantes de processo descritas acima. Por exemplo, um Composto de Fórmula I pode ser preparado utilizando procedimentos análogos aos descritos nas variantes de processo (a) até (d), mas em que o passo final do procedimento é a introdução do grupo morfolino- $(R^9)_n$.

Deve ser entendido que qualquer composto de Fórmula I obtido por qualquer um dos processos aqui descritos anteriormente pode ser convertido noutro composto de Fórmula I, se requerido. Por exemplo, um composto de Fórmula I em que R^3 é H pode ser convertido num composto de

Fórmula I em que R³ é (1-3C)alquilo por alquilação com um agente alquilante. Por exemplo, quando R³ é metilo, pode utilizar-se um agente alquilante adequado, tal como sulfato de dimetilo ou iodeto de metilo. A reação pode ser realizada na presença de uma base forte, tal como, por exemplo, bis(trimetilsilil)amida de sódio, opcionalmente na presença de um éter-coroa adequado (por exemplo, 1,4,7,10,13-pentaoxaciclopentadecano, também conhecido como 15-coroa-5 para sódio) a baixa temperatura (- 78 °C até 0 °C) num solvente inerte, tal como, por exemplo, THF.

Quando for requerido um sal farmaceuticamente aceitável de um derivado cromenona de Fórmula I, por exemplo, um sal de adição de ácido, pode ser obtido, por exemplo, por reação do referido derivado cromenona com um ácido adequado.

Quando for requerido um pró-fármaco farmaceuticamente aceitável de um derivado cromenona de Fórmula I, pode ser obtido empregando um procedimento convencional. Por exemplo, um éster clivável *in vivo* de um derivado cromenona de Fórmula I pode ser obtido, por exemplo, por reação de um composto de Fórmula I contendo um grupo carboxi com um álcool farmaceuticamente aceitável ou por reação de um composto de Fórmula I contendo um grupo hidroxi com um ácido carboxílico farmaceuticamente aceitável. Por exemplo, uma amida clivável *in vivo* de um derivado cromenona de Fórmula I pode ser obtida, por exemplo, por reação de um composto de Fórmula I contendo um grupo carboxi com uma amina farmaceuticamente aceitável ou por reação de um composto de Fórmula I contendo um grupo amino com um ácido carboxílico farmaceuticamente aceitável.

Também será apreciado pelo profissional das áreas da síntese orgânica que alguns dos substituintes de anel nos compostos da presente invenção podem ser introduzidos por reações comuns de substituição aromática ou ser gerados por modificações convencionais de grupos funcionais antes ou imediatamente após os processos mencionados acima e, como tal, estão incluídos no aspetto de processo da invenção. Tais reações e modificações incluem, por exemplo, introdução de um substituinte por uma reação de substituição aromática, redução de substituintes, alquilação de substituintes, acilação de substituintes, amidação de substituintes e oxidação de substituintes. Os reagentes e condições reacionais para tais procedimentos são bem conhecidos no domínio da química. Exemplos particulares de reações de substituição aromática incluem a introdução de um grupo nitro utilizando ácido nítrico concentrado, a introdução de um grupo acilo utilizando, por exemplo, um haleto de acilo e ácido de Lewis (tal como tricloreto de alumínio) em condições de Friedel Crafts; a introdução de um grupo alquilo utilizando um haleto de alquilo e ácido de Lewis (tal como tricloreto de alumínio) em condições de Friedel Crafts, e a introdução de um grupo halogéneo. Exemplos particulares de modificações incluem a redução de um grupo nitro num grupo amino, por exemplo, por hidrogenação catalítica com um catalisador de níquel ou tratamento com ferro na presença de ácido clorídrico com aquecimento; oxidação de alquiltio em alquilsulfônico ou alquilsulfônico.

Também será apreciado que, nalgumas das reações aqui mencionadas anteriormente, poderá ser necessário ou desejável proteger quaisquer grupos sensíveis presentes nos compostos. Os casos em que a proteção é necessária ou

desejável e métodos de proteção adequados são conhecidos dos peritos na técnica. Grupos protetores convencionais podem ser utilizados de acordo com a prática comum (quanto a uma ilustração ver T.W. Green, 'Protective Groups in Organic Synthesis', John Wiley and Sons, 1991). Assim, se os reagentes incluírem grupos tais como amino, carboxi ou hidroxi, poderá ser desejável proteger o grupo nalgumas das reações mencionadas no presente documento.

Um grupo protetor adequado para um grupo amino ou alquilamino é, por exemplo, um grupo acilo, por exemplo, um grupo alcanoílo, tal como acetilo, um grupo alcoxcarbonilo, por exemplo, um grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo ou t-butoxicarbonilo, um grupo arilometoxicarbonilo, por exemplo, benziloxicarbonilo, ou um grupo aroílo, por exemplo, benzoílo. As condições de desproteção para os grupos protetores acima variam necessariamente com a escolha do grupo protetor. Assim, por exemplo, um grupo acilo, tal como um grupo alcanoílo ou alcoxcarbonilo ou um grupo aroílo, pode ser removido, por exemplo, por hidrólise com uma base adequada, tal como um hidróxido de metal alcalino, por exemplo, hidróxido de lítio ou sódio. Alternativamente, um grupo acilo, tal como um grupo t-butoxicarbonilo, pode ser removido, por exemplo, por tratamento com um ácido adequado, como ácido clorídrico, sulfúrico ou fosfórico ou ácido trifluoroacético, e um grupo arilmetoxicarbonilo, tal como um grupo benziloxicarbonilo, pode ser removido, por exemplo, por hidrogenação sobre um catalisador, tal como paládio-em-carbono, ou por tratamento com um ácido de Lewis, por exemplo, tris(trifluoroacetato de boro). Um grupo protetor alternativo adequado para um grupo amino primário é, por exemplo, um grupo ftaloílo que pode ser

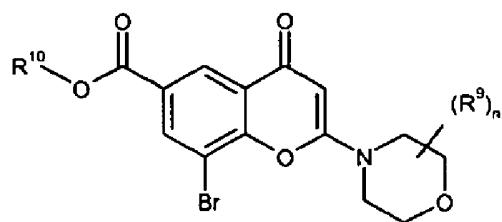
removido por tratamento com uma alquilamina, por exemplo, dimetilaminopropilamina, ou com hidrazina.

Um grupo protetor adequado para um grupo hidroxi é, por exemplo, um grupo acilo, por exemplo, um grupo alcanoílo, tal como acetilo, um grupo aroílo, por exemplo, benzoílo, ou um grupo arilmetilo, por exemplo, benzilo. As condições de desproteção para os grupos protetores acima irão variar necessariamente com a escolha do grupo protetor. Assim, por exemplo, um grupo acilo, tal como um grupo alcanoílo ou aroílo, pode ser removido, por exemplo, por hidrólise com uma base adequada, tal como um hidróxido de metal alcalino, por exemplo, hidróxido de lítio ou sódio. Alternativamente, um grupo arilmetilo, tal como um grupo benzilo, pode ser removido, por exemplo, por hidrogenação sobre um catalisador, tal como paládio-em-carbono.

Um grupo protetor adequado para um grupo carboxi é, por exemplo, um grupo de esterificação, por exemplo, um grupo metilo ou etilo que pode ser removido, por exemplo, por hidrólise com uma base, tal como hidróxido de sódio, ou, por exemplo, um grupo t-butilo que pode ser removido, por exemplo, por tratamento com um ácido, por exemplo, um ácido orgânico, tal como ácido trifluoroacético, ou, por exemplo, um grupo benzilo que pode ser removido, por exemplo, por hidrogenação sobre um catalisador, tal como paládio-em-carbono.

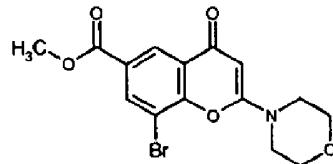
Os grupos protetores podem ser removidos em qualquer etapa conveniente da síntese utilizando técnicas convencionais bem conhecidas no domínio da química.

Alguns dos intermediários (por exemplo, compostos de Fórmulas II, IV, V, VII, VIIa, VIIb, X, Xa, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVa, XVI, XVII) definidos no presente documento são novos e estes são proporcionados como uma característica adicional da invenção. Por exemplo, compostos de Fórmula VIIa (em que n, R⁹ e R¹⁰ têm qualquer um dos significados aqui definidos anteriormente) podem ser úteis como intermediários na preparação de compostos particulares da invenção:



VIIa

Além disso, o seguinte composto pode ser útil como intermediário na preparação de compostos particulares da invenção:



8-bromo-2-morpholin-4-yl-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo

Ensaio Biológico

Os seguintes ensaios podem ser utilizados para medir os efeitos dos compostos da presente invenção como inibidores de enzimas PI3 quinase, como inibidores *in vitro* de fosfo AKT (ser473) em células MAD-MB-468, como inibidores *in vivo* de fosfo AKT (scr473) em ratinhos Suíços nu/nu atípicos e

como inibidores *in vivo* do crescimento tumoral em ratinhos Suíços nu/nu atípicos transplantados com a linha de células de adenocarcinoma prostático humano, PC3.

(a) Ensaio de inibição enzimática *In Vitro*

A inibição de PI3K β , PI3K α , PI3K γ e PI3K δ foi avaliada num ensaio de atividade enzimática à base de Quinase Glo utilizando enzimas recombinantes humanas. O ensaio mede a depleção de ATP após incubação com enzima, PIP2 e ATP mais composto. O ATP no final da reação é detetado por adição de reagente Quinase Glo, aqui, a luciferase Ultra GloTM (Promega) utiliza o ATP como substrato para catalisar a mono-oxigenação de luciferina e a geração de luz. Existe uma relação direta entre a luminescência medida com o Reagente Quinase-Glo Plus e a quantidade de ATP remanescente numa reação de quinase completada, e a luminescência está inversamente relacionada com a atividade de quinase. Testaram-se doze concentrações diferentes de compostos e os dados em bruto da inibição de PI3K β , PI3K α , PI3K γ e PI3K δ foram representados graficamente *versus* a concentração do inibidor.

Pormenores do método:

Compostos em DMSO 100 % foram adicionados a placas de ensaio por distribuição acústica.

Adicionou-se PI3K β num tampão Tris (Tris 50 mM pH 7,4, CHAPS 0,05 %, DTT 2,1 mM e MgCl₂ 10 mM) e permitiu-se pré-incubação com composto durante 20 minutos antes da adição da solução de substrato contendo PIP2 e ATP. A reação enzimática foi terminada passados 80 minutos pela adição da

solução de deteção de Quinase Glo. As placas permaneceram durante 30 minutos à temperatura ambiente e depois foram lidas num Instrumento Pherastar (programa de Luminescência de ATP 384) ajustando o ganho para o máximo nas cavidades. As concentrações finais de DMSO, ATP e PIP2 no ensaio foram 1 %, 8 μ M e 80 μ M, respetivamente.

Análise dos dados

Calcularam-se valores de IC_{50} empregando um ajustamento de curvas log a um pacote de regressão não linear, ajustando os dados em bruto para a concentração do inibidor. O valor IC_{50} é a concentração do composto de teste que inibiu 50 % da atividade enzimática.

(b) Protocolo para a deteção de fosfo AKT (ser473) em células MAD-MB-468

Células MDA-MB-468 (adenocarcinoma da mama humano ATCC HTB 132) são semeadas em placas de fundo plano pretas de 384 cavidades Greiner utilizando um autómato de cultura de células (Selec T). As células também podem ser mantidas manualmente e semeadas em placas utilizando Multidrop ou Wellmate. As células são semeadas a 1500 células/cavidade em 40 μ L de DMEN contendo FCS 10 % e glutamina 1 %. As placas de células são incubadas durante 18 horas num incubador a 37 °C.

Os compostos são doseados nas células utilizando um distribuidor acústico Echo, que distribui quantidades de nL de composto ou DMSO. Os compostos são doseados num intervalo de concentrações de 12 pontos desde 30 μ M de dose máxima, 28 compostos são doseados numa placa. Há 17

cavidades de controlo positivo só de DMSO por placa e 16 cavidades de controlo negativo que foram doseadas com uma concentração de composto de referência que irá silenciar o sinal de pAKT. As placas são incubadas a 37 °C durante 2 horas, as células são fixadas pela adição de 10 µL de uma solução de Formaldeído 3,7 % num exaustor utilizando um Wellmate. Passados 30 minutos para permitir a fixação, o fixador e meio são removidos e as placas são lavadas com Proclin PBS/A utilizando um dispositivo de lavagem de placas Tecan PW384 num exaustor. As cavidades são bloqueadas e permeabilizadas com a adição de 40 µL de PBS contendo Tween20 0,5 % e Marvel 1 % utilizando um Wellmate e são incubadas durante 60 minutos à temperatura ambiente.

O tampão de permeabilização e bloqueio é removido utilizando um dispositivo de lavagem de placas Tecan PW384, depois adicionam-se 20 µL de solução de anticorpo primário utilizando um Wellmate. A solução de anticorpo primário é uma diluição 1:500 de anti-fosfo AKT Ser 473 de Coelho (Cell signalling technologies, número do catálogo #3787) em PBS/T contendo Marvel (leite em pó) 1 % e é incubada durante a noite a 4 °C.

As placas são lavadas, utilizando um dispositivo de lavagem de placas Tecan PW384, três vezes com Solução Salina Tamponada com Fosfato + 0,05 % (v/v) Polissorbato20 e Proclin300 (Supelco). Depois adicionam-se a cada cavidade 20 µL de solução de anticorpo secundário, utilizando um Wellmate, e são incubadas durante 1 hora à Temperatura Ambiente. A solução de anticorpo secundário é uma diluição 1:1000 de Alexa Fluor 488 anti-Coelho (Molecular Probes, nº catálogo A11008) diluída em Solução Salina Tamponada com Fosfato + 0,05 % (v/v) Polissorbato20 contendo Marvel 1 %.

As placas são lavadas três vezes como anteriormente e depois adicionam-se a cada cavidade 20 μ L de PBS e as placas são seladas com selante de placas preto.

As placas são lidas num leitor Acumen logo que possível. Utilizando este sistema é possível gerar valores de IC_{50} , e a qualidade das placas é determinada por cavidades de controlo. Os compostos de referência são empregues de cada vez para monitorizar o desempenho do ensaio.

(c) Protocolo para a deteção de fosfo AKT (ser473) em ratinhos Suíços nu/nu atípicos

Ratinhos Suíços nu/nu atípicos podem ser transplantados s.c. com a linha de células de adenocarcinoma prostático humano PC3 (ATCC CRL1435) para determinar a atividade antitumoral de inibidores de PI3 quinase. No dia 0, 1×10^6 células em MatrigelTM (BD Biosciences #354234) 50 % são injetadas s.c. no flanco esquerdo dos animais. Os animais são distribuídos aleatoriamente em grupos de dimensões requeridas (tipicamente 5 por grupo de tratamento) quando os tumores atingem um volume de $\sim 400-600 \text{ mm}^3$ e o tratamento começa. Os tumores são recolhidos no final e são imediatamente congelados em azoto líquido e armazenados a -80 °C até à análise.

A cada tumor, num tubo Fastprep, adiciona-se 1 mL de tampão de lise mais inibidores de fosfatases Sigma #P2850, Sigma #P5726 (com diluição 1:100) e inibidores de proteases Sigma #P8340 (com diluição 1:200). Os tumores são homogeneizados durante 1 minuto na máquina Fastprep e depois são deixados em gelo durante 10 minutos. As amostras são submetidas a rotação durante 10 minutos a 13 000 rpm num centrifugador

refrigerado. Os lisados límpidos são então recolhidos em tubos frescos e utilizam-se 5 μ L para um ensaio de determinação de proteínas. Todas as amostras tumorais são diluídas para a mesma concentração, de modo que são processados 15 μ g por via em géis NuPAGE Bis-Tris (Invitrogen) 4-15 % durante 90 minutos a 140 Volts. As amostras são distribuídas aleatoriamente de modo a minimizar os efeitos dos géis. Após coloração em membranas de Nitrocelulose, são bloqueadas durante uma hora e depois são incubadas durante a noite com uma diluição 1:500 de anticorpo para AKT total (CST # 9272) ou fosfo AKT-ser 473 (CST # 9271). As colorações são lavadas três vezes em PBST antes de incubação durante uma hora à temperatura ambiente com uma diluição 1:2 000 de anticorpo secundário ligado a HRP anti-coelho (CST # 7074). O tampão de bloqueio e incubação com anticorpo consiste em leite em pó 5 % em PBS com Polissorbato 0,05 %. As colorações são lavadas três vezes em PBS/T e depois são visualizadas utilizando o estojo Pierce West Dura ECL e ChemiGenius. As bandas são quantificadas e obtém-se uma razão entre fosfo e o sinal total para cada amostra. Faz-se a média dos controlos e cada amostra de tratamento é normalizada para o valor de controlo médio.

(d) Protocolo para a deteção de inibição do crescimento tumoral em ratinhos Suíços nu/nu atípicos transplantados com a linha de células de adenocarcinoma prostático humano PC3

Ratinhos Suíços nu/nu atípicos podem ser transplantados s.c. com a linha de células de adenocarcinoma prostático humano PC3 (ATCC CRL1435) para determinar a atividade antitumoral de inibidores de PI3 quinase. No dia 0, 1X 10^6

células em Matrigel (BDM) 50 % são injetadas s.c. no flanco esquerdo dos animais. Os animais são distribuídos aleatoriamente em grupos de 10-15 quando os tumores atingem um volume de $\sim 200-300 \text{ mm}^3$ e o tratamento começa. Os animais são doseados durante 2-4 semanas, pelas vias peroral, intravenosa ou intraperitoneal, com composto (e opcionalmente um inibidor de cyp, tal como 1-aminobenzotriazolo) num veículo adequado a doses definidas. Os tumores são habitualmente medidos duas vezes por semana com um compasso e o volume dos tumores é calculado utilizando a fórmula elíptica ($\pi/6 \times \text{largura} \times \text{largura} \times \text{comprimento}$).

Apesar de as propriedades farmacológicas dos compostos de Fórmula I variarem com alterações estruturais, como esperado, em geral a atividade detida pelos compostos de Fórmula I pode ser demonstrada às seguintes concentrações ou doses num ou mais dos testes acima (a) e (b):

Teste (a):- IC_{50} versus PI3K β no intervalo, por exemplo, de 1 nM - 25 μM ;

Teste (b):- IC_{50} versus fosfo AKT (ser473) celular em células MAD-MB-468, no intervalo, por exemplo, de 1 nM - 25 μM .

De modo conveniente, compostos particulares da invenção possuem atividade às seguintes concentrações ou doses num ou mais dos testes acima (a) e (b):

Teste (a):- IC_{50} versus PI3K β no intervalo, por exemplo, de 1 nM - 10 μM ;

Teste (b):- IC_{50} versus fosfo AKT (ser473) celular em células MAD-MB-468, no intervalo, por exemplo, de 1 nM - 20 μ M.

De modo conveniente, compostos particulares da invenção possuem atividade às seguintes concentrações ou doses num ou mais dos testes acima (a), (b), (c) e (d):

Teste (a):- IC_{50} versus PI3K β no intervalo, por exemplo, de 1 nM - 10 μ M;

Teste (b):- IC_{50} versus fosfo AKT (ser473) celular em células MAD-MB-468, no intervalo, por exemplo, de 1 nM - 20 μ M;

Teste (c):- > 50 % de inibição de fosfo AKT (ser473) *in vivo* no intervalo, por exemplo, de 1-200 mg/kg/dia;

Teste (d):- atividade de xenoenxerto no intervalo, por exemplo, de 1-200 mg/kg/dia.

Por exemplo, o composto cromenona divulgado como Exemplo 1.00 possui atividade no Teste (a) com um IC_{50} versus PI3K β de aproximadamente 2 nM, e atividade no Teste (b) com um IC_{50} versus fosfo AKT (ser473) celular em células MAD-MB-468 de aproximadamente 9 nM.

Por exemplo, o composto cromenona divulgado como Exemplo 2.05 possui atividade no Teste (a) com um IC_{50} versus PI3K β de aproximadamente 5 nM, e atividade no Teste (b) com um IC_{50} versus fosfo AKT (ser473) celular em células MAD-MB-468 de aproximadamente 17 nM.

Por exemplo, o composto cromenona divulgado como Exemplo 3.03 possui atividade no Teste (a) com um IC_{50} versus PI3K β de aproximadamente 9 nM, e atividade no Teste (b) com um

IC_{50} versus fosfo AKT (ser473) celular em células MAD-MB-468 de aproximadamente 35 (37) nM. O valor apresentado entre parênteses é um valor IC_{50} médio calculado a partir de um número maior de repetições do que as que foram utilizadas para calcular o primeiro valor apresentado para o composto do Exemplo determinado.

Por exemplo, o composto cromenona divulgado como Exemplo 3.04 possui atividade no Teste (a) com um IC_{50} versus PI3K β de aproximadamente 11 nM, e atividade no Teste (b) com um IC_{50} versus fosfo AKT (ser473) celular em células MAD-MB-468 de aproximadamente 12 nM.

Por exemplo, o composto cromenona divulgado como Exemplo 3.06 possui atividade no Teste (a) com um IC_{50} versus PI3K β de aproximadamente 6 nM, e atividade no Teste (b) com um IC_{50} versus fosfo AKT (ser473) celular em células MAD-MB-468 de aproximadamente 9 nM.

Por exemplo, o composto cromenona divulgado como Exemplo 3.06a possui atividade no Teste (a) com um IC_{50} versus PI3K β de aproximadamente 3,7 μ M, e atividade no Teste (b) com um IC_{50} versus fosfo AKT (ser473) celular em células MAD-MB-468 de aproximadamente 13,5 μ M.

Por exemplo, o composto cromenona divulgado como Exemplo 3.06b possui atividade no Teste (a) com um IC_{50} versus PI3K β de aproximadamente 2 nM, e atividade no Teste (b) com um IC_{50} versus fosfo AKT (ser473) celular em células MAD-MB-468 de aproximadamente 5 (3) nM. O valor apresentado entre parênteses é um valor IC_{50} médio calculado a partir de um número maior de repetições do que as que foram

utilizadas para calcular o primeiro valor apresentado para o composto do Exemplo determinado.

Por exemplo, o composto cromenona divulgado como Exemplo 3.07 possui atividade no Teste (a) com um IC_{50} versus PI3K β de aproximadamente 29 nM, e atividade no Teste (b) com um IC_{50} versus fosfo AKT (ser473) celular em células MAD-MB-468 de aproximadamente 0,58 μ M.

Por exemplo, o composto cromenona divulgado como Exemplo 3.11 possui atividade no Teste (a) com um IC_{50} versus PI3K β de aproximadamente 4 nM, e atividade no Teste (b) com um IC_{50} versus fosfo AKT (ser473) celular em células MAD-MB-468 de aproximadamente 27 nM.

Por exemplo, o composto cromenona divulgado como Exemplo 4.02 possui atividade no Teste (a) com um IC_{50} versus PI3K β de aproximadamente 4 nM, e atividade no Teste (b) com um IC_{50} versus fosfo AKT (ser473) celular em células MAD-MB-468 de aproximadamente 1 (2) nM. O valor apresentado entre parênteses é um valor IC_{50} médio calculado a partir de um número maior de repetições do que as que foram utilizadas para calcular o primeiro valor apresentado para o composto do Exemplo determinado.

Por exemplo, o composto cromenona divulgado como Exemplo 3.13a possui atividade no Teste (a) com um IC_{50} versus PI3K β de aproximadamente 4,5 μ M, e atividade no Teste (b) com um IC_{50} versus fosfo AKT (ser473) celular em células MAD-MB-468 de aproximadamente 4,3 μ M.

Por exemplo, o composto cromenona divulgado como Exemplo 5.0a possui atividade no Teste (a) com um IC_{50} versus PI3K β

de aproximadamente 5 nM, e atividade no Teste (b) com um IC₅₀ *versus* fosfo AKT (ser473) celular em células MAD-MB-468 de aproximadamente 15 nM.

Por exemplo, os compostos cromenona divulgados nos Exemplos possuem atividade no Teste (a) aos níveis ilustrados na Tabela A.

Tabela A

| Número do Exemplo | Inibição de PI3K β , IC ₅₀ (μM) |
|--------------------------|--|
| 1.00 | 0,002 |
| 1.01 | 0,001 |
| 1.02 | 0,002 |
| 2.00 | 0,009 |
| 2.01 | 0,007 |
| 2.02 | 0,007 |
| 2.03 | 0,006 |
| 2.04 | 0,004 |
| 2.05 | 0,005 |
| 2.06 | 0,006 |
| 2.07 | 0,005 |
| 2.08 | 0,007 |
| 3.00 | 0,007 |
| 3.01 | 0,006 |
| 3.02 | 0,011 |
| 3.03 | 0,009 |
| 3.03a | 0,649 |

| Número do Exemplo | Inibição de PI3K β , IC ₅₀ (μM) |
|-------------------|--|
| 3.03b | 0,003 |
| 3.04 | 0,011 |
| 3.04a | 2,249 |
| 3.04b | 0,003 |
| 3.05 | 0,006 |
| 3.06 | 0,006 |
| 3.06a | 3,695 |
| 3.06b | 0,002 |
| 3.07 | 0,029 |
| 3.08 | 0,011 |
| 3.09 | 0,004 |
| 3.10 | 0,004 |
| 3.11 | 0,004 |
| 3.12 | 0,007 (0,005)* |
| 3.13 | 0,006 |
| 3.13a | 4,537 |
| 3.13b | 0,004 |
| 3.14 | 0,004 |
| 3.15 | 0,01 |
| 3.16 | 0,005 |
| 3.17 | 0,006 |
| 3.18 | 0,01 |
| 3.19 | 0,005 |
| 3.20 | 0,005 |

| Número do Exemplo | Inibição de PI3K β , IC ₅₀ (μM) |
|-------------------|--|
| 3.21 | 0,114 |
| 3.22 | 0,004 |
| 3.23 | 0,013 |
| 3.24 | 0,006 |
| 3.25 | 0,212 |
| 3.26 | 0,004 |
| 3.27 | 0,009 |
| 3.28 | 0,004 |
| 3.29 | 0,005 |
| 3.30 | 0,004 |
| 3.31 | 0,006 |
| 3.32 | 0,008 |
| 3.33 | 0,005 |
| 3.34 | 0,004 |
| 3.35 | 0,031 |
| 3.36 | 0,024 |
| 3.37 | 0,012 |
| 3.38 | 0,017 |
| 3.39 | 0,021 |
| 3.40 | 0,043 |
| 3.41 | 0,014 |
| 4.01 | 0,004 |
| 4.02 | 0,004 |
| 4.03 | 0,004 |

| Número do Exemplo | Inibição de PI3K β , IC ₅₀ (μM) |
|-------------------|--|
| 4.04 | 0,004 |
| 4.05 | 0,008 |
| 4.06 | 0,004 |
| 4.07 | 0,004 |
| 4.08 | 0,005 |
| 4.09 | 0,003 |
| 4.10 | 0,005 |
| 4.11 | 0,002 |
| 4.12 | 0,004 |
| 4.13 | 0,009 |
| 4.14 | 0,004 |
| 4.15 | 0,004 |
| 4.16 | 0,009 |
| 4.17 | 0,005 |
| 4.18 | 0,004 |
| 4.19 | 0,023 |
| 4.20 | 0,005 |
| 4.21 | 0,004 |
| 4.22 | 0,004 |
| 4.23 | 0,003 |
| 4.24 | 0,004 |
| 4.25 | 0,005 |
| 4.26 | 0,004 |
| 5.0a | 0,005 |

| Número do Exemplo | Inibição de PI3K β , IC ₅₀ (μM) |
|-------------------|--|
| 5.0b | 1,236 |
| 5.01 | 0,008 |
| 5.02 | 0,007 |
| 5.03 | 0,007 |
| 6.0 | 0,005 |
| 7.0 | 0,011 |
| 7.0a | 3,381 |
| 7.0b | 0,005 |
| 7.01a | 0,008 |
| 7.01b | 4,315 |
| 7.02 | 0,004 |
| 8.0 | 0,003 |
| 8.01 | 0,005 |
| 8.02 | 0,002 |
| 9.0 | 0,005 |
| 9.01 | 0,004 |
| 9.01a | 17,900 |
| 9.01b | 0,003 |
| 9.02 | 0,011 |
| 9.02a | 22,671 |
| 9.02b | 0,007 |
| 9.03 | 0,064 |
| 10.01 | 0,012 |
| 10.02 | 0,011 |

| Número do Exemplo | Inibição de PI3K β , IC ₅₀ (μM) |
|-------------------|--|
| 10.03 | 0,009 |
| 11.00 | 0,021 |

* Este é um valor IC₅₀ médio calculado a partir de um número maior de repetições do que as que foram utilizadas para calcular o primeiro valor apresentado para o composto do Exemplo determinado.

De acordo com um aspeto adicional da invenção é proporcionada uma composição farmacêutica, que compreende um derivado cromenona de Fórmula I, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, como aqui definido anteriormente, associado a um diluente ou transportador farmaceuticamente aceitável.

As composições da invenção podem estar numa forma adequada para utilização oral (por exemplo, na forma de comprimidos, rebuçados, cápsulas duras ou moles, suspensões aquosas ou oleosas, emulsões, pós ou grânulos dispersáveis, xaropes ou elixires), para utilização tópica (por exemplo, na forma de cremes, pomadas, géis, ou soluções ou suspensões aquosas ou oleosas), para administração por inalação (por exemplo, na forma de um pó finamente dividido ou como um aerossol líquido), para administração por insuflação (por exemplo, na forma de um pó finamente dividido) ou para administração parentérica (por exemplo, na forma de uma solução aquosa ou oleosa esterilizada para dosagem intravenosa, subcutânea, intraperitoneal ou intramuscular) ou na forma de um supositório para dosagem retal.

As composições da invenção podem ser obtidas por procedimentos convencionais utilizando excipientes

farmacêuticos convencionais, bem conhecidos na técnica. Assim, as composições destinadas a utilização oral podem conter, por exemplo, um ou mais agentes corantes, edulcorantes, aromatizantes e/ou conservantes.

A quantidade de ingrediente ativo que é combinada com um ou mais excipientes para produzir uma única forma galénica irá necessariamente variar, dependendo do hospedeiro tratado e da via de administração particular. Por exemplo, uma formulação destinada a administração oral a humanos conterá geralmente, por exemplo, desde 1 mg até 1 g de agente ativo (mais adequadamente desde 1 até 250 mg, por exemplo, desde 1 até 100 mg) em composição com uma quantidade apropriada e conveniente de excipientes que pode variar desde cerca de 5 até cerca de 98 por cento por peso da composição total.

O tamanho da dose para fins terapêuticos ou profiláticos de um composto de Fórmula I irá naturalmente variar de acordo com a natureza e gravidade do estado de doença, a idade e sexo do animal ou paciente e a via de administração, de acordo com princípios bem conhecidos da medicina.

Ao utilizar um composto de Fórmula I para fins terapêuticos ou profiláticos, será geralmente administrado de modo a ser recebida uma dose diária situada no intervalo, por exemplo, de 1 mg/kg até 100 mg/kg de peso do corpo, administrada, se necessário, em doses divididas. Em geral, serão administradas doses menores quando é empregue uma via parentérica. Assim, por exemplo, para administração intravenosa, será geralmente utilizada uma dose situada no intervalo, por exemplo, de 1 mg/kg até 25 mg/kg de peso do corpo. De modo semelhante, para administração por inalação, será utilizada uma dose situada no intervalo, por exemplo,

de 1 mg/kg até 25 mg/kg de peso do corpo. Todavia, é preferencial a administração oral, particularmente na forma de comprimidos. Tipicamente, formas galénicas unitárias conterão cerca de 10 mg até 0,5 g de um composto desta invenção.

Como afirmado acima, é conhecido que enzimas PI 3-quinase contribuem para a tumorigénese por um ou mais dos efeitos de mediação da proliferação de células cancerosas e outras, mediação de eventos angiogénicos e mediação da motilidade, migração e invasão de células cancerosas. Verificámos que os derivados cromenona da presente invenção possuem atividade antitumoral potente que se crê ser obtida através de inibição de uma ou mais das enzimas PI 3-quinase da Classe I (tais como as enzimas PI 3-quinase da Classe Ia e/ou a enzima PI 3-quinase da Classe Ib) que estão envolvidas nos passos de transdução do sinal conducentes à proliferação e sobrevivência de células tumorais e à capacidade invasiva e migratória de células tumorais em metástase.

Em conformidade, os derivados da presente invenção têm valor como agentes antitumorais, em particular como inibidores seletivos da proliferação, sobrevivência, motilidade, disseminação e invasão de células cancerosas de mamífero, conduzindo a inibição do crescimento tumoral e sobrevivência e a inibição do crescimento de tumores metastáticos. Particularmente, os derivados cromenona da presente invenção têm valor como agentes antiproliferativos e anti-invasivos na contenção e/ou tratamento de doença tumoral sólida. Particularmente, é esperado que os compostos da presente invenção sejam úteis na prevenção ou tratamento daqueles tumores que são sensíveis a inibição de

uma ou mais das múltiplas enzimas PI 3-quinase, tais como as enzimas PI 3-quinase da Classe Ia e a enzima PI 3-quinase da Classe Ib que estão envolvidas nos passos de transdução do sinal conducentes à proliferação e sobrevivência de células tumorais e à capacidade migratória e invasão de células tumorais em metástase. Além disso, é esperado que os compostos da presente invenção sejam úteis na prevenção ou tratamento daqueles tumores que são mediados, somente ou em parte, pela inibição de enzimas PI 3-quinases, tais como as enzimas PI 3-quinase da Classe Ia e a enzima PI 3-quinase da Classe Ib, isto é, os compostos podem ser utilizados para produzir um efeito inibidor de enzimas PI 3-quinase num animal de sangue quente necessitado de tal tratamento.

Como mencionado aqui anteriormente, inibidores de enzimas PI 3-quinase devem ter valor terapêutico para o tratamento, por exemplo, de cancro da mama, colorretal, do pulmão (incluindo cancro do pulmão de células pequenas, cancro do pulmão de células não pequenas e cancro bronquioalveolar) e da próstata, e de cancro do ducto biliar, osso, bexiga, cabeça e pescoço, rim, fígado, tecido gastrointestinal, esófago, ovário, pâncreas, pele, testículos, tiroide, útero, colo do útero e vulva, e de leucemias [incluindo leucemia linfocítica aguda (ALL) e leucemia mielógena crónica (CML)], mieloma múltiplo e linfomas.

De acordo com um aspeto adicional da invenção é proporcionado um derivado cromenona de Fórmula I, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, como aqui definido anteriormente, para utilização como medicamento num animal de sangue quente, tal como o homem.

De acordo com um aspeto adicional da invenção é proporcionado um derivado cromenona de Fórmula I, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, como aqui definido anteriormente, para utilização na produção de um efeito antiproliferativo num animal de sangue quente, tal como o homem.

De acordo com uma característica adicional deste aspeto da invenção é proporcionado um derivado cromenona de Fórmula I, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, como aqui definido anteriormente, para utilização num animal de sangue quente, tal como o homem, como agente anti-invasivo na contenção e/ou tratamento de doença tumoral sólida.

De acordo com um aspeto adicional da invenção é proporcionada a utilização de um derivado cromenona de Fórmula I, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, como aqui definido anteriormente, para a produção de um efeito antiproliferativo num animal de sangue quente, tal como o homem.

De acordo com uma característica adicional deste aspeto da invenção é proporcionada a utilização de um derivado cromenona de Fórmula I, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, como aqui definido anteriormente, na preparação de um medicamento para utilização na produção de um efeito antiproliferativo num animal de sangue quente, tal como o homem.

De acordo com uma característica adicional deste aspeto da invenção é proporcionada a utilização de um derivado cromenona de Fórmula I, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, como aqui definido

anteriormente, na preparação de um medicamento para utilização num animal de sangue quente, tal como o homem, como agente anti-invasivo na contenção e/ou tratamento de doença tumoral sólida.

De acordo com uma característica adicional deste aspetto da invenção é proporcionado um método de produção de um efeito antiproliferativo num animal de sangue quente, tal como o homem, necessitado de tal tratamento, que compreende administrar ao referido animal uma quantidade eficaz de um derivado cromenona de Fórmula I, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, como aqui definido anteriormente.

De acordo com uma característica adicional deste aspetto da invenção é proporcionado um método de produção de um efeito anti-invasivo pela contenção e/ou tratamento de doença tumoral sólida num animal de sangue quente, tal como o homem, necessitado de tal tratamento, que compreende administrar ao referido animal uma quantidade eficaz de um derivado cromenona de Fórmula I, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou pró-fármaco, como aqui definido anteriormente.

De acordo com um aspetto adicional da invenção é proporcionado um derivado cromenona de Fórmula I, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, como aqui definido anteriormente, para utilização na prevenção ou tratamento de cancro num animal de sangue quente, tal como o homem.

De acordo com um aspetto adicional da invenção é proporcionada a utilização de um derivado cromenona de

Fórmula I, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, como aqui definido anteriormente, na preparação de um medicamento para utilização na prevenção ou tratamento de cancro num animal de sangue quente, tal como o homem.

De acordo com uma característica adicional deste aspeto da invenção é proporcionado um método para a prevenção ou tratamento de cancro num animal de sangue quente, tal como o homem, necessitado de tal tratamento, que compreende administrar ao referido animal uma quantidade eficaz de um derivado cromenona de Fórmula I, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, como aqui definido anteriormente.

De acordo com um aspeto adicional da invenção é proporcionada a utilização de um derivado cromenona de Fórmula I, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, como aqui definido anteriormente, na preparação de um medicamento para utilização na prevenção ou tratamento de doença tumoral sólida num animal de sangue quente, tal como o homem.

De acordo com uma característica adicional deste aspeto da invenção é proporcionado um método para a prevenção ou tratamento de doença tumoral sólida num animal de sangue quente, tal como o homem, necessitado de tal tratamento, que compreende administrar ao referido animal uma quantidade eficaz de um derivado cromenona de Fórmula I, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, como aqui definido anteriormente.

De acordo com um aspeto adicional da invenção é proporcionado um derivado cromenona de Fórmula I, ou um

respetivo sal farmaceuticamente aceitável, como aqui definido anteriormente, para utilização na prevenção ou tratamento daqueles tumores que são sensíveis a inibição de enzimas PI 3-quinase (tais como as enzimas da Classe Ia e/ou a enzima PI 3-quinase da Classe Ib) que estão envolvidas nos passos de transdução do sinal que conduzem à proliferação, sobrevivência, capacidade invasiva e migratória de células tumorais.

De acordo com uma característica adicional deste aspeto da invenção é proporcionada a utilização de um derivado cromenona de Fórmula I, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, como aqui definido anteriormente, na preparação de um medicamento para utilização na prevenção ou tratamento daqueles tumores que são sensíveis a inibição de enzimas PI 3-quinase (tais como as enzimas da Classe Ia e/ou a enzima PI 3-quinase da Classe Ib) que estão envolvidas nos passos de transdução do sinal que conduzem à proliferação, sobrevivência, capacidade invasiva e migratória de células tumorais.

De acordo com uma característica adicional deste aspeto da invenção é proporcionado um método para a prevenção ou tratamento daqueles tumores que são sensíveis a inibição de enzimas PI 3-quinase (tais como as enzimas da Classe Ia e/ou a enzima PI 3-quinase da Classe Ib) que estão envolvidas nos passos de transdução do sinal que conduzem à proliferação, sobrevivência, capacidade invasiva e migratória de células tumorais, que compreende administrar ao referido animal uma quantidade eficaz de um derivado cromenona de Fórmula I, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, como aqui definido anteriormente.

De acordo com um aspeto adicional da invenção é proporcionado um derivado cromenona de Fórmula I, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, como aqui definido anteriormente, para utilização na provisão de um efeito inibidor de enzimas PI 3-quinase (tal como um efeito inibidor de enzimas PI 3-quinase da Classe Ia ou enzima PI 3-quinase da Classe Ib).

De acordo com uma característica adicional deste aspeto da invenção é proporcionada a utilização de um derivado cromenona de Fórmula I, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, como aqui definido anteriormente, na preparação de um medicamento para utilização na provisão de um efeito inibidor de enzimas PI 3-quinase (tal como um efeito inibidor de enzimas PI 3-quinase da Classe Ia ou enzima PI 3-quinase da Classe Ib).

De acordo com um aspeto adicional da invenção também é proporcionado um método para proporcionar um efeito inibidor de enzimas PI 3-quinase (tal como um efeito inibidor de enzimas PI 3-quinase da Classe Ia ou enzima PI 3-quinase da Classe Ib), que compreende administrar uma quantidade eficaz de um derivado cromenona de Fórmula I, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, como aqui definido anteriormente.

Como mencionado aqui anteriormente, certos compostos da presente invenção possuem potência substancialmente maior contra enzimas PI 3-quinase da Classe Ia do que contra a enzima PI 3-quinase da Classe Ib ou contra enzimas tirosina quinases recetoras de EGF, tirosina quinases recetoras de VEGF ou tirosina quinases não recetoras Src. Tais compostos

possuem potência suficiente contra enzimas PI 3-quinase da Classe Ia para poderem ser utilizados numa quantidade suficiente para inibir enzimas PI 3-quinase da Classe Ia enquanto demonstram pouca atividade contra a enzima PI 3-quinase da Classe Ib ou contra enzimas tirosina quinases recetoras de EGF, tirosina quinases recetoras de VEGF ou tirosina quinases não recetoras Src. Tais compostos serão provavelmente úteis para a inibição seletiva de enzimas PI 3-quinase da Classe Ia e serão provavelmente úteis para o tratamento eficaz, por exemplo, de tumores causados por enzimas PI 3-quinase da Classe Ia.

De acordo com este aspeto da invenção é proporcionado um derivado cromenona de Fórmula I, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, como aqui definido anteriormente, para utilização na provisão de um efeito inibidor seletivo de enzimas PI 3-quinase da Classe Ia.

De acordo com uma característica adicional deste aspeto da invenção é proporcionada a utilização de um derivado cromenona de Fórmula I, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, como aqui definido anteriormente, na preparação de um medicamento para utilização na provisão de um efeito inibidor seletivo de enzimas PI 3-quinase da Classe Ia.

De acordo com um aspeto adicional da invenção também é proporcionado um método de provisão de um efeito inibidor seletivo de enzimas PI 3-quinase da Classe Ia, que compreende administrar uma quantidade eficaz de um derivado cromenona de Fórmula I, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, como aqui definido anteriormente.

Por "um efeito inibidor seletivo de enzimas PI 3-quinase da Classe Ia" pretende-se significar que os derivados cromenona de Fórmula I são mais potentes contra enzimas PI 3-quinase da Classe Ia do que contra outras enzimas quinase. Em particular, alguns dos compostos de acordo com a invenção são mais potentes contra enzimas PI 3-quinase da Classe Ia do que contra outras quinases, tais como tirosina quinases recetoras ou não recetoras ou serina/treonina quinases. Por exemplo, um inibidor seletivo de enzimas PI 3-quinase da Classe Ia de acordo com a invenção é pelo menos 5 vezes mais potente, convenientemente pelo menos 10 vezes mais potente, mais convenientemente pelo menos 100 vezes mais potente, contra enzimas PI 3-quinase da Classe Ia do que contra outras quinases.

De acordo com uma característica adicional da invenção é proporcionado um derivado cromenona de Fórmula I, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, como aqui definido anteriormente, para utilização no tratamento de cancro da mama, colorretal, do pulmão (incluindo cancro do pulmão de células pequenas, cancro do pulmão de células não pequenas e cancro bronquioalveolar) e da próstata.

De acordo com uma característica adicional deste aspeto da invenção é proporcionado um derivado cromenona de Fórmula I, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, como aqui definido anteriormente, para utilização no tratamento de cancro do ducto biliar, osso, bexiga, cabeça e pescoço, rim, fígado, tecido gastrointestinal, esófago, ovário, pâncreas, pele, testículos, tiroide, útero, colo do útero e vulva, e de leucemias (incluindo ALL e CML), mieloma múltiplo e linfomas.

De acordo com uma característica adicional deste aspeto da invenção é proporcionada a utilização de um derivado cromenona de Fórmula I, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, como aqui definido anteriormente, na preparação de um medicamento para utilização no tratamento de cancro da mama, colorretal, do pulmão (incluindo cancro do pulmão de células pequenas, cancro do pulmão de células não pequenas e cancro bronquioalveolar) e da próstata.

De acordo com uma característica adicional deste aspeto da invenção é proporcionada a utilização de um derivado cromenona de Fórmula I, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, como aqui definido anteriormente, na preparação de um medicamento para utilização no tratamento de cancro do ducto biliar, osso, bexiga, cabeça e pescoço, rim, fígado, tecido gastrointestinal, esófago, ovário, pâncreas, pele, testículos, tiroide, útero, colo do útero e vulva, e de leucemias (incluindo ALL e CML), mieloma múltiplo e linfomas.

De acordo com uma característica adicional deste aspeto da invenção é proporcionado um método de tratamento de cancro da mama, colorretal, do pulmão (incluindo cancro do pulmão de células pequenas, cancro do pulmão de células não pequenas e cancro bronquioalveolar) e da próstata num animal de sangue quente, tal como o homem, necessitado de tal tratamento, que compreende administrar uma quantidade eficaz de um derivado cromenona de Fórmula I, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, como aqui definido anteriormente.

De acordo com uma característica adicional deste aspeto da invenção é proporcionado um método de tratamento de cancro do ducto biliar, osso, bexiga, cabeça e pescoço, rim, fígado, tecido gastrointestinal, esófago, ovário, pâncreas, pele, testículos, tiroide, útero, colo do útero e vulva, e de leucemias (incluindo ALL e CML), mieloma múltiplo e linfomas num animal de sangue quente, tal como o homem, necessitado de tal tratamento, que compreende administrar uma quantidade eficaz de um derivado cromenona de Fórmula I, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, como aqui definido anteriormente.

Como mencionado aqui anteriormente, os efeitos *in vivo* de um composto de Fórmula I podem ser exercidos, em parte, por um ou mais metabolitos que são formados no corpo humano ou animal após a administração de um composto de Fórmula I.

Compostos particulares da invenção possuem maior potência contra a PI 3-quinase β do que contra outras isoformas de PI 3-quinase da classe I, tais como α , γ e δ .

Em consequência, a presente invenção também contempla um método de inibição da fosfoinositido 3-quinase β num paciente, que compreende administrar a um paciente uma quantidade do composto de fórmula (I), ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, eficaz para inibir a fosfoinositido 3-quinase β no paciente.

O composto de fórmula (I), ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, sendo um inibidor de PI 3-quinase, também tem aplicações terapêuticas potenciais numa variedade de outros estados de doença. Por exemplo, a PI 3-

quinase desempenha um papel importante na promoção da proliferação de músculo liso na árvore vascular, isto é, células vasculares de músculo liso, Thyberg, 1998, *European Journal of Cell Biology* 76(1):33-42, e nos pulmões (células de músculo liso das vias aéreas), Krymskaya, V.P., *BioDrugs*, 2007. 21(2): 85-95. A proliferação excessiva de células vasculares do músculo liso desempenha um papel importante na formação de placas ateroscleróticas e no desenvolvimento de hiperplasia neointimal após procedimentos vasculares invasivos, Schwartz *et al.*, 1984, *Progress in Cardiovascular Disease* 26:355-372; Clowes *et al.*, 1978, *Laboratory Investigations* 39:141-150. Além disso, a proliferação excessiva de células do músculo liso das vias aéreas conduz ao desenvolvimento de COPD no cenário de asma e bronquite crónica. Inibidores da atividade de PI 3-quinase podem consequentemente ser utilizados para prevenir restenose vascular, atherosclerose e COPD.

As PI 3-quinases também desempenham um papel importante na regulação de células tumorais e na propensão destas células para sofrer crescimento apoptótico (Sellers *et al.*, 1999, *The Journal of Clinical Investigation* 104:1655-1661). Adicionalmente, a regulação descontrolada dos produtos lipídicos de PI 3-quinase PI(3,4,5)P₃ e PI(3,4)P₂ pela fosfatase lipídica PTEN desempenha um papel importante na progressão de alguns tumores malignos em humanos (Leevers *et al.*, 1999, *Current Opinion in Cell Biology* 11:219-225). Foi descrito um papel específico para a isoforma fosfoinositido 3-quinase β (PI3Kβ) nestes tipos de de cancros (Jia S *et al.*, 2008, *Nature* 454(7205):776-9; Wee *et al.*, 2008, *PNAS* 105(35):13057-62). Em consequência, o composto de fórmula (I), ou um respetivo sal

farmaceuticamente aceitável, sendo um inibidor de PI 3-quinase, pode ser utilizado para tratar neoplasmas em humanos.

A PI 3-quinase também desempenha um papel importante na função de leucócitos (Fuller *et al.*, 1999, *The Journal of Immunology* 162(11):6337-6340; Eder *et al.*, 1998, *The Journal of Biological Chemistry* 273(43):28025-31) e função de linfócitos (Vicente-Manzanares *et al.*, 1999, *The Journal of Immunology* 163(7):4001-4012). Por exemplo, a adesão de leucócitos a endotélio inflamado envolve a ativação de integrinas de leucócitos endógenos por um processo de sinalização dependente de PI 3-quinase. Além disso, o jato oxidativo (Nishioka *et al.*, 1998, *FEBS Letters* 441(1):63-66 e Condliffe, A.M., *et al.*, *Blood*, 2005. 106(4):1432-40) e reorganização citoesquelética (Kirsch *et al.*, 1999, *Proceedings National Academy of Sciences USA* 96(11):6211-6216) em neutrófilos aparentam envolver sinalização de PI 3-quinase. A migração e movimento dirigido de neutrófilos também dependem da atividade de PI 3-quinase (Camps, M., *et al.*, *Nat Med*, 2005. 11(9): página 936-43 e Sadhu, C., *et al.*, *J Immunol*, 2003. 170(5): 2647-54). Assim, inibidores de PI 3-quinase podem ser úteis na redução da adesão e ativação de leucócitos em locais de inflamação e, assim, podem ser utilizados para o tratamento de distúrbios inflamatórios agudos e/ou crónicos. A PI 3-quinase também desempenha um papel importante na proliferação e ativação de linfócitos, Fruman *et al.*, 1999, *Science* 283 (5400): 393-397. Dado o importante papel dos linfócitos em doenças autoimunes, um inibidor da atividade de PI 3-quinase pode ser utilizado no tratamento de tais distúrbios.

O tratamento anticancerígeno aqui definido anteriormente pode ser aplicado como terapia única ou pode envolver, para além do composto da invenção, cirurgia convencional ou radioterapia ou quimioterapia. Tal quimioterapia pode incluir uma ou mais das seguintes categorias de agentes antitumoriais:

(i) outros fármacos antiproliferativos/antineoplásticos e respetivas combinações, utilizados em oncologia médica, tais como agentes alquilantes (por exemplo, cisplatina, oxaliplatina, carboplatina, ciclofosfamida, mostarda de azoto, melfalano, clorambucilo, bussulfano, temozolomida e nitrosoureas); antimetabolitos (por exemplo, gencitabina e antifolatos, tais como fluoropirimidinas, como 5-fluorouracilo e tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinósido e hidroxiureia); antibióticos antitumoriais (por exemplo, antraciclinas, tais como adriamicina, bleomicina, doxorrubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina e mitramicina); agentes antimitóticos (por exemplo, alcaloides de vinca, tais como vincristina, vimblastina, vindesina e vinorelbina, e taxoides, como taxol e taxotere e inibidores de poloquinases), e inibidores de topoisomerases (por exemplo, epipodofilotoxinas, tais como etoposido e teniposido, amsacrina, topotecano e camptotecina);

(ii) agentes citostáticos, tais como antiestrogénios (por exemplo, tamoxifeno, fulvestrante, toremifeno, raloxifeno, droloxiteno e iodoxifeno), antiandrogénios (por exemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida e acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH ou agonistas de LHRH (por exemplo, goserelina, leuprorelina e buserelina), progestogénios (por exemplo, acetato de megestrol), inibidores de aromatases (por exemplo, como anastrozole,

letrozole, vorazole e exemestano) e inibidores de 5 α -redutase, tais como finasterida;

(iii) agentes anti-invasivos [por exemplo, inibidores da família c-Src quinase, tais como 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (AZD0530; Requerimento de Patente Internacional WO 01/94341), *N*-(2-cloro-6-metilfenil)-2-{6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-ilamino}tiazolo-5-carboxamida (dasatinibe, BMS-354825; *J. Med. Chem.*, 2004, 47, 6658-6661) e bosutinibe (SKI-606), e inibidores de metaloproteinases, tais como marimastat, inibidores da função de receptores do ativador do plasminogénio da uroquinase ou anticorpos para Heparanase];

(iv) inibidores da função de fatores de crescimento: por exemplo, tais inibidores incluem anticorpos para fatores de crescimento e anticorpos para receptores de fatores de crescimento (por exemplo, o anticorpo anti-erbB2 trastuzumabe [HerceptinTM], o anticorpo anti-EGFR panitumumabe, o anticorpo anti-erbB1 cetuximabe [Erbitux, C225] e quaisquer anticorpos para fatores de crescimento ou receptores de fatores de crescimento divulgados por Stem *et al. Critical reviews in oncology/haematology*, 2005, Volume 54, páginas 11-29); tais inibidores também incluem inibidores de tirosina quinases, por exemplo, inibidores da família do fator de crescimento epidérmico (por exemplo, inibidores de tirosina quinases da família EGFR, tais como *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinibe, ZD1839), *N*-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinibe, OSI-774) e 6-acrilamido-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033), inibidores de tirosina quinases erbB2, tais como lapatinibe);

inibidores da família de fatores de crescimento de hepatócitos; inibidores da família de fatores de crescimento da insulina; inibidores da família de fatores de crescimento derivados de plaquetas, tais como imatinibe e/ou nilotinibe (AMN107); inibidores de serina/treonina quinases (por exemplo, inibidores da sinalização de Ras/Raf, tais como inibidores da farnesil-transferase, por exemplo, sorafenibe (BAY 43-9006), tipifamibe (R115777) e lonafarnibe (SCH66336)), inibidores da sinalização celular através de MEK e/ou AKT quinases, inibidores de c-kit, inibidores de abl quinase, inibidores de PI3 quinase, inibidores de Plt3 quinase, inibidores de CSF-1R quinase, inibidores de recetores de IGF (fator de crescimento do tipo insulina) quinase; inibidores de aurora quinase (por exemplo, AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 e AX39459) e inibidores de quinases dependentes de ciclina, tais como inibidores de CDK2 e/ou CDK4;

(v) agentes antiangiogénicos, tais como os que inibem os efeitos do fator de crescimento vascular endotelial, [por exemplo, o anticorpo anti-fator de crescimento de células vasculares endoteliais bevacizumab (Avastin™) e, por exemplo, um inibidor de tirosina quinase recetora de VEGF, tais como vandetanib (ZD6474), vatalanib (PTK787), sunitinib (SU11248), axitinib (AG-013736), pazopanib (GW 786034) e 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171; Exemplo 240 em WO 00/47212), compostos como os divulgados nos Requerimentos de Patentes Internacionais WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 e WO 98/13354 e compostos que atuam por outros mecanismos (por exemplo, linomida, inibidores da função da integrina $\alpha v\beta 3$ e angiostatina)];

(vi) agentes de danificação vascular, tais como Combretastatina A4 e compostos divulgados nos Requerimentos de Patentes Internacionais WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 e WO 02/08213;

(vii) um antagonista de receptores da endotelina, por exemplo, zibotentan (ZD4054) ou atrasentan;

(viii) terapias antissentido, por exemplo, as que são dirigidas para os alvos apresentados acima, tais como ISIS 2503, um anti-ras antissentido;

(ix) abordagens de terapia genética, incluindo, por exemplo, abordagens para a substituição de genes aberrantes, tais como p53 aberrante ou BRCA1 ou BRCA2 aberrante, abordagens GDEPT (terapia de distribuição de um gene que codifica uma enzima ativadora de um pró-fármaco), tais como as que empregam citosina desaminase, timidina quinase ou uma enzima nitrorredutase bacteriana, e abordagens para aumentar a tolerância do paciente a quimioterapia ou radioterapia, tais como terapia genética de resistência a múltiplos fármacos, e (x) abordagens de imunoterapia, incluindo por exemplo, abordagens *ex vivo* e *in vivo* para aumentar a imunogenicidade de células tumorais do paciente, tais como transfeção com citoquinas, tais como interleuquina 2, interleuquina 4 ou fator estimulador de colónias de granulócitos-macrófagos, abordagens para diminuir a anergia de células T, abordagens empregando células imunológicas transfetadas, tais como células dendríticas transfetadas com citoquinas, abordagens empregando linhas de células tumorais transfetadas com citoquinas e abordagens empregando anticorpos anti-idiotípicos.

De acordo com este aspetto da invenção é proporcionada uma combinação adequada para utilização no tratamento de

cancro, que compreende um composto de fórmula I como aqui definido anteriormente, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, e qualquer um dos agentes antitumorais listados em (i) - (ix) acima.

Em consequência, num aspeto adicional da invenção é proporcionado um composto de fórmula (I), ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, em combinação com um agente antitumoral selecionado de um listado em (i) - (ix) aqui acima.

Num aspeto adicional da invenção é proporcionada uma combinação adequada para utilização no tratamento de cancro, que compreende um composto de fórmula I como aqui definido anteriormente, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, e qualquer um dos agentes antitumorais listados em (i) acima.

Num aspeto adicional da invenção é proporcionada uma combinação adequada para utilização no tratamento de cancro, que compreende um composto de fórmula I como aqui definido anteriormente, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, e um taxoide, tal como, por exemplo, taxol ou taxotere, convenientemente taxotere.

No presente documento, quando é usado o termo "combinação", deve ser entendido que se refere a administração simultânea, separada ou sequencial. Num aspeto da invenção, "combinação" refere-se a administração simultânea. Noutro aspeto da invenção, "combinação" refere-se a administração separada. Num aspeto adicional da invenção, "combinação" refere-se a administração sequencial. Quando a administração é sequencial ou separada, o atraso na

administração do segundo componente não deve ser tal que se perca o efeito benéfico da combinação.

De acordo com um aspeto adicional da invenção é proporcionada uma composição farmacêutica que compreende um composto de fórmula (I), ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, em combinação com um agente antitumoral selecionado de um listado em (i) - (ix) aqui acima, associado a um diluente ou transportador farmaceuticamente aceitável.

De acordo com um aspeto adicional da invenção é proporcionada uma composição farmacêutica que compreende um composto de fórmula (I), ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, em combinação com um agente antitumoral selecionado de um listado em (i) - (ix) aqui acima, associado a um diluente ou transportador farmaceuticamente aceitável para utilização no tratamento de cancro.

De acordo com outra característica da invenção é proporcionada a utilização de um composto de fórmula (I), ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, em combinação com um agente antitumoral selecionado de um listado em (i) - (ix) aqui acima, na preparação de um medicamento para utilização em cancro num animal de sangue quente, tal como o homem.

Em consequência, numa característica adicional da invenção, é proporcionado um método de tratamento de cancro num animal de sangue quente, tal como o homem, necessitado de tal tratamento, que compreende administrar ao referido animal uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I),

ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, em combinação com um agente antitumoral selecionado de um listado em (i) - (ix) aqui acima.

De acordo com um aspeto adicional da presente invenção é proporcionado um estojo compreendendo um composto de fórmula (I), ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, em combinação com um agente antitumoral selecionado de um listado em (i) - (ix) aqui acima.

De acordo com um aspeto adicional da presente invenção é proporcionado um estojo compreendendo:

- a) um composto de fórmula (I), ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, numa primeira forma de dosagem unitária;
- b) um agente antitumoral selecionado de um listado em (i) - (ix) aqui acima, numa segunda forma de dosagem unitária, e
- c) recipientes para conter a referida primeira e segunda formas de dosagem.

Apesar de os compostos de Fórmula I terem valor principalmente como agentes terapêuticos para utilização em animais de sangue quente (incluindo o homem), também são úteis sempre que for necessário inibir os efeitos de enzimas PI 3-quinase da Classe I, particularmente as enzimas PI 3-quinase da Classe Ia e/ou enzima PI 3-quinase da Classe Ib, mais particularmente as enzimas PI 3-quinase da Classe Ia, que incluem PI 3-quinase β . Assim, são úteis como padrões farmacológicos para utilização no desenvolvimento de novos testes biológicos e na investigação de novos agentes farmacológicos.

A invenção será agora ilustrada nos seguintes Exemplos, nos quais, geralmente:

- (i) as operações foram realizadas à temperatura ambiente, isto é, no intervalo de 17 até 25 °C, e sob uma atmosfera de um gás inerte, tal como azoto, a menos que afirmado em contrário;
- (ii) as evaporações foram realizadas por evaporação rotativa ou utilizando equipamento Genevac *in vacuo* e os procedimentos de manipulação foram realizados após remoção de sólidos residuais por filtração;
- (iii) as purificações por cromatografia "Flash" foram realizadas num equipamento Armen Glider Flash : Spot II Ultimate automatizado (Armen Instrument, Saint-Avè, França) utilizando cartuchos de sílica Si60 de fase normal Merck pré-empacotados (granulometria: 15-40 ou 40-63 µm) obtidos da Merck, Darmstad, Alemanha;
- (iv) realizou-se cromatografia preparativa num instrumento Waters (600/2700 ou 2525) equipado com um espetrómetro de massa ZMD ou ZQ ESCi e uma coluna de fase reversa Waters X-Terra ou Waters X-Bridge ou Waters SunFire (C-18, sílica de 5 micrões, 19 mm de diâmetro, 100 mm de comprimento, taxa de fluxo de 40 mL / minuto) utilizando misturas cada vez menos polares de água (contendo carbonato de amónio 0,2 %) e acetonitrilo como eluente;
- (v) os rendimentos, quando apresentados, não são necessariamente os máximos que podem ser obtidos;
- (vi) em geral, as estruturas dos produtos finais de Fórmula I foram confirmadas por espetroscopia de ressonância magnética nuclear (NMR); os valores dos desvios químicos de NMR foram medidos na escala delta [os espetros de ressonância magnética de protões foram determinados utilizando um instrumento Bruker Avance 500 (500 MHz)]; as

medidas foram efetuadas à temperatura ambiente, a menos que especificado em contrário; utilizaram-se as seguintes abreviaturas: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; dd, doublet of doublets; ddd, doublet of doublets of doublets; dt, doublet of triplets; bs, signal largo;

(vii) em geral, os produtos finais de Fórmula I também foram caracterizados por espetroscopia de massa após cromatografia líquida (LCMS); LCMS foi realizado utilizando um instrumento Waters Alliance HT (2790 & 2795) equipado com um espetrómetro de massa Waters ZQ ESCi ou ZMD ESCi e uma coluna X Bridge 5 μ m C-18 (2,1 x 50 mm) a uma taxa de fluxo de 2,4 mL/minuto, utilizando um sistema solvante de 95 % A + 5 % C até 95 % B + 5 % C ao longo de 4 minutos, em que A = água, B = metanol, C = metanol:água 1:1 (contendo carbonato de amónio 0,2 %);

(viii) os intermediários não foram, em geral, completamente caracterizados e a pureza foi avaliada por análise cromatográfica em camada fina, espetral de massa, de HPLC e/ou NMR;

(ix) determinaram-se espetros de difração de raios X em pó (utilizando um Instrumento Analítico Bruker D4) montando uma amostra do material cristalino numa montagem de pastilha de silício monocristalino (SSC) Bruker e espalhando a amostra numa camada fina com o auxílio de uma lâmina de microscópio. A amostra foi submetida a rotação a 30 revoluções por minuto (para melhorar a estatística da contagem) e foi irradiada com raios X gerados por um tubo de cobre de foco longo-fino operado a 40 kV e 40 mA com um comprimento de onda de 1,5418 Angströms. A fonte de raios X colimada passou numa fenda de divergência variável automática fixada em V20 e a radiação refletida foi dirigida para uma fenda antidifusora de 5,89 mm e uma fenda

de deteção de 9,55 mm. A amostra foi exposta durante 0,03 segundos por incremento de 2-teta de 0,00570 ° (modo de varrimento contínuo) ao longo do intervalo de 2-teta de 2 graus até 40 graus no modo teta-teta. O tempo de processamento foi 3 minutos e 36 segundos. O instrumento foi equipado com um Detetor sensível à posição (Lynxeye). O controlo e recolha de dados foram efetuados utilizando uma "Workstation" Dell Optiplex 686 NT 4.0 operando com "software" Diffrac+. Peritos na técnica da difração de raios X em pó compreenderão que a intensidade relativa dos picos pode ser afetada, por exemplo, por grãos de tamanho superior a 30 micrões e razões não unitárias das dimensões que podem afetar a análise de amostras. O perito também compreenderá que a posição das reflexões pode ser afetada pela altura precisa à qual a amostra é colocada no difratómetro e a calibração do zero do difratómetro. A planaridade da superfície da amostra também pode exercer um pequeno efeito. Assim, os dados apresentados de padrões de difração não devem ser considerados valores absolutos;

(x) Calorimetria Diferencial de Varrimento foi realizada utilizando um instrumento DSC Q1000 da TA Instruments. Tipicamente menos de 5 mg de material contidos num cadinho de alumínio padrão equipado com uma tampa foram aquecidos ao longo do intervalo de temperaturas de 25 °C até 300 °C, a uma taxa de aquecimento constante de 10 °C por minuto. Empregou-se um gás de purga utilizando azoto a uma taxa de fluxo de 50 mL por minuto, e

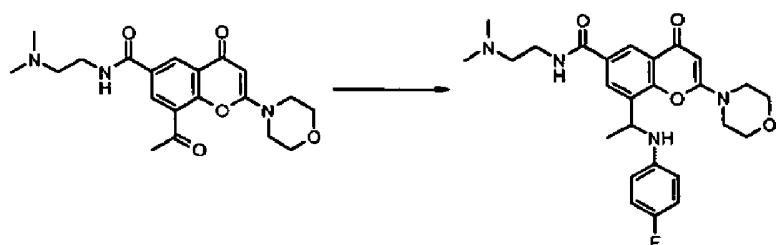
(xi) utilizaram-se as seguintes abreviaturas:

| | |
|-------------------|-----------------------|
| aq. | aquecimento constante |
| CDCl ₃ | clorofórmio deuterado |
| CHCl ₃ | clorofórmio |
| DCM | diclorometano |
| DEA | dietilamina |

| | |
|-------|---|
| DIPEA | N-etil-N-isopropilpropan-2-amina |
| DMF | <i>N,N</i> -dimetilformamida |
| DMSO | dimetilsulfóxido |
| DSC | Calorimetria Diferencial de Varrimento |
| DTAD | diazeno-1,2-dicarboxilato de (E)-di- <i>tert</i> -butilo |
| EDCI | cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3- etilcarbodi-imida |
| Éter | éter de dietilo |
| % ee | % de excesso enantiomérico |
| HOPO | n-óxido de 2-hidroxipiridina |
| IPA | álcool isopropílico |
| MeCN | acetonitrilo |
| MeOH | metanol |
| MTBE | éter de metil- <i>tert</i> -butilo |
| NMP | 1-metil-2-pirrolidona |
| sat. | saturado |
| sol. | solução |
| THF | tetra-hidrofurano |
| TEA | trietylamina |
| TBTU | tetrafluoroborato de 2-(1H-benzo[d][1,2,3] triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisourónio |
| TSTU | tetrafluoroborato de 2-(2,5-dioxopirrolidin-1- il)-1,1,3,3-tetrametilisourónio. |

Exemplo 1.00

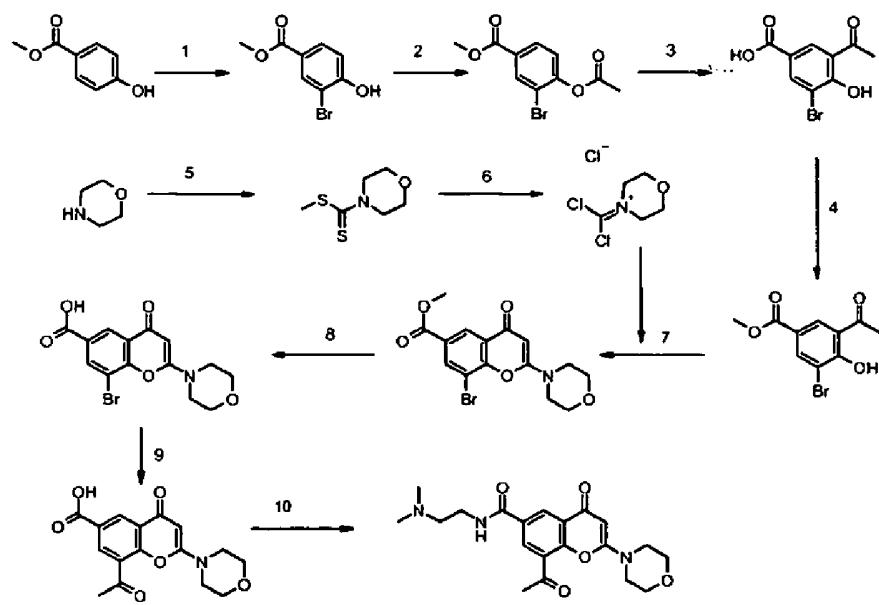
**N-(2-(dimetilamino)etil)-8-(1-(4-fluorofenilamino)etil)-2-
morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida**



Adicionou-se cloreto de titânio(IV) (0,129 mL, 0,13 mmol) a uma suspensão agitada de 8-acetil-N-(2-(dimetilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (100 mg, 0,26 mmol), 4-fluoroanilina (0,042 mL, 0,44 mmol) e trietilamina (0,108 mL, 0,77 mmol) em DCM (2 mL) sob azoto a 10 °C. A solução resultante foi agitada a 23 °C durante 2 dias. Adicionou-se uma solução saturada de carbonato de sódio e o sistema foi extraído com DCM. A fase orgânica foi lavada com água, salmoura, foi seca em sulfato de magnésio e concentrada, dando origem à imina em bruto. A imina foi diluída com DCM e MeOH e adicionaram-se ácido acético (0,030 mL, 0,52 mmol) e cianotri-hidroborato de sódio (32,4 mg, 0,52 mmol). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Adicionou-se uma solução de carbonato de sódio e o sistema foi extraído com DCM. A fase orgânica foi lavada com água, salmoura, foi seca em sulfato de magnésio e concentrada até à secura. O produto em bruto foi purificado por cromatografia "flash" em sílica gel, eluindo com metanol 5 % em DCM seguido de amoníaco metanólico 5 % (7 N) em DCM. O solvente foi evaporado até à secura e efetuou-se uma segunda purificação numa HPLC preparativa utilizando uma coluna de fase reversa Waters X-Terra (C-18, sílica de 5 micrões, 19 mm de diâmetro, 100 mm de comprimento, taxa de fluxo de 40 mL / minuto) e misturas cada vez menos polares de água (contendo carbonato de amônio 0,2 %) e acetonitrilo como eluente. As frações contendo o composto desejado foram evaporadas até à secura, obtendo-se um sólido branco que foi triturado em

MTBE e depois foi seco sob vácuo, dando origem a N-(2-(dimetilamino)etil)-8-(1-(4-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (73,0 mg, 58,6 %). Espetro de Massa: $M+H^+$ 483, Espetro de NMR: ($CDCl_3$) 1,60 (d, 3H), 2,25 (s, 6H), 2,50 (t, 2H), 3,45-3,58 (m, 6H), 3,79-3,89 (m, 4H), 4,02 (bs, 1H), 4,88-4,98 (m, 1 H), 5,56 (s, 1 H), 6,40 (dd, 2H), 6,81 (dd, 2H), 6,91 (bs, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,34 (d, 1H).

O composto 8-acetil-N-(2-(dimetilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida utilizado como material de partida foi preparado do modo seguinte:



Passo 1

A uma suspensão agitada de 4-hidroxibenzoato de metilo (180 g, 1183 mmol) em DCM (3 L) adicionou-se gota a gota bromo (64 mL, 1242 mmol) sob azoto e a 0 °C e a mistura reacional foi deixada com agitação à temperatura ambiente durante 36 horas. Depois adicionou-se uma solução de tiossulfato de sódio (500 mL de uma solução 10 %) mantendo a temperatura a

cerca de 15 °C, seguido de adição de MeOH (250 mL). A camada orgânica foi lavada com água, depois salmoura, foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada até à secura, dando origem a 3-bromo-4-hidroxibenzoato de metilo (290 g) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: [M-H]⁻ 229.

Passo 2

A uma suspensão agitada de 3-bromo-4-hidroxibenzoato de metilo (270 g, 1168 mmol) em DCM (1,5 L) adicionou-se piridina (150 mL). Depois adicionou-se cloreto de acetilo (87 mL, 1227 mmol) gota a gota à temperatura ambiente e sob azoto. A mistura foi deixada com agitação durante 2 horas à temperatura ambiente. Depois adicionou-se água (1 L), seguido de HCl 2 N até pH 1. A camada orgânica foi depois lavada com água, salmoura, foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e evaporada até à secura, dando origem a 4-acetoxi-3-bromobenzoato de metilo (300 g, 94 %) na forma de um pó branco. Espetro de NMR: (DMSO_d₆) 2,34 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 7,47 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,20 (d, 1H).

Passo 3

A 4-acetoxi-3-bromobenzoato de metilo (150 g, 549,3 mmol) adicionou-se tricloreto de alumínio (220 g, 1647,9 mmol) e a mistura foi aquecida a 140 °C na ausência de solvente durante 3 horas. Por arrefecimento para a temperatura ambiente, o sólido foi esmagado e cuidadosamente adicionado a água (1,5 L) com agitação. Depois adicionou-se HCl (250 mL de 12 N) e manteve-se a agitação durante 30 minutos. O sólido obtido foi recolhido por filtração, foi lavado com água (2 x 2L) e seco durante a noite, dando origem a ácido

3-acetil-5-bromo-4-hidroxibenzoico (120 g, 84 %) na forma de um pó amarelo. Espetro de Massa: $[M-H]^-$ 258.

Passo 4

A uma suspensão agitada de ácido 3-acetil-5-bromo-4-hidroxibenzoico (240 g, 926 mmol) em MeOH (2 L) adicionou-se gota a gota dicloreto sulfuroso (68 mL, 926,5 mmol) sob azoto e a mistura foi aquecida a 80 °C durante 3 horas. A mistura reacional foi arrefecida para a temperatura ambiente, foi concentrada, diluída com DCM. A camada orgânica foi lavada com salmoura, foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada, obtendo-se um composto em bruto que foi purificado em sílica, eluindo com 70 % de DCM em éter de petróleo. Os solventes foram evaporados até à secura, dando origem a 3-acetil-5-bromo-4-hidroxibenzoato de metilo (108 g, 42,7 %) na forma de um pó branco. Espetro de Massa: $[M-H]^-$ 229.

Passo 5

A uma solução agitada de morfolina (201 mL, 2295 mmol) em água (2 L) adicionou-se dissulfureto de carbono (0,138 L, 2295,67 mmol) sob azoto. Depois adicionou-se gota a gota hidróxido de sódio (96 g, 2410 mmol em solução em 1 L de água). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora, depois foi arrefecida para 5 °C com um banho de gelo e adicionou-se gota a gota sulfato de dimetilo (217 mL, 2295 mmol). A mistura foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente, o sólido obtido foi recolhido por filtração, foi lavado com água (2 x 1 L) e seco sob vácuo em pentóxido de fósforo a 50 °C, dando origem a morfolino-4-carboditioato de metilo (360 g, 88 %).

Espetro de NMR: (CDCl₃): 2,68 (s, 3H), 3,71-3,84 (m, 4H), 4,02 (bs, 2H), 4,30 (bs, 2H).

Passo 6

Fez-se borbulhar cloro gasoso (455 g, 6417 mmol) numa solução de morfolino-4-carboditioato de metilo (170 g, 959 mmol) em DCM (1,5 L) ao longo de um período de 2 horas, mantendo a temperatura a cerca de 10-15 °C. Depois de completada a adição de cloro, manteve-se a agitação durante mais 1,5 horas enquanto ocorreu uma precipitação. Depois fez-se passar azoto através da mistura durante 30 minutos. O sólido foi recolhido por filtração sob azoto, foi lavado com DCM e armazenado sob azoto no frigorífico. Deste modo obteve-se cloreto de 4-(diclorometileno)morfolin-4-íio (180 g, 92 %) na forma de um sólido branco higroscópico.

Passo 7

A uma solução agitada de 3-acetil-5-bromo-4-hidroxibenzoato de metilo (106 g, 388 mmol) em tolueno (1 L) adicionou-se gota a gota trifluoroborato de (dietiloxónio) (0,201 L, 1630 mmol), sob azoto. A solução resultante foi deixada com agitação durante a noite à temperatura ambiente, depois adicionou-se cloreto de 4-(diclorometileno)morfolin-4-íio (143 g, 698 mmol) e a mistura foi aquecida a 90 °C durante 12 horas. Por arrefecimento para a temperatura ambiente adicionou-se éter de dietilo (1,5 L) e o sólido foi recolhido por filtração. Este sólido foi depois suspenso em MeOH (1 L) e a mistura foi aquecida a 50 °C durante 2 horas.

Por arrefecimento para temperatura ambiente, o sólido foi recolhido por filtração, depois solubilizado em DCM (1 L) e lavado com água e uma solução saturada de bicarbonato de sódio. A camada orgânica foi seca em sulfato de magnésio, foi filtrada e evaporada até à secura, dando origem a 8-bromo-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (68,0 g, 47,6 %) na forma de um sólido quase branco. Espetro de Massa: $M+H^+$ 368. Este intermediário também pode ser preparado por uma via alternativa (ver abaixo).

Passo 8

Adicionou-se hidróxido de sódio (4,35 mL, 8,69 mmol) a uma suspensão agitada de 8-bromo-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (1,6 g, 4,35 mmol) dissolvido em MeOH (30 mL). A suspensão resultante foi agitada a 23 °C durante 16 horas. A mistura foi diluída com água e o pH foi ajustado para 3 com HCl 2 N. O precipitado foi recolhido por filtração, foi lavado com água e seco em pentóxido de fósforo durante a noite, dando origem a ácido 8-bromo-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (1,30 g, 84 %) na forma de um sólido bege. Espetro de Massa: $M+H^+$ 356

Passo 9

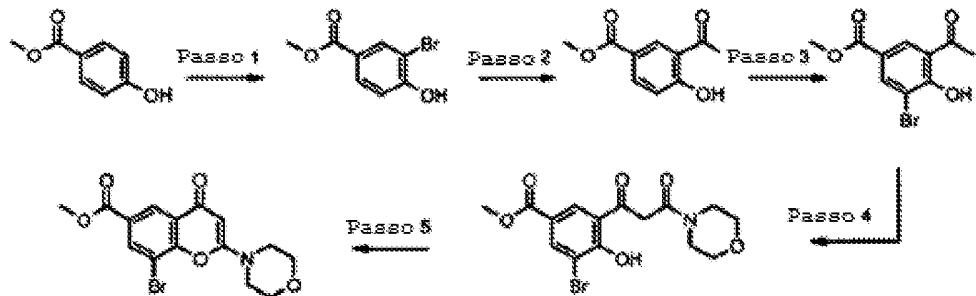
Adicionou-se cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II) (12,78 mg, 0,02 mmol) a uma mistura agitada de ácido 8-bromo-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (215 mg, 0,61 mmol) e tributil(1-etoxivinil)estanano (0,226 mL, 0,67 mmol) em 1,4-dioxano (5 mL) e a mistura foi purgada com azoto. A mistura resultante foi agitada a 100 °C durante 3 horas. Adicionou-se HCl 2 N (0,5 mL) e a mistura reacional foi agitada a 50 °C durante 25 minutos, depois foi deixada

arrefecer para a temperatura ambiente e foi concentrada sob vácuo. O produto foi diluído com éter de dietilo e pentano, obtendo-se um sólido que foi recolhido por filtração e lavado com éter/pentano, dando origem a ácido 8-acetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (200 mg, 104 %) na forma de um sólido bege. Espetro de Massa: $M+H^+$ 318.

Passo 10

A uma suspensão de ácido 8-acetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (470 mg, 1,48 mmol) em DCM (10 mL), à temperatura ambiente, adicionaram-se DIPEA (0,284 mL, 1,63 mmol) e TSTU (491 mg, 1,63 mmol). A mistura foi agitada durante 15 minutos, adicionou-se N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina (0,171 mL, 1,56 mmol) e manteve-se a agitação durante mais uma hora. A mistura foi adsorvida em sílica gel e purificada por cromatografia "flash" em sílica gel, eluindo com metanol 5 até 10 % em DCM, depois com amoniaco metanólico (7 N) 10 % em DCM. O solvente foi evaporado até à secura, dando origem a 8-acetil-N-(2-(dimetilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (352 mg, 61,3 %) na forma de um sólido bege. Espetro de Massa: $M+H^+$ 388.

Via alternativa para preparar 8-bromo-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo:



Passo 1

Adicionou-se gota a gota dibromo (0,185 L, 3614,92 mmol) a uma suspensão agitada de 4-hidroxibenzoato de metilo (500 g, 3286 mmol) em DCM (4 L) a 0 °C sob N₂. A mistura foi deixada com agitação durante 24 horas à TA sob N₂ (necessário armadilhar HBr). Depois adicionou-se uma solução de metabissulfito de sódio (62,5 g, 329 mmol) em 2 L de água, mantendo a temperatura a cerca de 15 °C, seguido de 500 mL de MeOH. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada até à secura, dando origem a 3-bromo-4-hidroxibenzoato de metilo (710 g, 94 %) na forma de um sólido branco. Espetro de NMR (CDCl₃): 3,89 (s, 3H), 5,95 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,19 (d, 1H).

Passo 2

A uma solução desgaseificada de 3-bromo-4-hidroxibenzoato de metilo (350 g, 1514,87 mmol) em etanol (3 L) adicionaram-se trietilamina (0,528 L, 3787,17 mmol), 1-(viniloxi)butano (0,588 L, 4544,60 mmol), 1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno (33,1 g, 60,6 mmol) e diacetoxipaládio (8,50 g, 37,9 mmol) sob azoto. A mistura foi aquecida a 70 °C durante a noite. A reação foi arrefecida, foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O sólido resultante foi solubilizado com DCM (2 L) e adicionou-se HCl 4 N (1,14 L, 4544 mmol) sob agitação. Manteve-se a agitação durante 2 horas, a fase orgânica foi separada, foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada, obtendo-se um sólido que foi agitado em éter de dietilo (5 L) durante 2 horas. O sólido foi filtrado e o filtrado foi concentrado até à secura, dando origem a 3-

acetil-4-hidroxibenzoato de metilo (240 g, 82 %) na forma de um pó bege. Espetro de massa: $[M-H]^-$ 193.

Passo 3

A uma solução agitada de 3-acetil-4-hidroxibenzoato de metilo (240 g, 1236 mmol) em DCM (2 L) adicionou-se piridina (0,400 L, 4944 mmol), seguido de adição gota a gota de dibromo (0,070 L, 1360 mmol) a 0 °C. A mistura reacional foi agitada à TA durante 2 horas, depois foi arrefecida para 5 °C e adicionou-se HCl 4 N (0,927 L, 3708 mmol) gota a gota. A fase orgânica foi separada, foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada, dando origem a um sólido castanho que foi agitado em éter/éter de petróleo (1:1, 1 L) durante 1 hora. O sólido foi recolhido por filtração e foi seco, dando origem a 3-acetil-5-bromo-4-hidroxibenzoato de metilo (270 g, 80 %) na forma de um pó bege.

Passo 4

A uma solução de bis(trimetilsilil)amida de lítio (1,41 L, 1406 mmol), a -65 °C sob azoto, adicionou-se gota a gota 3-acetil-5-bromo-4-hidroxibenzoato de metilo (120 g, 439 mmol) em THF (1,2 L). A solução foi deixada aquecer para 0 °C e foi mantida a esta temperatura durante 1 hora. A solução foi arrefecida para -65 °C e adicionou-se cloreto de morfolino-4-carbonilo (0,055 L, 483 mmol). A mistura foi agitada à TA durante 2 horas, depois foi arrefecida para -30 °C, adicionaram-se DCM (1,5 L) e água (1 L), seguido de adição gota a gota de HCl 6 N (500 mL), depois HCl 2 N (300 mL) até pH 7, a solução aquosa foi extraída com DCM (3X). Os extratos combinados foram secos em sulfato de magnésio e

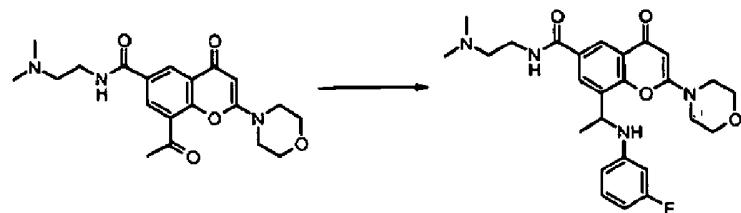
evaporados. O produto em bruto foi triturado em MTBE, obtendo-se 3-bromo-4-hidroxi-5-(3-morfolino-3-oxopropanoil)benzoato de metilo (153 g, 90 %) na forma de um sólido bege. Espetro de Massa: $M+H^+$ 388.

Passo 5

Adicionou-se anidrido trifluorometanossulfônico (0,755 L, 4487 mmol) a uma solução agitada de 3-bromo-4-hidroxi-5-(3-morfolino-3-oxopropanoil)benzoato de metilo (433 g, 1122 mmol, material reunido de vários lotes) dissolvido em 1,2-dicloroetano (1 L) à TA sob azoto (exotérmica). A solução resultante foi agitada a 50 °C durante a noite. A mistura foi parcialmente evaporada e o resíduo foi diluído com MeOH (1,6 L) a 0 °C (exotérmica) e foi agitado durante 1 hora à TA. O solvente foi evaporado de novo e o resíduo foi diluído em DCM, foi rapidamente arrefecido com uma solução aquosa saturada de carbonato de sódio e extraído com DCM. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, foram secas em sulfato de magnésio e concentradas, dando origem ao produto em bruto. O produto em bruto foi triturado em MTBE (2x), acetato de etilo (1x) e MTBE (1x). O sólido foi seco, dando origem a 8-bromo-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (208 g, 50 %) na forma de um sólido bege. Espetro de Massa: $M+H^+$ 370.

Exemplo 1.01

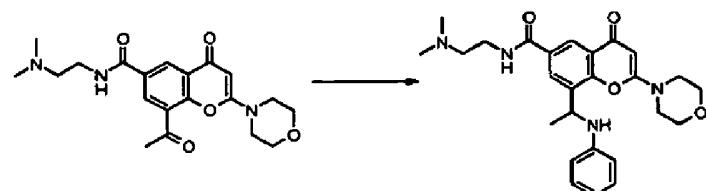
N-(2-(dimetilamino)etil)-8-(1-(3-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



N-(2-(Dimetilamino)etil)-8-(1-(3-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida foi preparado utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 1.00 (28,0 mg, 18,7 %). Espetro de Massa: $M+H^+$ 483. Espetro de NMR: ($CDCl_3$) 1,62 (d, 3H), 2,27 (s, 6H), 2,52 (t, 2H), 3,44-3,58 (m, 6H), 3,78-3,89 (m, 4H), 4,55 (bs, 1H), 4,92-5,02 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 6,14 (ddd, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,36 (ddd, 1H), 6,95 (bs, 1H), 7,03 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,35 (d, 1H).

Exemplo 1.02

N-(2-(dimetilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(fenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida

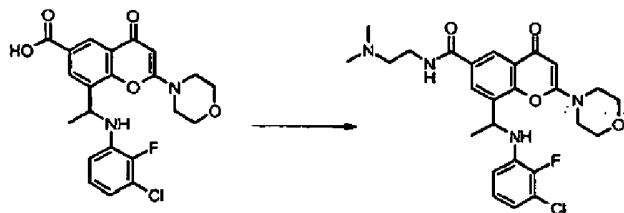


N-(2-(dimetilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(fenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida foi preparado

utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 1.00 (36,0 mg, 25 %). Espetro de Massa: $M+H^+$ 465. Espetro de NMR: ($CDCl_3$) 1,62 (d, 3H), 2,25 (s, 6H), 2,49 (t, 2H), 3,44-3,57 (m, 6H), 3,75-3,86 (m, 4H), 4,09 (d, 1H), 4,95-5,05 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 6,58 (d, 2H), 6,68 (t, 1H), 6,90 (bs, 1H), 7,11 (dd, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,34 (d, 1H).

Exemplo 2.00

8-(1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



Adicionou-se tetrafluoroborato de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisourónio (73,3 mg, 0,23 mmol) a uma solução agitada de ácido 8-(1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (85 mg, 0,19 mmol), 4-metilmorfolina (0,052 mL, 0,48 mmol) e N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina (0,025 mL, 0,23 mmol) dissolvida em NMP (1,2 mL) à temperatura ambiente. A solução resultante foi agitada durante 2 horas. A mistura reacional foi purificada por HPLC preparativa utilizando uma coluna de fase reversa Waters SunFire (C-18, sílica de 5 micrões, 19 mm de diâmetro, 100 mm de comprimento, taxa de fluxo de 40 mL / minuto) e misturas cada vez menos polares de água (contendo carbonato de amónio 0,2 %) e acetonitrilo como eluente. As frações contendo o composto desejado foram evaporadas, trituradas com éter de dietilo e

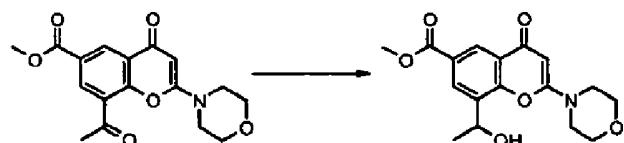
secas, dando origem a 8-(1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-N-(2-(dimetiloamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (59,2 mg, 60,2 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: $M+H^+$ 517. Espetro de NMR: (DMSO d_6) 1,57 (d, 3H), 2,15 (s, 6H), 2,37 (t, 2H), 3,26-3,34 (m parcialmente escondido por H_2O , 2H), 3,50-3,62 (m, 4H), 3,70-3,79 (m, 4H), 5,03-5,12 (m, 1H), 5,61 (s, 1 H), 6,34 (dd, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,64 (ddd, 1H), 6,82 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,61 (t, 1H).

O ácido 8-(1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico utilizado como material de partida foi preparado do modo seguinte:

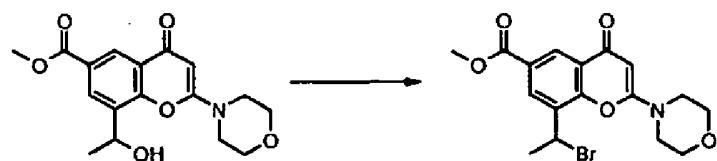


A uma suspensão agitada de 8-bromo-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (40 g, 108 mmol, como descrito no Exemplo 1.00) em dioxano (300 mL) adicionou-se tributil(1-etoxivinil)estanano (38,5 mL, 114 mmol) e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II) (3,05 g, 4,35 mmol). A mistura foi purgada com azoto e aquecida a 90 °C durante a noite. Adicionaram-se mais tributil(1-etoxivinil)estanano (20 mL) e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II) (1,5 g) e a mistura reacional aquecida durante mais 3 horas. A mistura foi arrefecida para a temperatura ambiente, adicionou-se HCl 2 N (81 mL, 163 mmol) e a suspensão escura foi aquecida a 45 °C durante 30 minutos. O dioxano foi evaporado sob vácuo, o resíduo foi dissolvido em DCM e adicionou-se uma solução saturada de bicarbonato de sódio até pH 4. A camada orgânica foi lavada com salmoura, foi seca em sulfato de

magnésio, filtrada e concentrada, obtendo-se um composto em bruto que foi triturado em éter de dietilo, foi filtrado e seco, dando origem a 8-acetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (25,0 g, 69,5 %) na forma de um sólido quase branco. Espetro de Massa: $M+H^+$ 332.

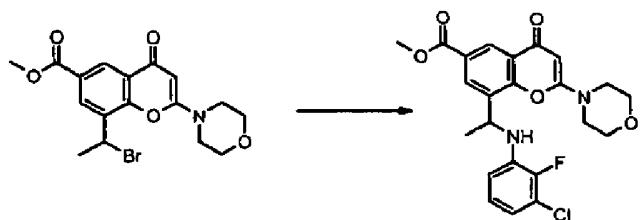


Adicionou-se tetra-hidroborato de sódio (82 mg, 2,16 mmol) a uma solução de 8-acetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (650 mg, 1,96 mmol) em metanol (20 mL) e DCM (10 mL) a -10 °C. Após 15 minutos de agitação a -10 °C, a mistura reacional foi rapidamente arrefecida com água (25 mL). Removeram-se os voláteis e a camada aquosa foi extraída duas vezes com DCM. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, foram secas em sulfato de magnésio e concentradas. O resíduo foi triturado com éter de dietilo e o sólido foi recolhido por filtração, dando origem a 8-(1-hidroxietil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (500 mg, 76 %) na forma de um sólido castanho, que foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional. Espetro de Massa: $M+H^+$ 334.

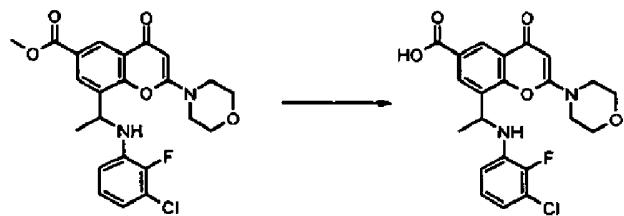


Adicionou-se tribromofosfina (1,65 mL, 1,65 mmol) a uma suspensão agitada de 8-(1-hidroxietil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (500 mg, 1,50 mmol) em DCM (10 mL) num banho de gelo sob azoto. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. A reação estava incompleta e adicionou-se mais

tribromofosfina (0,300 mL, 0,30 mmol) e a mistura reacional foi agitada durante mais 12 horas. O solvente foi evaporado, o resíduo foi suspenso em água e gelo e adicionou-se cuidadosamente uma solução de carbonato de sódio até pH 6. O precipitado foi recolhido por filtração, foi lavado com água e depois com éter de dietilo e foi seco, dando origem a 8-(1-bromoetil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (470 mg, 79 %) na forma de um sólido bege escuro. Espetro de Massa: $M+H^+$ 398.



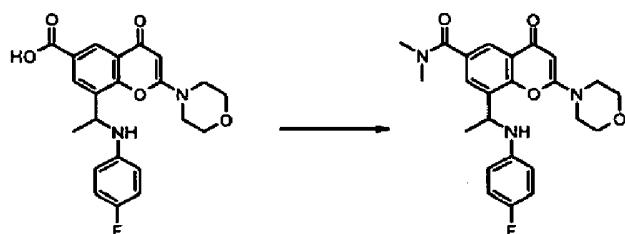
Adicionou-se 3-cloro-2-fluoroanilina (0,239 mL, 2,17 mmol) a uma suspensão agitada de 8-(1-bromoetil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (215 mg, 0,54 mmol) dissolvido em DCM (3 mL) à temperatura ambiente. A suspensão resultante foi agitada durante 16 horas, depois a temperatura foi aumentada para 50 °C durante 16 horas. O produto em bruto foi purificado por cromatografia "flash" em sílica gel, eluindo com metanol 5 % em DCM. O solvente foi evaporado até à secura, dando origem a 8-(1-(3-chloro-2-fluorofenylamino)ethyl)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (206 mg, 82 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: $M+H^+$ 461.



Adicionou-se hidróxido de sódio (0,217 mL, 0,43 mmol) a uma solução agitada de 8-(1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (200 mg, 0,43 mmol) dissolvido em MeOH (2 mL). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. Adicionou-se THF e a solução resultante foi agitada a 50 °C durante 8 horas. O pH foi ajustado para 3 com HCl 2 N, o solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi diluído com H₂O. O sólido foi recolhido por filtração, foi lavado com água e seco, dando origem a ácido 8-(1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (171 mg, 88 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: M+H⁺ 447.

Exemplo 2.01

8-(1-(4-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



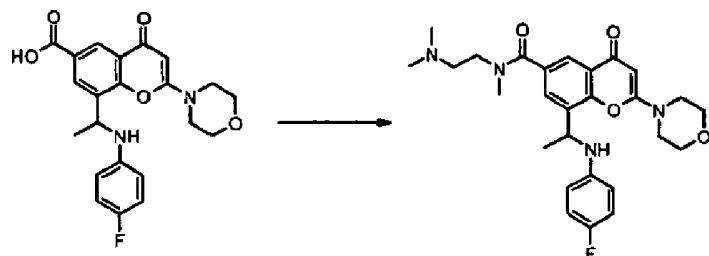
Ácido 8-(1-(4-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (82 mg, 0,20 mmol) reagiu com dimetilamina (0,119 mL, 0,24 mmol) utilizando um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 2.00, dando origem a 8-(1-(4-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (53 mg, 60,7 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: M+H⁺ 440.

Espetro de NMR: (DMSO_d₆) 1,50 (d, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 3,50-3,65 (m, 4H), 3,70-3,81 (m, 4H), 4,92-5,02 (m, 1 H), 5,60 (s, 1H), 6,27 (d, 1H), 6,46 (dd, 2H), 6,84 (dd, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,77 (d, 1H).

O ácido 8-(1-(4-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico utilizado como material de partida foi preparado utilizando um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 2.00. Espetro de Massa: M+H⁺ 413.

Exemplo 2.02

N-(2-(dimetilamino)etil)-8-(1-(4-fluorofenilamino)etil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida

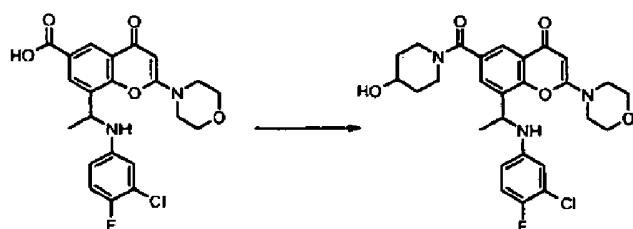


Ácido 8-(1-(4-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (80 mg, 0,19 mmol) reagiu com N1,N1,N2-trimetiletano-1,2-diamina (0,030 mL, 0,23 mmol) utilizando um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 2.00, dando origem a N-(2-(dimetilamino)etil)-8-(1-(4-fluorofenilamino)etil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (15,0 mg, 15,6 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: M+H⁺ 497. Espetro de NMR: (DMSO_d₆) 1,49 (d, 3H), 1,74 (bs, 3H), 2,01 (bs, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,66 (bs, 1,5H), 2,89 (bs, 2H), 3,05 (bs, 1,5H), 3,47 (bs, 1H), 3,50-3,64 (m, 4H), 3,71-3,79 (m, 4H), 4,93-

5,01 (m, 1H), 5,59 (s, 1H), 6,29 (bs, 1 H), 6,46 (dd, 2H), 6,84 (dd, 2H), 6,54 (d, 1H), 6,73 (d, 1H).

Exemplo 2.03

8-(1-(3-cloro-4-fluorofenilamino)etil)-6-(4-hidroxipiperidino-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona

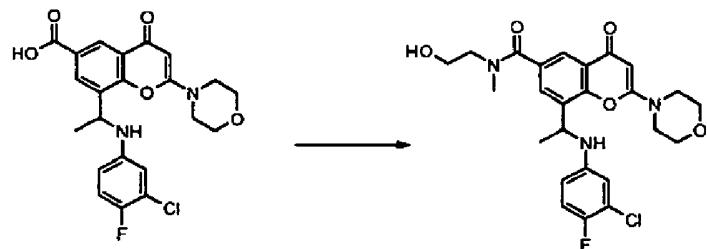


Ácido 8-(1-(3-cloro-4-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (125 mg, 0,28 mmol) reagiu com piperidin-4-ol (34,0 mg, 0,34 mmol) utilizando um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 2.00, dando origem a 8-(1-(3-cloro-4-fluorofenilamino)etil)-6-(4-hidroxipiperidino-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona (110 mg, 74,2 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: $M+H^+$ 530. Espetro de NMR: (DMSO d_6) a 323 °K: 1,24 (bs, 2H), 1,51 (d, 3H), 2,99 (bs, 2H), 3,30 (bs, 2H), 3,37 (bs, 2H), 3,49-3,63 (m, 4H), 3,63-3,72 (m, 1H), 3,72-3,82 (m, 4H), 4,62 (d, 1H), 4,92-5,02 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 6,36-6,46 (m, 2H), 6,59 (dd, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,76 (d, 1H).

O ácido 8-(1-(3-cloro-4-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico utilizado como material de partida foi preparado utilizando um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 2.00. Espetro de Massa: $M+H^+$ 447.

Exemplo 2.04

8-(1-(3-cloro-4-fluorofenilamino)etil)-N-(2-hidroxietil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



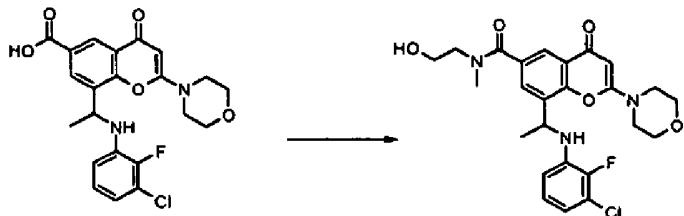
Ácido 8-(1-(3-cloro-4-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (78 mg, 0,17 mmol) reagiu com 2-(metilamino)etanol (0,017 mL, 0,21 mmol) utilizando um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 2.00, dando origem a 8-(1-(3-cloro-4-fluorofenilamino)etil)-N-(2-hidroxietil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (60,0 mg, 68,2 %) na forma de um sólido branco.

Espetro de Massa: $M+H^+$ 504. Espetro de NMR: (DMSO d_6) δ 323 $^{\circ}$ K: 1,51 (d, 3H), 2,82 (bs, 1,5H), 2,90 (bs, 1,5H), 3,42 (bs, 4H), 3,49-3,63 (m, 4H), 3,69-3,79 (m, 4H), 4,60 (bs, 1H), 4,92-5,01 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 6,37 (dd, 1H), 6,42 (ddd, 1 H), 6,61 (dd, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,80 (d, 1H).

O ácido 8-(1-(3-cloro-4-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico utilizado como material de partida foi preparado utilizando um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 2.0. Espetro de Massa: $M+H^+$ 447.

Exemplo 2.05

8-(1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-N-(2-hidroxietil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



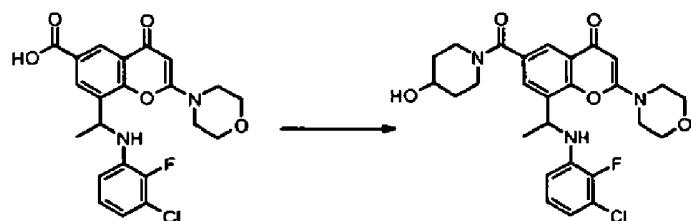
Ácido 8-(1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (130 mg, 0,29 mmol) reagiu com 2-(metilamino)etanol (0,028 mL, 0,35 mmol) utilizando um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 2.00, dando origem a 8-(1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-N-(2-hidroxietil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (65,0 mg, 44,3 %) na forma de um sólido branco.

Espetro de Massa: $M+H^+$ 504. Espetro de NMR: (DMSO- d_6) 1,57 (d, 3H), 2,76 (s, 1,5H), 2,94 (s, 1,5H), 3,07 (bs, 1H), 3,27 (bs, 1H), 3,45 (bs, 1H), 3,51-3,64 (m, 5H), 3,70-3,78 (m, 4H), 4,69 (bs, 0,5H), 4,78 (ns, 0,5H), 5,08 (bs, 1H), 5,60 (s, 1 H), 6,33-6,47 (bs, 2H), 6,65 (ddd, 1H), 6,83 (dd, 1H), 7,60 (bs, 0,5H), 7,61 (bs, 0,5H), 7,79 (bs, 0,5H), 7,81 (bs, 0,5H).

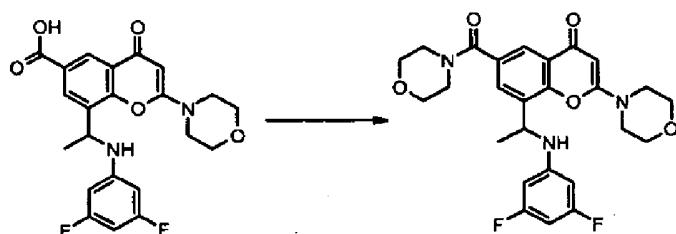
O ácido 8-(1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico utilizado como material de partida foi preparado utilizando um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 2.00. Espetro de Massa: $M+H^+$ 447.

Exemplo 2.06

8-(1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-6-(4-hidroxipiperidino-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona



Ácido 8-(1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (130 mg, 0,29 mmol) reagiu com piperidin-4-ol (35,3 mg, 0,35 mmol) utilizando um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 2.00, dando origem a 8-(1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-6-(4-hidroxipiperidino-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona (101 mg, 65,5 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: $M+H^+$ 530. Espetro de NMR: (DMSO d_6) a 323 °K: 1,24 (bs, 2H), 1,62 (d, 3H), 1,63 (bs, 2H), 2,99 (bs, 2H), 3,19 (bs parcialmente escondido por H₂O, 2H), 3,49-3,63 (m, 4H), 3,65-3,72 (m, 1H), 3,72-3,78 (m, 4H), 4,62 (d, 1H), 5,04-5,13 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,33 (dd, 1 H), 6,64 (ddd, 1H), 6,82 (ddd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,77 (d, 1H).

Exemplo 2.07**8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-6-(morfolino-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona**

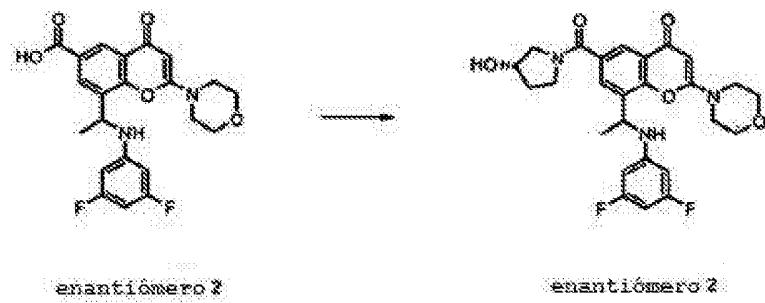
Adicionou-se TSTU (84 mg, 0,28 mmol), a 25 °C, a ácido 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (100 mg, 0,14 mmol) e DIPEA (0,049 mL, 0,28 mmol) dissolvida em DCM (1 mL). A solução resultante foi agitada a 25 °C durante 2 horas. Depois adicionou-se morfolina (0,037 mL, 0,42 mmol), a solução resultante foi agitada a 25 °C durante 30 minutos e depois foi concentrada. O produto em bruto foi diluído com 1 mL de DMA e foi purificado por HPLC preparativa utilizando uma coluna de fase reversa Waters X-Bridge (C-18, sílica de 5 micrones, 19 mm de diâmetro, 100 mm de comprimento, taxa de fluxo de 40 mL/minuto) e misturas cada vez menos polares de água (contendo carbonato de amónio 0,2 %) e acetonitrilo como eluente. As frações contendo o composto desejado foram evaporadas até à secura, trituradas em éter de dietilo e recolhidas por filtração, dando origem a 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-6-(morfolino-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona (63,0 mg, 90 %) na forma de um sólido amarelo. Espetro de Massa: $M+H^+$ 500. Espetro de NMR: (DMSO_d₆) 1,53 (d, 3H), 3,11 (bs, 2H), 3,37-3,71 (m, 10H), 3,71-3,80 (m, 4H), 4,98-5,07 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 6,15

(dd, 2H), 6,25 (ddd, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,82 (d, 1H).

O ácido 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico utilizado como material de partida foi preparado utilizando um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 2.00.

Exemplo 2.08

8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-6-((S)-3-hidroxi-pirrolidino-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona (enantiómero 2)



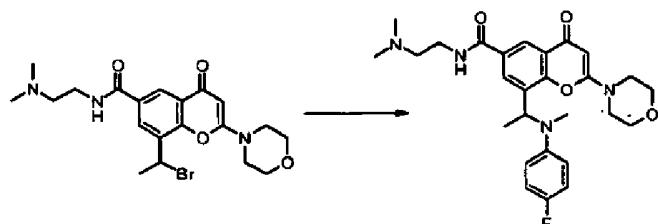
Adicionou-se EDCI (102 mg, 0,53 mmol), numa porção, a ácido 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (200 mg, 0,35 mmol, enantiómero 2 ($[\alpha]_{D20}^D -102^\circ$, descrito como material de partida no Exemplo 7.0a), (S)-pirrolidin-3-ol (0,043 mL, 0,53 mmol) e HOPO (47,1 mg, 0,42 mmol) dissolvido em DCM (2 mL) num frasco com tampa de rosca. A solução resultante foi agitada à TA durante 5 minutos, depois a 50 °C durante 30 minutos. adicionou-se mais EDCI (~50 mg) para completar a reação. A solução foi lavada com uma solução aquosa de ácido cítrico 10 %, água, salmoura e foi seca em sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado e o produto em bruto foi purificado

por cromatografia "flash" em sílica gel (40 g), eluindo com MeOH 0 até 10 % em DCM. O solvente foi evaporado até à secura, dando origem a 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-6-((S)-3-hidroxipirrolidino-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona (95 %) na forma de uma espuma quase branca.

Espetro de Massa: M+H⁺ 500. Espetro de NMR (CDC13): 1,60 (d, 3H), 1,89-2,11 (m, 1H), 2,54 (bs, 0,5H), 2,81 (bs, 0,5H), 3,29-3,43 (m, 2H), 3,51 (bs, 4H), 3,64-3,78 (m, 2H), 3,79-3,91 (m, 5H), 4,42 (bs, 0,5H), 4,54 (bs, 0,5H), 4,59 (bs, 0,5H), 4,70 (bs, 0,5H), 4,87-4,95 (m, 1H), 5,54 (bs, 1H), 5,89-6,01 (m, 2H), 6,09 (dd, 1H), 7,85 (s, 0,5H), 7,87 (s, 0,5H), 8,18 (bs, 0,5H), 8,25 (bs, 0,5H).

Exemplo 3.00

N-(2-(dimetilamino)etil)-8-(1-((4-fluorofenil)(metil)amino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



Uma solução de bromidrato de 8-(1-bromoetil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (85 mg, 0,16 mmol) e 4-fluoro-N-metilanilina (0,077 mL, 0,64 mmol) em NMP (1 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas, depois a 45 °C durante 1 hora. A mistura reacional foi deixada arrefecer para temperatura ambiente e foi purificada por HPLC preparativa utilizando uma coluna de fase reversa Waters X-Bridge (C-18, sílica de 5 micrones, 19 mm de diâmetro, 100 mm de comprimento, taxa de

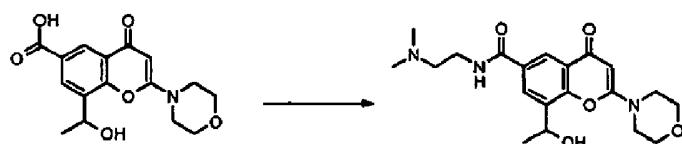
fluxo de 40 mL / minuto) e misturas cada vez menos polares de água (contendo carbonato de amónio 0,2 %) e acetonitrilo como eluente. As frações contendo o composto desejado foram evaporadas até à secura. O resíduo foi triturado em éter de dietilo, foi recolhido por filtração e seco, dando origem a N-(2-(dimetilamino)etil)-8-(1-((4-fluorofenil)(metil)amino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (42,0 mg, 53,1 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: M+H⁺ 497. Espetro de NMR: (CDCl₃) 1,66 (d, 3H), 2,33 (s, 6H), 2,33 (bs, 2H), 2,60 (bs, 2H), 2,61 (s, 3H), 3,09-3,24 (m, 4H), 3,44-3,57 (m, 4H), 3,57-3,66 (m, 2H), 5,36 (q, 1H), 5,48 (s, 1H), 6,75 (dd, 2H), 6,77 (dd, 2H), 7,14 (bs, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,44 (s, 1H).

O bromidrato de 8-(1-bromoetil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida utilizado como material de partida foi preparado do modo seguinte:

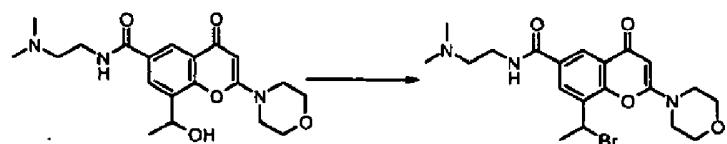


A uma suspensão de 8-acetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (193 mg, 0,41 mmol, como descrito no Exemplo 2.00) em metanol (2 mL) adicionou-se, a -15 °C, tetra-hidroborato de sódio (15,4 mg, 0,41 mmol). A suspensão resultante foi agitada a -15 °C durante 20 minutos. A mistura reacional foi rapidamente arrefecida com uma solução aquosa de NaOH 2 N (0,408 mL, 0,82 mmol) e foi deixada aquecer para temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se mais NaOH (0,408 mL, 0,82 mmol) e manteve-se a agitação durante mais 15 minutos. Adicionou-se HCl (0,917 mL, 1,83 mmol) para ajustar o pH para 2-3. O precipitado

resultante foi diluído com a cerca de 1 mL de água, foi recolhido por filtração, lavado com acetato de etilo, éter de dietilo e foi seco até peso constante, dando origem a ácido 8-(1-hidroxietil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (122 mg, 94 %) na forma de um sólido laranja que foi utilizado sem purificação adicional. Espetro de Massa: $M+H^+$ 320.



Adicionou-se em porções TSTU (104 mg, 0,34 mmol), a 25 °C, a ácido 8-(1-hidroxietil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (110 mg, 0,34 mmol) e DIPEA (0,066 mL, 0,38 mmol) suspenso em DCM (1 mL) sob azoto. A mistura resultante foi agitada a 25 °C durante 1,5 horas. Depois adicionou-se N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina (0,038 mL, 0,34 mmol) e a mistura foi agitada a 25 °C durante 30 minutos. A mistura foi derramada numa coluna de sílica gel e foi purificada por cromatografia "flash", eluindo com amoníaco metanólico 5 % (7 N) em DCM. O solvente foi evaporado até à secura, o resíduo foi triturado em éter de dietilo, foi recolhido por filtração e seco, dando origem a N-(2-(dimetilamino)ethyl)-8-(1-hidroxietil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (80 mg, 0,205 mmol, 59,6 %) na forma de um sólido quase branco. Espetro de Massa: $M+H^+$ 390.

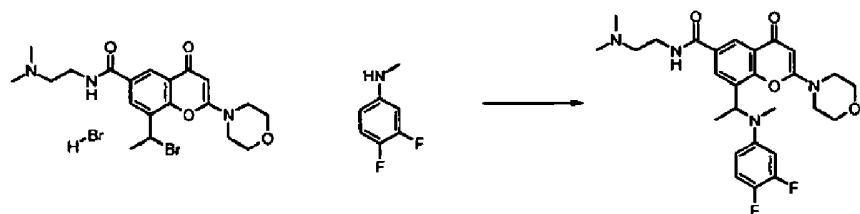


Adicionou-se gota a gota uma solução de tribromofosfina 1 M em DCM (0,154 mL, 0,15 mmol), a 25 °C, a N-(2-(dimetilamino) etil)-8-(1-hidroxietil)-2-morfolino-4-oxo-

4H-cromeno-6-carboxamida (60 mg, 0,15 mmol) suspenso em DCM (1 mL). Esta suspensão foi agitada a 25 °C durante 4 dias. O precipitado resultante foi recolhido por filtração, foi lavado com éter de dietilo e seco, dando origem a bromidrato de 8-(1-bromoetil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (98 mg, >100 %) na forma de um sólido branco, que foi utilizado sem purificação adicional. Espetro de Massa: $M+H^+$ 454.

Exemplo 3.01

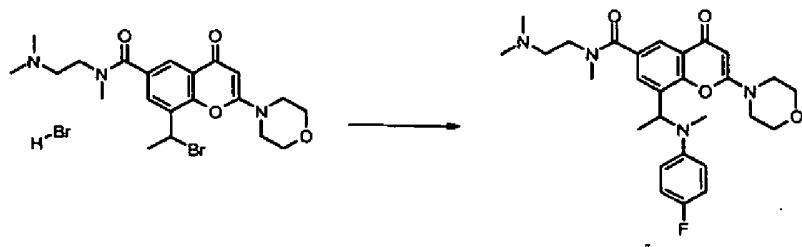
8-((1-((3,4-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



3,4-Difluoro-N-metilanilina (161 mg, 1,13 mmol) reagiu com bromidrato de 8-(1-bromoetil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (150 mg, 0,28 mmol) utilizando um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 3.00, dando origem a 8-((1-((3,4-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (66,0 mg, 45,6 %). Espetro de Massa: $M+H^+$ 515. Espetro de NMR: (DMSO_d₆) 1,56 (d, 3H), 2,18 (s, 6H), 2,41 (t, 2H), 2,63 (s, 3H), 3,21-3,28 (m, 2H), 3,34-3,41 (m parcialmente escondido por H₂O, 4H), 3,41-3,49 (m, 2H), 3,49-3,56 (m, 2H), 5,53 (q, 1H), 5,55 (s, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,87 (ddd, 1H), 7,24 (dd, 1 H), 8,09 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,74 (t, 1H).

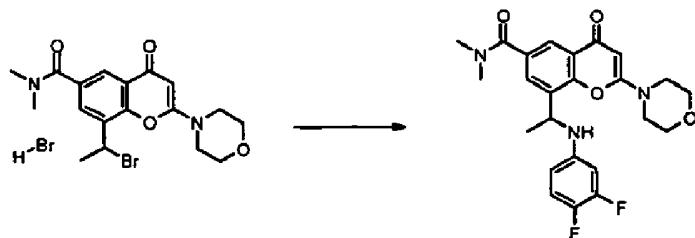
Exemplo 3.02

N-(2-(dimetilamino)etil)-8-(1-((4-fluorofenil)(metil)amino)etil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



4-Fluoro-N-metilanilina (82 mg, 0,66 mmol) reagiu com bromidrato de 8-(1-bromoetil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (90 mg, 0,16 mmol) utilizando um procedimento semelhante ao descrito no exemplo 3.00, dando origem a N-(2-(dimetilamino)etil)-8-(1-((4-fluorofenil)(metil)amino)etil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (39,0 mg, 46,4 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: $M+H^+$ 511. Espetro de NMR: ($DMSO_d_6$) a 323 °K: 1,55 (d, 3H), 2,04 (bs, 6H), 2,40 (bs, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 3,22-3,36 (m, 4H), 3,37 (bs, 2H), 3,44-3,58 (m, 4H), 5,45 (q, 1H), 5,50 (s, 1H), 6,82 (dd, 2H), 7,01 (dd, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,83 (d, 1H).

O bromidrato de 8-(1-bromoetil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida utilizado como material de partida foi preparado utilizando um procedimento semelhante ao descrito para o material de partida no Exemplo 3.00 com a exceção de se ter utilizado N1,N2-trimetiletano-1,2-diamina em vez de N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina.

Exemplo 3.03**8-(1-(3,4-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida**

3,4-Difluoroanilina (0,105 mL, 1,06 mmol) reagiu com bromidrato de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (130 mg, 0,27 mmol) utilizando um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 3.00, dando origem a 8-(1-(3,4-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (35,0 mg, 28,8 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: M+H⁺ 458. Espetro de NMR: (DMSO_d₆) 1,50 (d, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,50-3,63 (m, 4H), 3,71-3,79 (m, 4H), 4,92-5,01 (m, 1H), 5,60 (s, 1H), 6,25 (d, 1H), 6,46 (ddd, 1H), 6,54 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,78 (d, 1H).

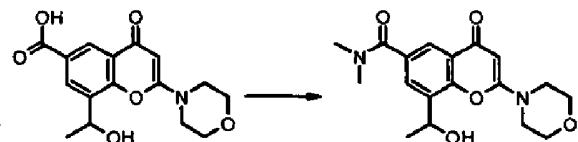
Um lote maior do composto racémico acima foi resolvido por HPLC preparativa quiral utilizando as condições seguintes:

| | |
|----------------------|----------------------------|
| Coluna | CelluCoat 250 x 50 10µm |
| Eluente | Heptano/EtOH/TEA 50/50/0,1 |
| Temperatura do Forno | Ambiente |
| Fluxo | 118 mL/minuto |

| | |
|---------------------|---------------------------|
| Comprimento de Onda | 300 nm |
| Conc. da Amostra | 50 mg/mL Heptano/EtOH 1/1 |
| Quantidade injetada | 600 mg |

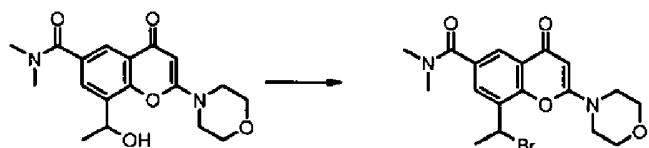
A quantidade de 2,19 g do composto racémico foi separada utilizando as condições acima, dando origem a: Enantiómero que eluiu em primeiro lugar 1100 mg (**Exemplo 3.03a**) $[\alpha]_{20}^D \approx +119^\circ$ (99,1 % ee) em MeCN. Enantiómero que eluiu em segundo lugar 1090 mg (**Exemplo 3.03b**) $[\alpha]_{20}^D \approx -120^\circ$ (99,3 % ee) em MeCN.

O bromidrato de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida utilizado como material de partida foi preparado do modo seguinte:



Adicionou-se em porções TSTU (108 mg, 0,36 mmol) a ácido 8-(1-hidroxietil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (115 mg, 0,36 mmol, como descrito no Exemplo 3.00) e DIPEA (0,069 mL, 0,40 mmol) suspenso em DCM (1 mL) a 25 °C sob azoto. A mistura resultante foi agitada a 25 °C durante 1,5 horas. Depois adicionou-se dimetilamina (0,180 mL, 0,36 mmol) e manteve-se a agitação durante mais 30 minutos. A mistura foi derramada numa coluna de sílica gel e foi purificada por cromatografia "flash", eluindo com amoniaco metanólico 5 % (7 N) em diclorometano. O solvente foi evaporado até à secura. O resíduo foi triturado em éter de dietilo, foi recolhido por filtração e seco, dando origem a 8-(1-hidroxietil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-

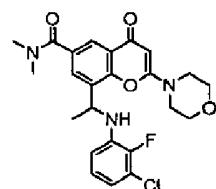
6-carboxamida (123 mg, 0,355 mmol, 99 %) na forma de um sólido quase branco. Espetro de Massa: $M+H^+$ 347.



Adicionou-se gota a gota uma solução de tribromofosfina 1 M em CH_2Cl_2 (0,346 mL, 0,35 mmol), a 25 °C, a 8-(1-hidroxiethyl)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (120 mg, 0,35 mmol) suspenso em DCM (1 mL). A suspensão resultante foi agitada a 25 °C durante 4 dias. A goma resultante foi triturada em éter, obtendo-se um precipitado que foi recolhido por filtração, foi lavado com éter e seco até peso constante, dando origem a bromidrato de 8-(1-bromoethyl)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (140 mg, 82 %) na forma de um sólido branco, que foi utilizado sem purificação adicional. Espetro de Massa: $M+H^+$ 409.

Exemplo 3.04

8-(1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)ethyl)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



3-Cloro-2-fluoroanilina (0,179 mL, 1,63 mmol) reagiu com bromidrato de 8-(1-bromoethyl)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (200 mg, 0,41 mmol, como descrito no Exemplo 3.03) utilizando um procedimento

semelhante ao descrito no Exemplo 3.00, dando origem a 8-(1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (121 mg, 62,6 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: $M+H^+$ 474. Espetro de NMR: (DMSO d_6) 1,58 (d, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,50-3,64 (m, 4H), 3,70-3,80 (m, 4H), 5,05-5,15 (m, 1H), 5,60 (m, 1H), 6,37 (dd, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,65 (ddd, 1H), 6,83 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,78 (d, 1H).

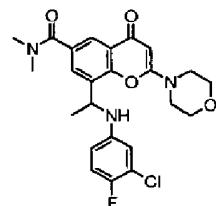
Um lote maior do composto racémico acima foi resolvido por HPLC preparativa quiral utilizando as condições seguintes:

| | |
|----------------------|-------------------------------------|
| Coluna | Chiralpak IC 21 x 250 mm, 5 μ m |
| Eluente | DCM/isopropanol 1:1 |
| Temperatura do Forno | Ambiente |
| Fluxo | 20 mL/minuto |
| Comprimento de Onda | 220 nm |
| Conc. da Amostra | 50 mg/mL em DCM/MeOH 1:1 |
| Injeção | 100 mg |

A quantidade de 1,8 g do composto racémico foi separada utilizando as condições acima, dando origem a: Enantiómero que eluiu em primeiro lugar 741 mg (Exemplo 3.04a) $[\alpha]_D^{20} \circ: +159^\circ$ ($>98\%$ ee) em MeCN. Enantiómero que eluiu em segundo lugar 622 mg (Exemplo 3.04b) $[\alpha]_D^{20} \circ: -159^\circ$ ($>98\%$ ee) em MeCN.

Exemplo 3.05

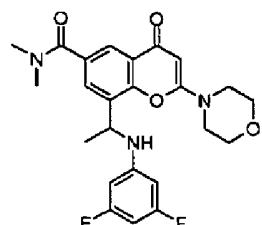
8-(1-(3-cloro-4-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



3-Cloro-4-fluoroanilina (238 mg, 1,63 mmol) reagiu com bromidrato de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (200 mg, 0,41 mmol, como descrito no Exemplo 3.03), dando origem a 8-(1-(3-cloro-4-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (122 mg, 63,1 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: $M+H^+$ 474. Espetro de NMR: (DMSOd₆) 1,51 (d, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,50-3,64 (m, 4H), 3,69-3,81 (m, 4H), 4,94-5,05 (m, 1H), 5,60 (m, 1H), 6,47 (ddd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,79 (d, 1H).

Exemplo 3.06

8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



A uma suspensão de bromidrato de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (3,63 g, 7,41 mmol, como descrito no Exemplo 3.03) em DMF (35 mL) sob azoto adicionou-se 3,5-difluoroanilina (3,82 g, 29,62 mmol). A solução amarela resultante foi agitada a 50 °C durante 5 horas. A mistura reacional foi concentrada até à secura, depois foi purificada por cromatografia "flash" em sílica gel, eluindo com metanol 1 até 7 % em DCM. O solvente foi evaporado até à secura, dando origem a 8-(1-(3,5-difluoro-fenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (2,32 g, 68,5 %) na forma de um sólido amarelo claro. Espetro de Massa: M+H⁺ 458. Espetro de NMR: (DMSO_d₆) 1,52 (d, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 3,50-3,64 (m, 4H), 3,70-3,79 (m, 4H), 4,97-5,05 (m, 1H), 5,60 (m, 1H), 6,15 (dd, 2H), 6,22 (tt, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,81 (d, 1H).

Este composto racémico foi resolvido por HPLC preparativa quirala utilizando as condições seguintes:

| | |
|------------------------|-------------------------------------|
| Instrumento | Gilson Prep (cabeças de 200 L) |
| Coluna | Merck 50 mm 20 µm Chiraldpak IC |
| Eluente | MeCN/MeOH/DEA 90/10/0,2 |
| Temperatura do Forno | Ambiente |
| Fluxo | 60 mL/minuto |
| Comprimento de Onda | 254 nm |
| Conc. da Amostra | 12 mg/mL em MeCN/MeOH/DEA 90/10/0,5 |
| Volume de injeção | 30 mL |
| Tempo de Processamento | 50 minutos |

Enantiómero que eluiu em primeiro lugar (t.r.: 10,8 minutos) 0,820 g (**Exemplo 3.06a**) $[\alpha]^D_{20} = + 121,8^\circ$ em EtOH.

Enantiómero que eluiu em segundo lugar (t.r.: 15,4 minutos) 0,923 g (**Exemplo 3.06b**) $[\alpha]^D_{20} = - 122,6^\circ$ em EtOH.

Os tempos de retenção (t.r.) provêm de separação pós-quiral por HPLC analítica (1 mL/minuto, 20 μm Chiraldpak AD MeCN/MeOH/DEA 90/10/0,5).

O Enantiómero que eluiu em segundo lugar (Exemplo 3.06b) foi cristalizado em etanol, antes de secagem sob condições ambientes, dando origem ao material na Forma A. Determinou-se que esta forma é cristalina por XRPD (ver Figura A) e tinha os seguintes picos característicos de Difração de Raios X em Pó:

| Ângulo 2-Teta (2θ) | Intensidade % |
|-----------------------------|---------------|
| 7,9 | 100,0 |
| 16,7 | 9,2 |
| 20,3 | 8,0 |
| 19,3 | 7,7 |
| 13,2 | 7,3 |
| 7,2 | 6,8 |
| 19,5 | 6,4 |
| 17,9 | 5,8 |
| 23,0 | 5,8 |
| 5,0 | 5,5 |

Também foi realizada análise de DSC da Forma A (Figura B) e exibiu um evento inicial com um começo a 125,8 °C e um pico a 129,2 °C, seguido de um evento exotérmico antes de fusão com um começo a 223,8 °C e um pico a 226,7 °C.

O material da Forma B foi produzido fazendo em pasta material da Forma A em acetonitrilo, acetato de etilo ou metanol. Com cada dos solventes determinados colocaram-se num frasco aproximadamente 20 mg do material original, com uma barra de agitação magnética, e adicionaram-se aproximadamente 2 mL de solvente, o frasco foi depois selado fortemente com uma tampa e foi deixado com agitação numa placa de agitação magnética. Após 3 dias, a amostra foi removida da placa, retirou-se a tampa e deixou-se a pasta secar sob condições ambientes antes de ser analisada por XRPD e DSC. Determinou-se que esta forma (Forma B) é cristalina por XRPD (Figura C) e verificou-se ser diferente da Forma A. Esta forma tinha os seguintes picos característicos de Difração de Raios X em Pó:

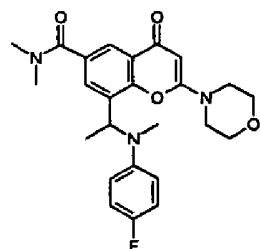
| Ângulo 2-Teta (2θ) | Intensidade % |
|---------------------------|----------------------|
| 20,7 | 100 |
| 13,8 | 54,7 |
| 21,5 | 50,8 |
| 19,6 | 36,6 |
| 12,8 | 35,7 |
| 15,4 | 24,9 |
| 10,7 | 20,5 |
| 8,5 | 19,7 |

| Ângulo 2-Teta (2θ) | Intensidade % |
|--------------------|---------------|
| 22,4 | 18,9 |

A análise de DSC (Figura D) revelou que o material da Forma B tinha um ponto de fusão de 225,8 °C (início).

Exemplo 3.07

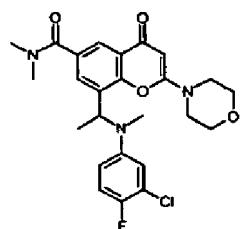
8-((1-((4-fluorofenil)(metil)amino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



4-Fluoro-N-metilanilina (204 mg, 1,63 mmol) reagiu com bromidrato de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (200 mg, 0,41 mmol, como descrito no Exemplo 3.03), utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 3.00, dando origem a 8-((1-((4-fluorofenil)(metil)amino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (96 mg, 51,9 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: $M+H^+$ 454. Espetro de NMR: (DMSO- d_6) 1,55 (d, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,20-3,27 (m, 2H), 3,27-3,33 (m parcialmente escondido por H_2O , 2H), 3,42-3,48 (ms, 2H), 3,48-3,56 (m, 2H), 5,48 (q, 1H), 5,54 (s, 1H), 6,83 (dd, 2H), 7,04 (dd, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,86 (d, 1H).

Exemplo 3.08

8-((1-((3-cloro-4-fluorofenil)(metil)amino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



3-Cloro-4-fluoro-N-metilanilina (260 mg, 1,63 mmol) reagiu com bromidrato de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (200 mg, 0,41 mmol, como descrito no Exemplo 3.03), utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 3.00, dando origem a 8-((1-((3-cloro-4-fluorofenil)(metil)amino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (107 mg, 53,7 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: $M+H^+$ 488. Espetro de NMR: (DMSO- d_6) 1,55 (d, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,20-3,29 (m, 2H), 3,30-3,37 (m parcialmente escondido por H_2O , 2H), 3,42-3,49 (ms, 2H), 3,49-3,57 (m, 2H), 5,54 (s, 1 H), 5,55 (q, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,87 (d, 1H).

Exemplos 3.09-3.13

Para a preparação dos compostos dos Exemplos 3.09 até 3.13 (apresentados na Tabela I), a anilina apropriada (1,20 mmol) e bromidrato de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (0,123 g, 0,3 mmol) foram suspensos em NMP (1,0 mL) e selados num tubo. A

reação foi purgada com árgon e aquecida a 75 °C ao longo de um período de 15 horas. A mistura reacional foi purificada por HPLC preparativa utilizando uma coluna de fase reversa Waters X-Bridge (C-18, sílica de 5 mícrones, 19 mm de diâmetro, 100 mm de comprimento, taxa de fluxo de 40 mL / minuto) e misturas cada vez menos polares de água (contendo carbonato de amónio 0,2 %) e acetonitrilo como eluente. As frações contendo o composto desejado foram evaporadas até à secura.

Tabela I

| Ex. | Estrutura | Nome do Reagente | Produto | Massa do Produto (g) | Rendimento (%) | (MH ⁺) |
|------|-----------|------------------------|--|----------------------|----------------|--------------------|
| 3.09 | | 3-cloroanilina | 8-(1-(3-clorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida | 0,068 | 49,7 | 456 |
| 3.10 | | difluoroanilina | 8-(1-(2,3-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida | 0,059 | 43,0 | 458 |
| 3.11 | | 3,4,5-trifluoroanilina | N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(3,4,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida | 0,074 | 51,9 | 476 |
| 3.12 | | 3-fluoroanilina | 8-(1-(3-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida | 0,094 | 71,3 | 440 |

| Ex. | Estrutura | Nome do Reagente | Produto | Massa do Produto (g) | Rendimento (%) | Rendimento (MH ⁺) |
|------|-----------|-------------------------|---|----------------------|----------------|-------------------------------|
| 3.13 | | 2,3,5-trifluorofanilina | N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)ethyl)-4H-cromeno-6-carboxamida | 0,049 | 74 | 476 |

Notas Dados de caracterização adicional dos produtos são apresentados abaixo.

Exemplo 3.09:

Espetro de NMR: (CDCl₃) 1,62 (d, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,42-3,55 (m, 4H), 3,76-3,77 (m, 4H), 4,14 (d, 1H), 4,90-5,00 (m, 1H), 5,54 (s, 1H), 6,34 (dd, 1H), 6,45 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,12 (d, 1H).

Exemplo 3.10:

Espetro de NMR: (CDCl₃) 1,67 (d, 3H), 2,86 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,44-3,57 (m, 4H), 3,79-3,88 (m, 4H), 4,38 (bs, 1H), 4,94-5,02 (m, 1H), 5,55 (s, 1H), 6,08 (dd, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,74 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,12 (d, 1H).

Exemplo 3.11:

Espetro de NMR: (CDCl₃) 1,56 (d, 3H), 2,91 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,45-3,59 (m, 4H), 3,78-3,92 (m, 4H), 4,39 (d,

1H), 4,77-4,88 (m, 1H), 5,55 (s, 1H), 6,01 (dd, 2H), 7,70 (d, 1H), 8,12 (d, 1H).

Exemplo 3.12:

Espetro de NMR: (CDCl₃) 1,60 (d, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,45-3,55 (m, 4H), 3,76-3,87 (m, 4H), 4,22 (d, 1H), 4,89-4,99 (m, 1H), 5,55 (s, 1H), 6,13 (ddd, 1H), 6,26 (dd, 1H), 6,36 (ddd, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,11 (d, 1H).

Exemplo 3.13:

Espetro de NMR: (CDCl₃): 1,67 (d, 3H), 2,92 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,46-3,58 (m, 4H), 3,81-3,90 (m, 4H), 4,53 (bs, 1H), 4,88-4,96 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,80-5,88 (m, 1H), 6,17-6,27 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,13 (d, 1H).

Preparou-se um lote maior deste composto e separaram-se os enantiómeros do modo seguinte:

| | |
|------------------------|---------------------------------------|
| Instrumento | Kronlab |
| Coluna | Amicon 100 mm Chiralpak IC 20 μ m |
| Eluente | DCM/EtOH/HOAc/TEA 50/50/0,2/0,1 |
| Temperatura do Forno | Ambiente |
| Fluxo | 350 mL/minuto |
| Comprimento de Onda | 254 nm |
| Conc. da Amostra | 4,0 g/100 mL em DCM/EtOH 50/50 |
| Volume de injeção | 50 mL |
| Tempo de Processamento | 20 minutos |

A quantidade de 4,2 g do composto do Exemplo 3.13 foi cromatografada em 2 injeções utilizando as condições acima. Cada enantiómero foi dissolvido em MeOH e adicionado a uma coluna SCX. A coluna foi enxaguada com MeOH, depois o produto eluiu com amoníaco 7 M em MeOH. Os solventes foram evaporados, originando um vidro que foi feito em pasta com MTBE (75 mL) durante 48 horas até a totalidade se ter transformado num sólido em pó branco. Este foi recolhido por filtração, foi lavado com MTBE e seco sob vácuo a 50 °C.

Enantiómero que eluiu em primeiro lugar: 2,0 g isolados $[\alpha]_D^{20} \circ: +50^\circ$ em DCM (enantiómero 1) **Exemplo 3.13a.**

Enantiómero que eluiu em segundo lugar: 1,9 g isolados $[\alpha]_D^{20} \circ: -50^\circ$ em DCM (enantiómero 2) **Exemplo 3.13b.**

O Enantiómero que eluiu em segundo lugar (Exemplo 3.13b) foi cristalizado em DCM, antes de secagem sob condições ambientes, dando origem ao material na Forma A. Determinou-se que esta forma é cristalina por XRPD (ver Figura E) e tinha os seguintes picos característicos de Difração de Raios X em Pó:

| Ângulo 2-Teta (2θ) | Intensidade % |
|--------------------|---------------|
| 20,0 | 100,0 |
| 18,0 | 80,2 |
| 14,0 | 62,0 |
| 19,4 | 51,8 |
| 23,2 | 29,7 |

| Ângulo 2-Teta (2θ) | Intensidade % |
|---------------------------|----------------------|
| 23,8 | 29,4 |
| 10,8 | 28,4 |
| 19,1 | 28,2 |
| 11,2 | 24,4 |
| 27,8 | 21,8 |

Também foi realizada análise de DSC da Forma A (Figura F) e revelou que este material tinha um ponto de fusão de 156,0 °C (início).

O material da Forma B foi produzido fazendo em pasta material da Forma A numa mistura água/metanol. Colocaram-se num frasco aproximadamente 20 mg do material original, com uma barra de agitação magnética, e adicionaram-se aproximadamente 100 μL de metanol e 2 mL de água, o frasco foi depois selado fortemente com uma tampa e foi deixado com agitação numa placa de agitação magnética. Após 3 dias, a amostra foi removida da placa, retirou-se a tampa e deixou-se a pasta secar sob condições ambientes antes de ser analisada por XRPD e DSC. Determinou-se que esta forma (Forma B) é cristalina por XRPD (Figura G) e verificou-se ser diferente da Forma A. A forma tinha os seguintes picos característicos de Difração de Raios X em Pó:

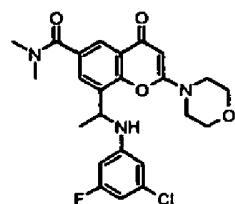
| Ângulo 2-Teta (2θ) | Intensidade % |
|---------------------------|----------------------|
| 6,2 | 100,0 |
| 7,0 | 20,4 |
| 10,3 | 10,0 |

| Ângulo 2-Teta (2θ) | Intensidade % |
|--------------------|---------------|
| 22,4 | 8,3 |
| 15,9 | 7,7 |
| 20,4 | 7,5 |
| 27,2 | 6,9 |
| 12,4 | 6,6 |
| 18,7 | 6,3 |
| 12,8 | 6,3 |

Este material exibiu um início de dessolvatação a 98,6 °C (início) (ver Figura H) e a análise termogravimétrica revelou que o material sofre uma perda de massa consistente com um solvato de metanol 1:1 (Figura 1).

Exemplo 3.14

8-(1-(3-cloro-5-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida

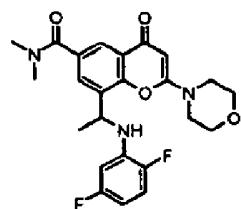


3-Cloro-5-fluoroanilina (0,074 mL, 0,73 mmol) reagiu com bromidrato de 8-(1-bromoethyl)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (0,09 g, 0,18 mmol) utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 3.03, dando origem a 8-(1-(3-cloro-5-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (0,065

g, 75 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: M+H⁺ 474. Espetro de NMR (CDCl₃): 1,61 (d, 3H), 2,90 (bs, 3H), 3,09 (bs, 3H), 3,46-3,55 (m, 4H), 3,80-3,88 (m, 4H), 4,35 (d, 1H), 4,88-4,96 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 6,03 (ddd, 1H), 6,27 (dd, 1H), 6,39 (ddd, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,12 (d, 1H).

Exemplo 3.15

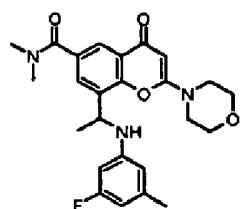
8-(1-(2,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



2,5-Difluoroanilina (0,074 mL, 0,73 mmol) reagiu com bromidrato de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (0,09 g, 0,18 mmol) utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 3.03, dando origem a 8-(1-(2,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (0,055 g, 66 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: M+H⁺ 458. Espetro de NMR (DMSO-d₆): 1,57 (d, 3H), 2,72 (bs, 3H), 2,94 (bs, 3H), 3,51-3,64 (m, 4H), 3,71-3,78 (m, 4H), 5,02-5,11 (m, 1 H), 5,61 (s, 1 H), 6,19-1,33 (m, 2H), 6,43 (d, 1 H), 7,01-7,09 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,79 (d, 1H).

Exemplo 3.16

8-(1-(3-fluoro-5-metilfenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida

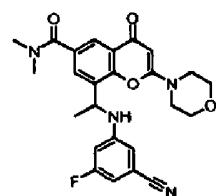


3-Fluoro-5-metilanilina (0,091 mL, 0,82 mmol) reagiu com bromidrato de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (0,1 g, 0,20 mmol) utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 3.03, dando origem a 8-(1-(3-fluoro-5-metilfenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (0,053 g, 57 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: M+H⁺ 454.

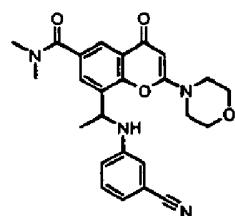
Espetro de NMR (CDCl₃): 1,60 (d, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,87 (bs, 3H), 3,07 (bs, 3H), 3,45-3,54 (m, 4H), 3,79-3,85 (m, 4H), 4,11 (d, 1H), 4,90-4,97 (m, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,92 (ddd, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,20 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,12 (d, 1H).

Exemplo 3.17

8-(1-(3-ciano-5-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



3-Amino-5-fluorobenzonitrilo (0,111 g, 0,82 mmol) reagiu com bromidrato de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (0,1 g, 0,20 mmol) utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 3.03, dando origem a 8-(1-(3-ciano-5-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (0,052 g, 55 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: $M+H^+$ 465. Espetro de NMR ($CDCl_3$): 1,62 (d, 3H), 2,92 (bs, 3H), 3,08 (bs, 3H), 3,45-3,58 (m, 4H), 3,82-3,91 (m, 4H), 4,61 (d, 1H), 4,88-4,97 (m, 1H), 5,57 (s, 1H), 6,36 (ddd, 1H), 6,49 (dd, 1H), 6,65 (ddd, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,14 (d, 1H).

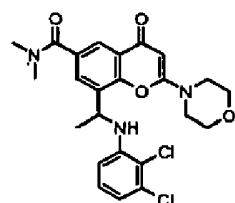
Exemplo 3.18**8-(1-(3-cianofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida**

3-Aminobenzonitrilo (96 mg, 0,82 mmol) reagiu com bromidrato de 8-(-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (0,1 g, 0,20 mmol) utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 3.03, dando origem a 8-(1-(3-cianofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (44 mg, 48 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: $M+H^+$ 447.

Espetro de NMR ($CDCl_3$): 1,63 (d, 3H), 2,88 (bs, 3H), 3,07 (bs, 3H), 3,45-3,58 (m, 4H), 3,81-3,88 (m, 4H), 4,35 (d, 1H), 4,91-4,99 (m, 1H), 5,57 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,71 (d, 1 H), 8,13 (d, 1H).

Exemplo 3.19

8-(1-(2,3-diclorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida

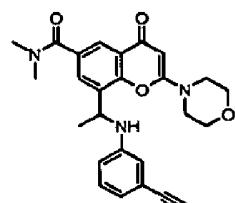


2,3-Dicloroanilina (0,097 mL, 0,82 mmol) reagiu com bromidrato de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (0,1 g, 0,20 mmol) utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 3.03, dando origem a 8-(1-(2,3-diclorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (51 mg, 51 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: $M+H^+$ 490.

Espetro de NMR ($CDCl_3$): 1,69 (d, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,47-3,56 (m, 4H), 3,79-3,88 (m, 4H), 4,86 (d, 1H), 4,93-5,02 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 6,19 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,66 (d, 1H), 8,12 (d, 1H).

Exemplo 3.20

8-(1-(3-eticinilfenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida

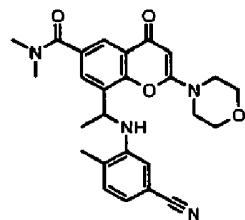


3-Etinilanilina (0,083 mL, 0,73 mmol) reagiu com bromidrato de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (0,09 g, 0,18 mmol) utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 3.03, dando origem a 8-(1-(3-etinilfenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (52 mg, 64 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: $M+H^+$ 446.

Espetro de NMR (DMSO_d6): 1,52 (d, 3H), 2,68 (bs, 3H), 2,93 (bs, 3H), 3,50-3,64 (m, 4H), 3,69-3,79 (m, 4H), 3,99 (s, 1H), 4,98-5,06 (m, 1H), 5,60 (s, 1H), 6,46-6,54 (m, 2H), 6,57-6,63 (m, 2H), 7,00 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,78 (d, 1H).

Exemplo 3.21

8-(1-(5-ciano-2-metilfenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida

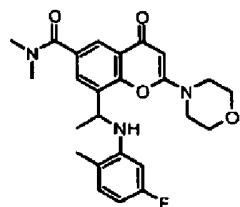


3-Amino-4-metilbenzonitrilo (108 mg, 0,82 mmol) reagiu com bromidrato de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (100 mg, 0,20 mmol) utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 3.03, dando origem a 8-(1-(5-ciano-2-metilfenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (50 mg, 53 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: $M+H^+$ 461.

Espetro de NMR (DMSOD6): 1,62 (d, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,69 (bs, 3H), 2,93 (bs, 3H), 3,51-3,64 (m, 4H), 3,70-3,80 (m, 4H), 5,00-5,08 (m, 1H), 5,56 (d, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,96 (dd, 1H), 6,24 (ddd, 1H), 6,96 (dd, 1H), 7,58 (d, 1 H), 7,79 (d, 1H).

Exemplo 3.22

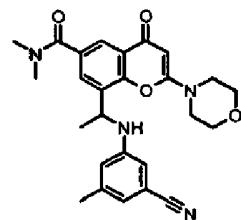
8-(1-(5-fluoro-2-metilfenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



5-Fluoro-2-metilanilina (102 mg, 0,82 mmol) reagiu com bromidrato de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (100 mg, 0,20 mmol) utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 3.03, dando origem a 8-(1-(5-fluoro-2-metilfenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (56 mg, 61 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: $M+H^+$ 454. Espetro de NMR (DMSOD6): 1,60 (d, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,69 (bs, 3H), 2,93 (bs, 3H), 3,53-3,65 (m, 4H), 3,72-3,80 (m, 4H), 5,08-5,18 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,73 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,80 (d, 1H).

Exemplo 3.23

8-(1-(3-ciano-5-metilfenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida

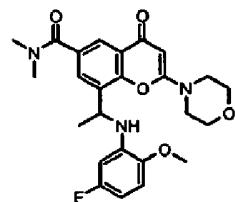


3-Amino-5-metilbenzonitrilo (108 mg, 0,82 mmol) reagiu com bromidrato de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (100 mg, 0,20 mmol) utilizando um procedimento análogo semelhante ao descrito no Exemplo 3.03, dando origem a 8-(1-(3-ciano-5-metilfenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (45 mg, 48 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: $M+H^+$ 461.

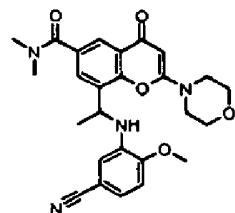
Espetro de NMR (DMSO_d6): 1,53 (d, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,71 (bs, 3H), 2,94 (bs, 3H), 3,51-3,64 (m, 4H), 3,69-3,80 (m, 4H), 5,00-5,10 (m, 1 H), 5,61 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,79 (d, 1H).

Exemplo 3.24

8-(1-(5-fluoro-2-metoxifenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



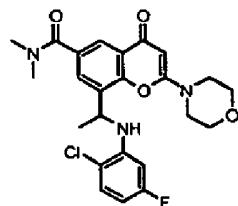
5-Fluoro-2-metoxianilina (115 mg, 0,82 mmol) reagiu com bromidrato de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (100 mg, 0,20 mmol) utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 3.03, dando origem a 8-(1-(5-fluoro-2-metoxifenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (54 mg, 56 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: $M+H^+$ 470. Espetro de NMR (DMSO_d6): 1,58 (d, 3H), 2,71 (bs, 3H), 2,94 (bs, 3H), 3,51-3,64 (m, 4H), 3,70-3,78 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 4,97-5,06 (m, 1 H), 5,61 (s, 1H), 6,60 (s, 1 H), 6,67 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,79 (d, 1H).

Exemplo 3.25**8-(1-(5-ciano-2-metoxifenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida**

3-amino-4-metoxibenzonitrilo (121 mg, 0,82 mmol) reagiu com bromidrato de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (100 mg, 0,20 mmol) utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 3.03, dando origem a 8-(1-(5-ciano-2-metoxifenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (50 mg, 51 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: $M+H^+$ 477. Espetro de NMR (DMSO_d6): 1,60 (d, 3H), 2,72 (bs, 3H), 2,94 (bs, 3H), 3,51-3,65 (m, 4H), 3,71-3,80 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 5,05-5,13 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,86 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,79 (d, 1H).

Exemplo 3.26

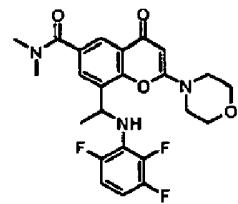
8-(1-(2-cloro-5-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



2-Cloro-5-fluoroanilina (119 mg, 0,82 mmol) reagiu com bromidrato de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (100 mg, 0,20 mmol) utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 3.03, dando origem a 8-(1-(2-cloro-5-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (45 mg, 47 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: $M+H^+$ 474. Espetro de NMR (DMSO_d6): 1,62 (d, 3H), 2,74 (bs, 3H), 2,94 (bs, 3H), 3,51-3,65 (m, 4H), 3,69-3,79 (m, 4H), 5,06-5,16 (m, 1H), 5,61 (s, 1 H), 5,99 (d, 1H), 6,27 (dd, 1H), 6,40 (ddd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,80 (d, 1 H).

Exemplo 3.27

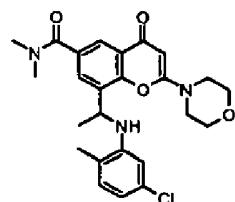
N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,6-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida



2,3,6-Trifluoroanilina (0,086 mL, 0,82 mmol) reagiu com bromidrato de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (100 mg, 0,20 mmol) utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 3.03, dando origem a N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,6-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida (42 mg, 43 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: $M+H^+$ 476. Espetro de NMR (DMSO_d6): 1,56 (d, 3H), 2,75 (bs, 3H), 2,97 (bs, 3H), 3,50-3,59 (m, 4H), 3,69-3,80 (m, 4H), 5,38-5,47 (m, 1H), 5,57 (s, 1H), 6,05 (d, 1H), 6,60-6,70 (m, 1H), 6,86-6,96 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,76 (d, 1H).

Exemplo 3.28

8-(1-(5-cloro-2-metilfenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida

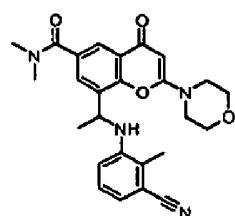


5-cloro-2-metilanilina (0,098 mL, 0,82 mmol) reagiu com bromidrato de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (100 mg, 0,20 mmol) utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 3.03, dando origem a 8-(1-(5-cloro-2-metilfenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (56 mg, 58 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: $M+H^+$ 470. Espetro de NMR (DMSO_d6): 1,61 (d, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,71 (bs, 3H), 2,93 (bs, 3H), 3,52-3,65 (m, 4H), 3,70-3,80 (m, 4H), 5,03-5,11 (m, 1H), 5,55 (d, 1H), 5,62 (s, 1H), 6,19

(d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,79 (d, 1H).

Exemplo 3.29

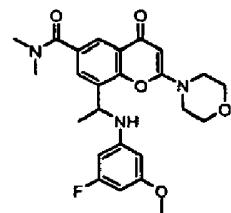
8-(1-(3-ciano-2-metilfenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



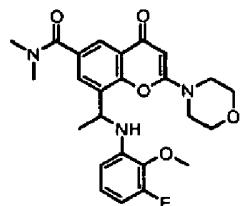
3-Amino-2-metilbenzonitrilo (108 mg, 0,82 mmol) reagiu com bromidrato de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (100 mg, 0,20 mmol) utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 3.03, dando origem a 8-(1-(3-ciano-2-metilfenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (52 mg, 55 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: $M+H^+$ 461. Espetro de NMR (DMSOd6): 1,61 (d, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,65 (bs, 3H), 2,92 (bs, 3H), 3,50-3,64 (m, 4H), 3,70-3,79 (m, 4H), 5,05-5,14 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,81 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,92 (d, 1 H), 7,02 (dd, 1H), 7,56 (d, 1 H), 7,78 (d, 1H).

Exemplo 3.30

8-(1-(3-fluoro-5-metoxifenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



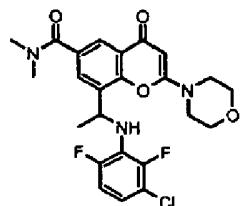
3-Fluoro-5-metoxianilina (115 mg, 0,82 mmol) reagiu com bromidrato de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (100 mg, 0,20 mmol) utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 3.03, dando origem a 8-(1-(3-fluoro-5-metoxifenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (60 mg, 63 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: $M+H^+$ 470. Espetro de NMR (DMSO_d6): 1,50 (d, 3H), 2,74 (bs, 3H), 2,94 (bs, 3H), 3,50-3,63 (m, 4H), 3,61 (s, 3H), 3,68-3,79 (m, 4H), 4,94-5,03 (m, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,87 (dd, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,93 (ddd, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,79 (d, 1H).

Exemplo 3.31**8-(1-(3-fluoro-2-metoxifenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida**

3-Fluoro-2-metoxianilina (115 mg, 0,82 mmol) reagiu com bromidrato de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (100 mg, 0,20 mmol) utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 3.03, dando origem a 8-(1-(3-fluoro-2-metoxifenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (57 mg, 60 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: $M+H^+$ 470. Espetro de NMR (DMSO_d6): 1,59 (d, 3H), 2,70 (bs, 3H), 2,93 (bs, 3H), 3,50-3,63 (m, 4H), 3,71-3,79 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 5,02-5,11 (m, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,95 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 6,39 (dd, 1 H), 6,72 (ddd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,78 (d, 1H).

Exemplo 3.32

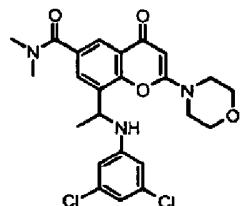
8-(1-(3-cloro-2,6-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



3-Cloro-2,6-difluoroanilina (133 mg, 0,82 mmol) reagiu com bromidrato de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (100 mg, 0,20 mmol) utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 3.03, dando origem a 8-(1-(3-cloro-2,6-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (47 mg, 47 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: $M+H^+$ 492. Espetro de NMR (DMSO_d6): 1,56 (d, 3H), 2,74 (bs, 3H), 2,97 (bs, 3H), 3,50-3,58 (m, 4H), 3,70-3,80 (m, 4H), 5,37-5,46 (m, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,99 (d, 1H), 6,81 (ddd, 1H), 6,94 (ddd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,76 (d, 1H).

Exemplo 3.33

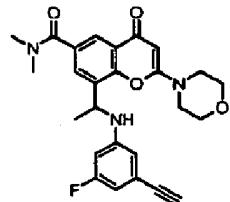
8-(1-(3,5-diclorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



3,5-Dicloroanilina (132 mg, 0,82 mmol) reagiu com bromidrato de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (100 mg, 0,20 mmol) utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 3.03, dando origem a 8-(1-(3,5-diclorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (75 mg, 75 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: $M+H^+$ 490. Espetro de NMR (DMSOd6): 1,52 (d, 3H), 2,75 (bs, 3H), 2,95 (bs, 3H), 3,51-3,63 (m, 4H), 3,70-3,78 (m, 4H), 5,01-5,09 (m, 1H), 5,61 (s, 1 H), 6,50 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,81 (d, 1H)

Exemplo 3.34

8-(1-(3-etinil-5-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida

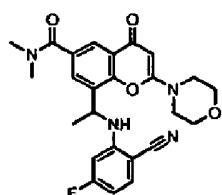


3-Etinil-5-fluoroanilina (165 mg, 1,22 mmol) reagiu com bromidrato de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (100 mg, 0,20 mmol) utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 3.03, dando origem a 8-(1-(3-etinil-5-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (80 mg, 56 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: $M+H^+$ 464. Espetro de NMR (DMSOd6): 1,52 (d, 3H), 2,72 (bs, 3H), 2,94 (bs, 3H), 3,50-3,63 (m, 4H), 3,69-3,78 (m, 4H), 4,12 (s, 1H), 4,98-5,07 (m, 1H), 5,66 (s, 1H), 6,31 (d, 1H),

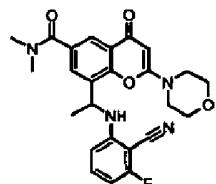
6,40 (d, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,80 (d, 1H).

Exemplo 3.35

8-(1-(2-ciano-5-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



2-Amino-4-fluorobenzonitrilo (111 mg, 0,82 mmol) reagiu com bromidrato de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (100 mg, 0,20 mmol) utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 3.03, dando origem a 8-(1-(2-ciano-5-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (40 mg, 42 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: $M+H^+$ 465. Espetro de NMR (DMSO_d6): 1,62 (d, 3H), 2,76 (bs, 3H), 2,96 (bs, 3H), 3,49-3,64 (m, 4H), 3,67-3,79 (m, 4H), 5,12-5,22 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 6,35 (dd, 1H), 6,52 (ddd, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,82 (d, 1H).

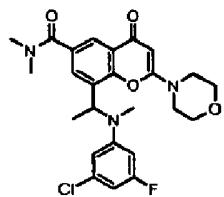
Exemplo 3.36**8-(1-(2-ciano-3-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida**

2-Amino-6-fluorobenzonitrilo (111 mg, 0,82 mmol) reagiu com bromidrato de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (100 mg, 0,20 mmol) utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 3.03.

O produto em bruto foi purificado por cromatografia "flash" em sílica gel, eluindo com MeOH 0 até 10 % em DCM. O solvente foi evaporado até à secura. O óleo resultante foi cristalizado a partir de acetato de etilo, dando origem a 8-(1-(2-ciano-3-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (45,0 mg, 64,3 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: $M+H^+$ 465. Espetro de NMR (DMSO_d6): 1,61 (d, 3H), 2,74 (bs, 3H), 2,95 (bs, 3H), 3,49-3,62 (m, 4H), 3,69-3,77 (m, 4H), 5,17-5,26 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,56 (dd, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,81 (d, 1H).

Exemplo 3.37

8-((1-((3-cloro-5-fluorofenil)(metil)amino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida

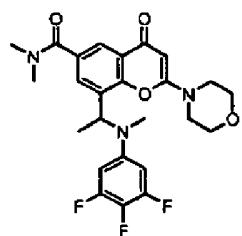


3-cloro-5-fluoro-N-metilanilina (195 mg, 1,22 mmol) reagiu com bromidrato de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (150 mg, 0,31 mmol) utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 3.03, dando origem a 8-((1-((3-cloro-5-fluorofenil)(metil)amino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (38 mg, 25 %) na forma de um sólido branco.

Espetro de Massa: $M+H^+$ 488. Espetro de NMR (DMSO-d₆): 1,55 (d, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,93 (bs, 3H), 3,01 (bs, 3H), 3,20-3,27 (m, 2H), 3,33-3,37 (m parcialmente escondido por H₂O, 2H), 3,42-3,48 (m, 2H), 3,49-3,55 (m, 2H), 5,55 (s, 1H), 5,61 (q, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,89 (d, 1H).

Exemplo 3.38

N,N-dimetil-8-(1-(metil(3,4,5-trifluorofenil)amino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida

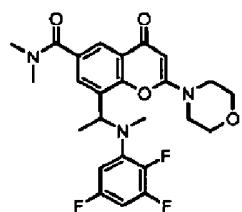


3,4,5-Trifluoro-N-metilanilina (197 mg, 1,22 mmol) reagiu com bromidrato de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (150 mg, 0,31 mmol) utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 3.03, dando origem a N,N-dimetil-8-(1-(metil(3,4,5-trifluorofenil)amino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (54,0 mg, 36,1 %) na forma de um sólido branco.

Espetro de Massa: $M+H^+$ 490. Espetro de NMR (DMSO d_6): 1,54 (d, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,91 (bs, 3H), 3,00 (bs, 3H), 3,24-3,31 (m parcialmente escondido por H₂O, 2H), 3,33-3,42 (m parcialmente escondido por H₂O, 2H), 3,45-3,52 (m, 2H), 3,52-3,60 (m, 2H), 5,55 q, 1H), 5,56 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,89 (d, 1H).

Exemplo 3.39

N,N-dimetil-8-(1-(metil(2,3,5-trifluorofenil)amino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



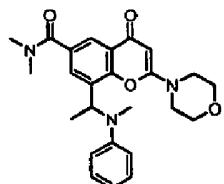
2,3,5-Trifluoro-N-metilanilina (197 mg, 1,22 mmol) reagiu com bromidrato de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (150 mg, 0,31 mmol) utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 3.03, dando origem a N,N-dimetil-8-(1-(metil(2,3,5-trifluorofenil)amino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (12 mg, 8 %) na forma de um sólido branco.

Espetro de Massa: M+H⁺ 490.

Espetro de NMR (DMSO_d6): 1,63 (d, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,92 (bs, 3H), 3,02 (bs, 3H), 3,18-3,26 (m, 2H), 3,22-3,37 (m parcialmente escondido por H₂O, 2H), 3,49-3,56 (m, 2H), 3,56-3,63 (m, 2H), 5,38 (q, 1H), 5,53 (s, 1H), 6,68-6,75 (m, 1H), 6,88-6,96 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,86 (d, 1H).

Exemplo 3.40

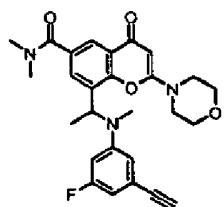
N,N-dimetil-8-(1-(metil(fenil)amino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



N-metilanilina (153 mg, 1,43 mmol) reagiu com bromidrato de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (175 mg, 0,36 mmol) utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 3.03, dando origem a N,N-dimetil-8-(1-(metil(fenil)amino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (57 mg, 37 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: $M+H^+$ 436. Espetro de NMR (DMSO δ 6): 1,57 (d, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,90 (bs, 3H), 3,00 (bs, 3H), 3,16-3,22 (m, 2H), 3,23-3,31 (m parcialmente escondido por H_2O , 2H), 3,36-3,42 (m, 2H), 3,42-3,49 (m, 2H), 5,52 (s, 1 H), 5,55 (q, 1 H), 6,66 (t, 1H), 6,84 (d, 2H), 7,19 (t, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,87 (d, 1H).

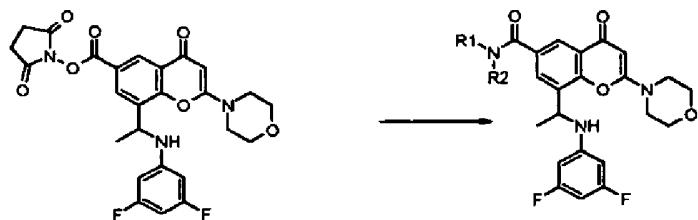
Exemplo 3.41

8-(1-((3-étinil-5-fluorofenil)(metil)amino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



8-(1-Bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (185 mg, 0,37 mmol), N,N-dietilanilina (174 μ L, 1,10 mmol) e 3-etinil-5-fluoro-N-metilanilina (60 mg, 0,40 mmol) em DMF (1043 μ L) foram agitados a 50 °C durante 2 dias. A purificação foi realizada utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 3.03, dando origem a 8-(1-((3-etinil-5-fluorofenil)(metil)amino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (60 mg, 34 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: $M+H^+$ 478. Espetro de NMR (DMSO d_6): 1,55 (d, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,92 (bs, 3H), 3,01 (bs, 3H), 3,18-3,27 (m, 2H), 3,28-3,33 (m parcialmente escondido por H_2O , 2H), 3,40-3,48 (m, 2H), 3,48-3,57 (m, 2H), 4,21 (s, 1H), 5,54 (q, 1H), 5,62 (s, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,89 (d, 1H).

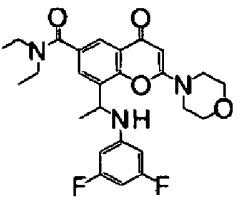
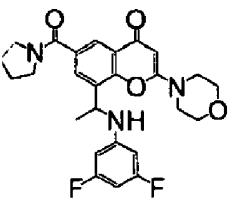
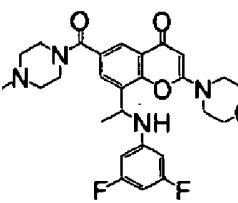
Exemplos 4.01 - 4.26



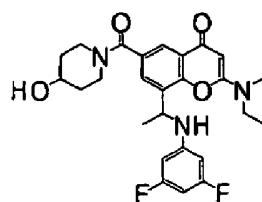
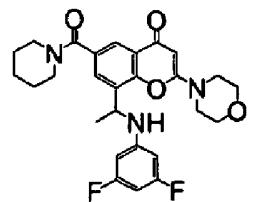
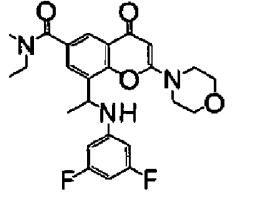
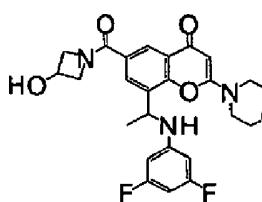
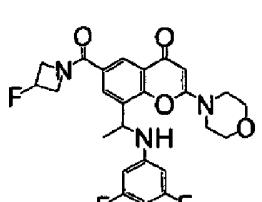
A quantidade de 0,17 mmole de uma solução previamente preparada de 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilo foi introduzida em 26 frascos, cada um contendo a amina apropriada (0,51 mmol) para o composto de cada Exemplo (indicada na coluna denominada 'Nome do Reagente' na Tabela II). A solução resultante foi agitada a 35 °C durante 2 horas, foi concentrada até à secura e

diluída com DMF (1,5 mL). A mistura reacional foi purificada por HPLC preparativa utilizando a coluna de fase reversa Waters X-Bridge (C-18, sílica de 5 micrões, 19 mm de diâmetro, 100 mm de comprimento, taxa de fluxo de 40 mL / minuto) e misturas cada vez menos polares de água (contendo carbonato de amónio 0,2 %) e acetonitrilo como eluente. As frações contendo o composto desejado foram evaporadas até à secura, dando origem ao produto desejado.

Tabela II

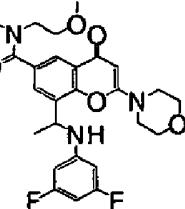
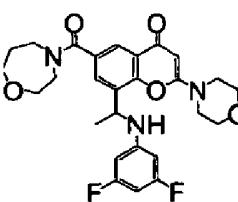
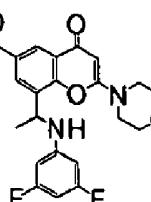
| EX. | Estrutura | Nome do Reagente | Produto | Massa do Produto (mg) | Rendimento % | MH ⁺ |
|------|---|--------------------------|--|-----------------------|--------------|-----------------|
| 4.01 |  | dietilamina | 8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dietil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida | 46 | 56,2 | 486 |
| 4.02 |  | pirrolidina | 8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-2-morfolino-6-(pirrolidino-1-carbonil)-4H-cromen-4-one | 54 | 65,1 | 484 |
| 4.03 |  | 1-metilpiperazina | 8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-6-(4-methylpiperazino-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-one | 60 | 68,3 | 513 |
| 4.04 | | piperazino-1-carboxilato | 8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-2-morfolino-6- | 39 | 46,0 | 499 |

| EX. | Estrutura | Nome do Reagente | Produto | Massa do Produto (mg) | Rendimento % | MH ⁺ |
|------|-----------|---------------------------|---|-----------------------|--------------|-----------------|
| | | de tert-butilo (2 passos) | (piperazino-1-carbonil)-4H-cromen-4-ona | | | |
| 4.05 | | tiomorfolina | 8-(1-(3,5-difluorophenyl)ethyl)-2-morfolino-6-(tiomorfolino-4-carbonil)-4H-cromen-4-ona | 52 | 58,6 | 516 |
| 4.06 | | azepano | 6-(azepano-1-carbonil)-8-(1-(3,5-difluorophenyl)ethyl)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona | 56 | 64,1 | 512 |
| 4.07 | | 2-(metilamino)etanol | 8-(1-(3,5-difluorophenyl)ethyl)-N-(2-hidroxietil)-N-methyl-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida | 52 | 62,5 | 488 |
| 4.08 | | azetidina | 6-(azetidino-1-carbonil)-8-(1-(3,5-difluorophenyl)ethyl)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona | 48 | 59,8 | 470 |
| 4.09 | | piperidin-4-ol | 8-(1-(3,5-difluorophenyl)ethyl)-6-(4-hidroxipiperidino-1- | 55 | 63,3 | 514 |

| EX. | Estrutura | Nome do Reagente | Produto | Massa do Produto (mg) | Rendimento % | MH ⁺ |
|------|---|---------------------------------|--|-----------------------|--------------|-----------------|
| |  | | carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona | | | |
| 4.10 |  | piperidina | 8-(1-(3,5-difluorophenyl)amino)ethyl-2-morfolino-6-(piperidino-1-carbonil)-4H-cromen-4-ona | 51 | 60,3 | 498 |
| 4.11 |  | N-metilethanamina | 8-(1-(3,5-difluorophenyl)amino)ethyl-N-ethyl-N-methyl-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida | 51 | 63,9 | 472 |
| 4.12 |  | cloridrato de azetidin-3-ol | 8-(1-(3,5-difluorophenyl)amino)ethyl-6-(3-hidroxiazetidino-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona | 50 | 60,9 | 486 |
| 4.13 |  | cloridrato de 3-fluoroazetidina | 8-(1-(3,5-difluorophenyl)amino)ethyl-6-(3-fluoroazetidino-1-carboxil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona | 49 | 58,9 | 488 |
| 4.14 | | 2- | 8-(1-(3,5-di- | 49 | 61,0 | 474 |

| EX. | Estrutura | Nome do Reagente | Produto | Massa do Produto (mg) | Rendimento % | MH ⁺ |
|------|-----------|---------------------------------|--|-----------------------|--------------|-----------------|
| | | aminoetanol | fluorofenilamino)etil)-N-(2-hidroxietil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida | | | |
| 4.15 | | 2-metoxietanamina | 8-(1-(3,5-difluorophenyl)amino)etil)-N-(2-metoxietil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida | 53 | 63,5 | 488 |
| 4.16 | | propan-1-amina | 8-(1-(3,5-difluorophenyl)amino)etil)-2-morfolino-4-oxo-N-propil-4H-cromeno-6-carboxamida | 44 | 54 | 472 |
| 4.17 | | cloridrato de etanamina | 8-(1-(3,5-difluorophenyl)amino)etil)-N-etyl-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida | 33 | 42 | 458 |
| 4.18 | | cloridrato de 2-fluoroetanamina | 8-(1-(3,5-difluorophenyl)amino)etil)-N-(2-fluoroetil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida | 43 | 53,3 | 476 |
| 4.19 | | 3- | 8-(1-(3,5- | 40 | 46,5 | 502 |

| EX. | Estrutura | Nome do Reagente | Produto | Massa do Produto (mg) | Rendimento % | MH ⁺ |
|------|-----------|----------------------------|---|-----------------------|--------------|-----------------|
| | | metoxipropan-1-amina | difluorofenilamino)ethyl)-N-(3-metoxipropil)-2-morpholino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida | | | |
| 4.20 | | (R)-pirrolidin-2-ilmetanol | 8-(1-(3,5-difluorophenyl)amino)ethyl)-6-((R)-2-(hidroximetil)pirrolidino-1-carbonil)-2-morpholino-4H-cromen-4-ona | 53 | 60,7 | 514 |
| 4.21 | | (S)-pirrolidin-2-ilmetanol | 8-(1-(3,5-difluorophenyl)amino)ethyl)-6-((S)-2-(hidroximetil)pirrolidino-1-carbonil)-2-morpholino-4H-cromen-4-ona | 52 | 59,3 | 514 |
| 4.22 | | metanamina | 8-(1-(3,5-difluorophenyl)amino)ethyl)-N-metil-2-morpholino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida | 22 | 29,5 | 444 |
| 4.23 | | ciclopropil-metanamina | N-(cyclopropilmetil)-8-(1-(3,5-difluorophenyl)amino)ethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida | 53 | 63,8 | 484 |

| EX. | Estrutura | Nome do Reagente | Produto | Massa do Produto (mg) | Rendimento % | MH ⁺ |
|------|---|-----------------------------|---|-----------------------|--------------|-----------------|
| 4.24 |  | 2-methoxy-N-metiletanamina | 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)ethyl)-N-(2-methoxietil)-N-methyl-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida | 53 | 62,4 | 502 |
| 4.25 |  | cloridrato de 1,4-oxazepano | 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)ethyl)-2-morfolino-6-(1,4-oxazepano-4-carbonil)-4H-cromen-4-ona | 49 | 56,3 | 514 |
| 4.26 |  | 4-metoxipiperidina | 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)ethyl)-6-(4-metoxipiperidino-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona | 58 | 64,9 | 528 |

Notas Dados de caracterização adicional dos produtos são apresentados abaixo.

Exemplo 4.01: Espetro de NMR: (DMSO_d₆) a 353 °K: 1,01 (t, 6H), 1,56 (d, 3H), 3,25 (bs, 4H), 3,52-3,65 (m, 4H), 3,73-3,81 (m, 4H), 4,98-5,06 (m, 1H), 5,55 (s, 1H), 6,11-6,22 (m, 3H), 6,72 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,78 (d, 1H).

Exemplo 4.02: Espetro de NMR: (DMSO_d₆) a 323 °K: 1,52 (d, 3H), 1,66-1,78 (m, 2H), 1,78-1,91 (m, 2H), 3,07-3,23 (m, 2H), 3,37-3,49 (m parcialmente escondido por H₂O, 2H), 3,51-3,64 (m, 4H), 3,69-3,81 (m, 4H), 4,98-5,08 (m, 1H),

5,61 (s, 1H), 6,16 (dd, 2H), 6,24 (ddd, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,93 (d, 1H).

Exemplo 4.03: Espetro de NMR: (DMSO_d₆) 1,52 (d, 3H), 1,93 (bs, 1H), 2,08 (bs, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,41 (bs, 2H), 3,05 (bs, 2H), 3,50-3,64 (m, 5H), 3,68 (bs, 1H), 3,72-3,80 (ms, 4H), 4,98-5,06 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 6,15 (dd, 2H), 6,25 (ddd, 1 H), 6,98 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,78 (d, 1H).

Exemplo 4.04: Espetro de NMR: (DMSO_d₆) 1,52 (d, 3H), 2,43 (bs, 2H), 2,69 (bs, 2H), 3,00 (bs, 2H), 3,46 (bs parcialmente escondido por H₂O, 2H), 3,50-3,65 (m, 5H), 3,70-3,79 (m, 4H), 4,97-5,05 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 6,14 (dd, 2H), 6,24 (ddd, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,78 (d, 1H).

A remoção do grupo protetor de carboxilato de tert-butilo foi realizada do modo seguinte: A solução em bruto foi lavada com uma solução 10 % de ácido cítrico (pH~4), água, foi seca em sulfato de magnésio e concentrada. Adicionou-se HCl (4 N em dioxano; 1066 µL, 4,27 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Os voláteis foram removidos sob vácuo e o resíduo foi dissolvido em amoniaco metanólico 10 % em DCM (5 mL). Os insolúveis foram removidos por filtração, o filtrado foi concentrado e o produto em bruto foi purificado por HPLC preparativa como descrito acima.

Exemplo 4.05: Espetro de NMR: (DMSO_d₆) 1,52 (d, 3H), 2,32 (bs, 2H), 2,66 (bs, 2H), 3,45 (bs parcialmente escondido por H₂O, 1H), 3,50-3,64 (m, 5H), 3,68 (bs, 1H), 3,70-3,81 (m, 4H), 3,96 (bs, 1H), 4,96-5,06 (m, 1H), 5,61 (s, 1H),

6,14 (dd, 2H), 6,25 (ddd, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,80 (d, 1H).

Exemplo 4.06: Espetro de NMR: (DMSO d_6) 1,11-1,22 (m, 1H), 1,22-1,32 (m, 1H), 1,32-1,43 (m, 2H), 1,44-1,55 (m, 2H), 1,52 (d, 3H), 1,62-1,73 (m, 2H), 3,03-3,12 (m, 2H), 3,37-3,45 (m parcialmente escondido por H₂O, 1H), 3,51-3,70 (m, 5H), 3,71-3,79 (m, 4H), 4,97-5,06 (m, 1 H), 5,61 (s, 1H), 6,14 (dd, 2H), 6,23 (ddd, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,73 (d, 1H).

Exemplo 4.07: Espetro de NMR: (DMSO d_6) a 323 °K: 1,54 (d, 3H), 2,90 (bs, 3H), 3,20 (bs parcialmente escondido por H₂O, 2H), 3,47 (bs, 2H), 3,51-3,64 (m, 4H), 3,71-3,79 (m, 4H), 4,61 (bs, 1 H), 4,97-5,05 (m, 1H), 5,58 (s, 1 H), 6,15 (dd, 2H), 6,20 (ddd, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,84 (d, 1H).

Exemplo 4.08: Espetro de NMR: (DMSO d_6) 1,51 (d, 3H), 2,17-2,28 (m, 2H), 3,49-3,64 (m, 4H), 3,70-3,79 (m, 4H), 3,97-4,09 (m, 2H), 4,09-4,20 (m, 2H), 4,97-5,06 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 6,15 (dd, 2H), 6,23 (ddd, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,03 (d, 1H).

Exemplo 4.09: Espetro de NMR: (DMSO d_6) a 323 °K: 1,27 (bs, 2H), 1,54 (d, 3H), 1,64 (bs, 2H), 3,04 (bs, 2H), 3,49 (bs, 1H), 3,52-3,62 (m, 4H), 3,63 (bs, 1H), 3,66-3,74 (bs, 1H), 3,72-3,80 (m, 4H), 4,66 (d, 1H), 4,97-5,05 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 6,15 (dd, 2H), 6,20 (ddd, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,80 (d, 1H).

Exemplo 4.10: Espetro de NMR: (DMSO d_6) a 323 °K: 1,39 (bs, 4H), 1,54 (d, 3H), 1,54-4,64 (m, 2H), 3,31 (bs parcialmente

escondido por H₂O, 4H), 3,49-3,66 (m, 4H), 3,68-3,84 (m, 4H), 4,96-5,07 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 6,14 (dd, 2H), 6,20 (ddd, 1 H), 6,86 (d, 1 H), 7,52 (d, 1 H), 7,79 (d, 1H).

Exemplo 4.11: Espetro de NMR: (DMSO_d₆) a 323 °K: 0,96 (bs, 3H), 1,54 (d, 3H), 2,85 (bs, 3H), 3,23 (bs parcialmente escondido por H₂O, 2H), 3,51-3,65 (m, 4H), 3,75-3,82 (m, 4H), 4,97-5,06 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 6,15 (dd, 2H), 6,20 (ddd, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,79 (d, 1H).

Exemplo 4.12: Espetro de NMR: (DMSO_d₆) a 323 °K: 1,53 (d, 3H), 3,51-3,64 (m, 4H), 3,71-3,80 (m, 4H), 3,84 (bs, 2H), 4,19-4,32 (m, 2H), 4,43-4,52 (m, 1H), 4,97-5,06 (m, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,63 (d, 1H), 6,16 (dd, 2H), 6,20 (ddd, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,05 (d, 1H).

Exemplo 4.13: Espetro de NMR: (DMSO_d₆) 323 °K: 1,53 (d, 3H), 3,52-3,66 (m, 4H), 3,71-3,82 (m, 4H), 4,04-4,24 (m, 2H), 4,29-4,51 (m, 2H), 4,98-5,09 (m, 1H), 5,39 (ddddd, 1H), 5,59 (s, 1H), 6,17 (dd, 2H), 6,20 (ddd, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,06 (d, 1H).

Exemplo 4.14: Espetro de NMR: (DMSO_d₆) 1,53 (d, 3H), 3,27-3,33 (m, 2H), 3,47-3,52 (m, 2H), 3,52-3,63 (m, 4H), 3,70-3,79 (m, 4H), 4,73 (t, 1H), 4,96-5,04 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 6,15 (dd, 2H), 6,22 (ddd, 1H), 7,03 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,69 (t, 1H).

Exemplo 4.15: Espetro de NMR: (DMSO_d₆) 1,52 (d, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,35-3,42 (m parcialmente escondido por H₂O, 2H), 3,42-3,48 (m, 2H), 3,50-3,64 (m, 4H), 3,70-3,79 (m, 4H), 4,96-5,05 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 6,14 (dd, 2H), 6,22 (ddd,

1H), 7,03 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,78 (t, 1H).

Exemplo 4.16: Espetro de NMR: (DMSO_d₆) 0,88 (t, 3H), 1,47-1,58 (m, 2H), 1,52 (d, 3H), 3,13-3,24 (m, 2H), 3,50-3,64 (m, 4H), 3,70-3,79 (m, 4H), 4,96-5,05 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 6,14 (dd, 2H), 6,22 (ddd, 1H), 7,03 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,73 (t, 1H).

Exemplo 4.17: Espetro de NMR: (DMSO_d₆) 1,11 (t, 3H), 1,51 (d, 3H), 3,21-3,30 (m, 2H), 3,50-3,64 (m, 4H), 3,69-3,80 (m, 4H), 4,96-5,04 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 6,14 (dd, 2H), 6,22 (ddd, 1H), 7,03 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,74 (t, 1H).

Exemplo 4.18: Espetro de NMR: (DMSO_d₆) 1,52 (d, 3H), 3,48-3,64 (m, 6H), 3,70-3,78 (m, 4H), 4,53 (dt, 2H), 4,96-5,04 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 6,14 (dd, 2H), 6,22 (ddd, 1H), 7,03 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,96 (t, 1H).

Exemplo 4.19: Espetro de NMR: (DMSO_d₆) 1,52 (d, 3H), 1,70-1,79 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,24-3,30 (m, 2H), 3,36-3,42 (m parcialmente escondido por H₂O, 2H), 3,50-3,63 (m, 4H), 3,71-3,78 (m, 4H), 4,96-5,04 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 6,14 (dd, 2H), 6,22 (ddd, 1H), 7,03 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,73 (t, 1H).

Exemplo 4.20: Espetro de NMR: (DMSO_d₆) 1,54 (d, 3H), 1,56-1,98 (m, 4H), 2,75-3,47 (m, 2H), 3,48-3,65 (m, 6H), 3,68-3,82 (m, 4H), 4,11 (bs, 1H), 4,76-4,86 (m, 1H), 4,95-5,07 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 6,15 (dd, 2H), 6,23 (ddd, 1H), 6,93-7,02 (m, 1H) 7,64 (s, 0,5H), 7,68 (s, 0,5H), 7,95 (s, 1H).

Exemplo 4.21: Espetro de NMR: (DMSOd₆) 1,54 (d, 3H), 1,56-1,98 (m, 4H), 2,75-3,47 (m, 2H), 3,48-3,65 (m, 6H), 3,68-3,82 (m, 4H), 4,11 (bs, 1H), 4,76-4,86 (m, 1H), 4,95-5,07 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 6,15 (dd, 2H), 6,23 (ddd, 1H), 6,93-7,02 (m, 1H) 7,64 (s, 0,5H), 7,68 (s, 0,5H), 7,95 (s, 1H).

Exemplo 4.22: Espetro de NMR: (DMSOd₆) 1,51 (d, 3H), 1,75 (d, 3H), 3,51-3,62 (m, 4H), 3,71-3,78 (m, 4H), 4,96-5,04 (m, 1H), 5,61 (s, 1 H), 6,14 (dd, 2H), 6,22 (ddd, 1H), 7,03 (d, 1 H), 8,07 (d, 1 H), 8,33 (d, 1H), 8,67 (q, 1H).

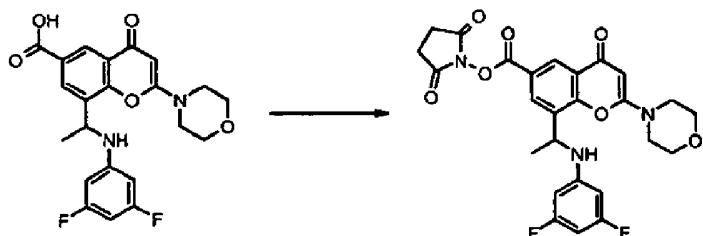
Exemplo 4.23: Espetro de NMR: (DMSOd₆) 0,18-0,27 (m, 2H), 0,39-0,48 (m, 2H), 0,98-1,08 (m, 1H), 1,51 (d, 3H), 3,08-3,16 (m, 2H), 3,51-3,64 (m, 4H), 3,71-3,80 (m, 4H), 4,97-5,06 (m, 1H), 5,63 (s, 1H), 6,15 (dd, 2H), 6,23 (ddd, 1H), 7,05 (d, 1H), 8,09(d, 1H), 8,38 (d, 1 H), 8,86 (t, 1H).

Exemplo 4.24: Espetro de NMR: (DMSOd₆) a 323 °K: 1,52 (d, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,02-3,50 (m parcialmente escondido por H₂O, 7H), 3,50-3,68 (m, 4H), 3,71-3,80 (m, 4H), 5,01 (bs, 1H), 5,63 (s, 1H), 6,14 (dd, 2H), 6,23 (ddd, 1H), 6,98 (d, 1 H), 7,52(d, 1H), 7,78 (d, 1H).

Exemplo 4.25: Espetro de NMR: (DMSOd₆) a 323 °K: 1,43 (bs, 2H), 1,55 (d, 3H), 1,87 (bs, 1H), 3,27-3,89 (m, 15H), 4,97-5,06 (m, 1H), 5,59(s, 1H), 6,15 (dd, 2H), 6,21 (ddd, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,54(d, 1H), 7,80 (d, 1H).

Exemplo 4.26: Espetro de NMR: (DMSOd₆) a 323 °K: 1,34 (bs, 2H), 1,51 (d, 3H), 1,72 (bs, 2H), 3,08 (bs, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,36-3,44 (m, 1H), (m, 4H), 3,67 (bs, 2H), 3,69-3,82 (m, 4H), 4,97-5,07 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 6,15 (dd, 2H), 6,21 (ddd, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,52(d, 1H), 7,80 (d, 1H).

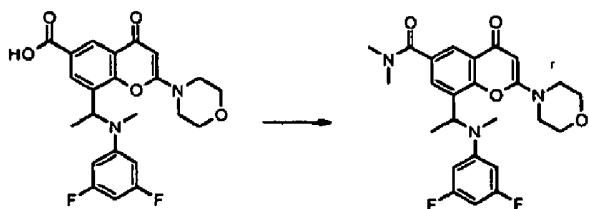
O composto 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-iló utilizado como material de partida para a preparação dos compostos dos Exemplos 4.01-4.26 foi preparado do modo seguinte:



Adicionou-se TSTU (2,098 g, 6,97 mmol), à temperatura ambiente, a ácido 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (preparado utilizando um procedimento semelhante ao descrito para a síntese de ácido 8-(1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico no Exemplo 2.00; 2,5 g, 3,49 mmol) e DIPEA (1,214 mL, 6,97 mmol) em DCM (25 mL). A solução resultante foi agitada durante 2 horas. Esta solução de intermediário foi utilizada como tal no passo seguinte.

Exemplo 5.0

8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil) amino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



Adicionou-se numa porção tetrafluoroborato de 2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisourónio (2,134 g, 7,09 mmol) a uma solução agitada de ácido 8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)ethyl)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (2,1 g, 4,73 mmol) e N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,646 mL, 9,45 mmol) em DCM (20 mL) à TA e o sistema foi agitado à TA durante 90 minutos. Depois adicionou-se dimetilamina (4,73 mL, 9,45 mmol) e a mistura reacional foi agitada à TA durante 30 minutos. Adicionaram-se água e DCM, a fase orgânica foi lavada com salmoura, foi seca em sulfato de magnésio e concentrada. O produto em bruto foi purificado por cromatografia "flash" em sílica gel, eluindo com DCM/MeCN (1:1), depois MeOH 0 até 10 % em DCM. O solvente foi evaporado até à secura, obtendo-se uma espuma que cristalizou a partir de acetato de etilo (10 mL). Adicionou-se éter (10 mL) para completar a cristalização e o sólido branco foi recolhido por filtração e foi seco, dando origem a 8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)ethyl)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (1,65 g, 74 %). Espetro de Massa: M+H⁺ 472. Espetro de NMR (DMSOd6): 1,55 (d, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,92 (bs, 3H), 3,01 (bs, 3H), 3,21-3,29 (m, 2H), 3,31-3,39 (m parcialmente escondido por H₂O, 2H), 3,41-3,49 (m, 2H), 3,49-3,57 (m, 2H), 5,55 (s, 1H), 5,58 (q, 1H), 6,40 (t, 1H), 6,53 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,89 (d, 1H).

Este composto racémico foi resolvido por HPLC preparativa quirala utilizando as condições seguintes:

| | |
|---------|------------------------------------|
| Coluna | Chiralpak IA; 21 x 250 mm, 5 μ |
| Eluente | CO ₂ /MeOH 75:25 |

| | |
|----------------------|------------------|
| Temperatura do Forno | 40 °C |
| Fluxo | 60 mL/minuto |
| Comprimento de Onda | 220 nm |
| Conc. da Amostra | 50 mg/mL em MeOH |
| Injeção | 50 mg |

A quantidade de 1,5 g do composto racémico foi separada utilizando as condições acima, dando origem a:

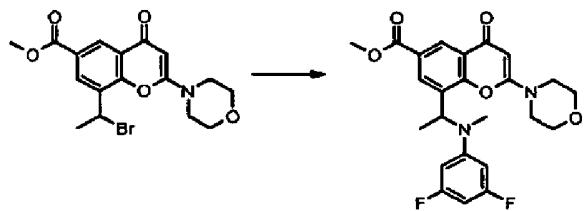
Enantiómero que eluiu em primeiro lugar 0,7 g (ee > 98 %)

(Exemplo 5.0a) $[\alpha]_{D20}^{\circ} : +5^{\circ}$ em MeCN

Enantiómero que eluiu em segundo lugar 0,7 g (ee > 98 %)

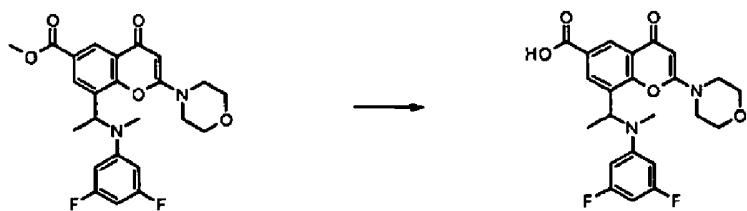
(Exemplo 5.0b) $[\alpha]_{D20}^{\circ} : -5^{\circ}$ em MeCN

O ácido 8-((1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico utilizado como material de partida foi preparado do modo seguinte:



Adicionou-se iodeto de potássio (1,521 g, 9,16 mmol) a uma suspensão de 8-(1-bromoetil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (3,3 g, 8,33 mmol, como descrito no Exemplo 2.00) e 3,5-difluoro-N-metilanilina (3,58 g, 24,99 mmol) em CHCl₃ (16 mL) e MeOH (4 mL). A mistura foi agitada à TA durante o fim de semana. A mistura reacional foi concentrada até à secura e o óleo escuro resultante foi triturado com éter de dietilo, dando origem a um sólido que

foi recolhido por filtração. Este sólido foi suspenso em água e o pH foi ajustado para 6-7 com NaOH 2 N. O produto em bruto foi filtrado e lavado com éter, foi seco e purificado por cromatografia "flash" em sílica gel, eluindo com MeOH 0 até 10 % em DCM. O solvente foi evaporado até à secura, dando origem a 8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)ethyl)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (3,1 g, 81 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: $M+H^+$ 459.



Adicionou-se gota a gota NaOH 2 N (6,54 mL, 13,1 mmol) a uma suspensão agitada de 8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)ethyl)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (3 g, 6,54 mmol) em THF (30 mL)/MeOH (30 mL). A solução resultante foi agitada à TA durante a noite. A mistura reacional foi diluída com água, o pH foi ajustado para 3 com uma solução aquosa 2 M de HCl. Os solventes foram removidos e o precipitado branco foi recolhido por filtração, foi lavado com água e seco, depois foi lavado com acetato de etilo e éter, dando origem a ácido 8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)ethyl)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (2,5 g, 86 %) que foi utilizado sem purificação adicional. Espetro de Massa: $M+H^+$ 445.

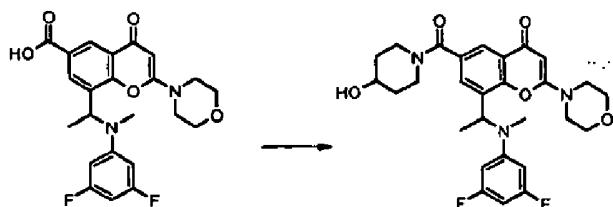
O composto do Exemplo 5.0a também pode ser preparado utilizando o seguinte método alternativo:

Adicionou-se bis(trimetilsilil)amida de lítio (1 N em THF) (26,2 mL, 26,23 mmol) a uma solução agitada de 8-(1-(3,5-

difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (6 g, 13,12 mmol, preparado como descrito no Exemplo 3.06b; $[\alpha]_{D20}^D = -122,6^\circ$ em EtOH) dissolvido em THF anidro (60 mL), a -60°C sob árgon. A solução vermelha clara foi deixada aquecer para -10°C ao longo de um período de 15 minutos, depois foi arrefecida para -60°C antes da adição de sulfato de dimetilo (2,482 mL, 26,23 mmol). A solução amarela clara resultante foi deixada aquecer para 0°C e foi agitada durante 15 minutos. A mistura reacional foi arrefecida de novo para -10°C antes da adição de uma solução aquosa saturada de NH_4Cl (30 mL), seguido de extração com DCM. O produto em bruto (7 g) foi purificado por cromatografia "flash" em sílica gel, eluindo com EtOH 0 até 15 % em DCM/acetato de etilo (1/1), depois EtOH 15 % em DCM. O solvente foi evaporado até à secura, dando origem a (4,2 g, 8,91 mmol, 67,9 %) na forma de uma espuma quase branca.

Exemplo 5.01

8-((1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-(4-hidroxi-piperidino-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona

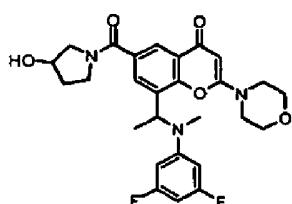


Adicionou-se tetrafluoroborato de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisourônio (113 mg, 0,35 mmol) a uma solução agitada de ácido 8-((1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (130 mg, 0,29 mmol), 4-metilmorfolina (0,080

mL, 0,73 mmol) e piperidin-4-ol (36 mg, 0,35 mmol) dissolvido em NMP (1,2 mL). A solução resultante foi agitada a 23 °C durante 2 horas. A mistura reacional foi purificada por HPLC preparativa utilizando um sistema Waters SunFire. As frações contendo o composto desejado foram evaporadas, trituradas com éter e secas, dando origem a 8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-(4-hidroxipiperidino-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona (90 mg, 58 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: $M+H^+$ 528. Espetro de NMR (DMSO d_6 a 323 °K): 1,38 (bs, 2H), 1,57 (d, 3H), 1,75 (bs, 2H), 2,66 (s, 3H), 3,23-3,30 (m, 2H), 3,30-3,38 (m, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,65 (bs, 4H), 3,71-3,79 (m, 1H), 4,66 (d, 1 H), 5,52 (s, 1H), 5,54 (q, 1 H), 6,36 (t, 1H), 6,50 (d, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,87 (d, 1H).

Exemplo 5.02

8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-(3-hidroxipirrolidino-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona

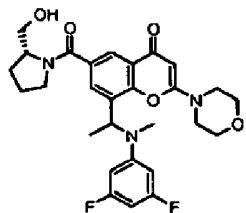


Este composto foi preparado utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 5.01. Utilizou-se pirrolidin-3-ol (0,028 mL, 0,35 mmol) em vez de piperidin-4-ol, dando origem a 8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-(3-hidroxipirrolidino-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona (80 mg, 53 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: $M+H^+$ 514.

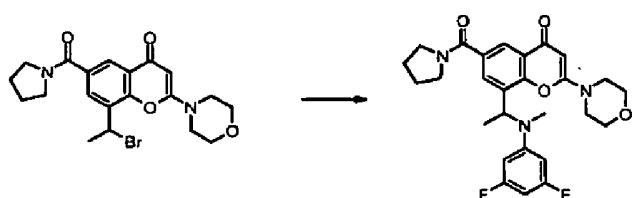
Espetro de NMR (DMSO_d6 a 323 °K): 1,57 (d, 3H), 1,82 (bs, 1H), 1,96 (bs, 1H), 2,63 (s, 1,5H), 2,65 (s, 1,5H), 3,22-3,62 (m, 12H), 4,25 (bs, 0,5H), 4,33 (bs, 0,5H), 4,86 (bs, 0,5H), 4,92 (bs, 0,5H), 5,51 (s, 1H), 5,56 (q, 1H), 6,36 (t, 1H), 6,51 (d, 2H), 7,76 (d, 0,5H), 7,78 (bs, 0,5H), 8,02 (bs, 1H).

Exemplo 5.03

8-((1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-((R)-2-(hidroximetil)pirrolidino-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona



Este composto foi preparado utilizando um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 5.01. Utilizou-se (R)-pirrolidin-2-ilmetanol (0,035 mL, 0,35 mmol) em vez de piperidin-4-ol, dando origem a 8-((1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-((R)-2-(hidroximetil)pirrolidino-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona (81 mg, 53 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: M+H⁺ 528. Espetro de NMR (DMSO_d6 a 323 °K): 1,57 (d, 3H), 1,72 (bs, 1H), 1,83-2,01 (m, 3H), 2,61 (s, 1,5H), 2,65 (s, 1,5H), 3,22-3,68 (m, 12H), 4,17 (bs, 1H), 4,68 (bs, 1H), 5,51 (s, 0,5H), 5,52 (s, 0,5H), 5,53-5,60 (m, 1H), 6,36 (t, 1H), 6,47-6,55 (m, 2H), 6,74 (s, 0,5H), 6,78 (s, 0,5H), 8,01 (bs, 1H).

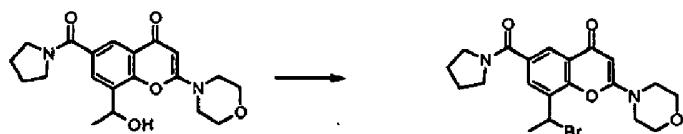
Exemplo 6.0**8-((1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-2-morfolino-6-(pirrolidino-1-carbonil)-4H-cromen-4-ona**

3,5-Difluoro-N-metilanilina (222 mg, 1,55 mmol), bromidrato de 8-(1-bromoetil)-2-morfolino-6-(pirrolidino-1-carbonil)-4H-cromen-4-ona (200 mg, 0,39 mmol) e iodeto de potássio (64,3 mg, 0,39 mmol) em CHCl₃ (0,8 mL) e MeOH (0,2 mL) foram agitados a 20 °C durante 25 horas. A mistura reacional foi concentrada até à secura, diluída com DCM (30 mL), lavada com água, salmoura, foi seca em sulfato de magnésio e concentrada, obtendo-se o produto em bruto. A purificação foi realizada por cromatografia "flash" em sílica gel, eluindo com MeOH 2 até 4 % em DCM. O solvente foi evaporado até à secura, obtendo-se uma espuma que foi dissolvida em acetonitrilo-água e concentrada sob vácuo, dando origem a 8-((1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-2-morfolino-6-(pirrolidino-1-carbonil)-4H-cromen-4-ona (115 mg, 60 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: M+H⁺ 498. Espetro de NMR (DMSO_d6): 1,56 (d, 3H), 1,78-1,93 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 3,23-3,29 (m, 2H), 3,35-3,56 (m, 10H), 5,55 (s, 1H), 5,59 (q, 1H), 6,40 (t, 1H), 6,53 (d, 2H), 7,79 (d, 1H), 8,01 (d, 1H).

O bromidrato de 8-(1-bromoetil)-2-morfolino-6-(pirrolidino-1-carbonil)-4H-cromen-4-ona utilizado como material de partida foi preparado do modo seguinte:



Adicionou-se em porções tetrafluoroborato de 2-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisourónio (3,34 g, 11,09 mmol), a 25 °C, a ácido 8-(1-hidroxietil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (1,77 g, 5,54 mmol) e N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (2,028 mL, 11,64 mmol) suspenso em DCM (15 mL), sob azoto. A mistura resultante foi agitada a 25 °C durante 5 horas. Depois adicionou-se à mistura pirrolidina (1,388 mL, 16,63 mmol) e a mistura resultante foi agitada a 25 °C durante a noite. A mistura foi derramada numa coluna de sílica gel e purificada por cromatografia "flash", eluindo com amoníaco metanólico (7 N) 2 até 7 % em DCM. O solvente foi evaporado até à secura, o resíduo foi triturado em acetato de etilo (10 mL), foi recolhido por filtração e seco, dando origem a 8-(1-hidroxietil)-2-morfolino-6-(pirrolidino-1-carbonil)-4H-cromen-4-ona (1,66 g, 80 %) na forma de um sólido bege. Espetro de Massa: M+H⁺ 373.

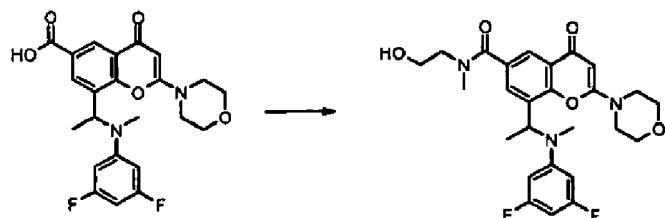


Adicionou-se gota a gota uma solução de tribromofosfina (0,491 mL, 5,22 mmol) em 1,2-dicloroetano (4 mL), a 10 °C, a 8-(1-hidroxietil)-2-morfolino-6-(pirrolidino-1-carbonil)-4H-cromen-4-ona (1,62 g, 4,35 mmol) suspenso em 1,2-dicloroetano (18 mL) sob azoto. A suspensão resultante foi agitada a 50 °C durante 1 hora. A mistura reacional foi deixada arrefecer para a TA sob agitação e foi diluída com éter de dietilo (18 mL). O precipitado foi recolhido por

filtração, foi lavado com éter de dietilo e seco até peso constante, dando origem a bromidrato de 8-(1-bromoetil)-2-morfolino-6-(pirrolidino-1-carbonil)-4H-cromen-4-ona (2,45 g, 100 %) na forma de um sólido branco, que foi utilizado sem purificação adicional. Espetro de NMR (DMSO_d6): 1,79-1,93 (m, 4H), 2,11 (d, 3H), 3,37-3,44 (m, 2H), 3,46-3,53 (m, 2H), 3,57-3,70 (m, 4H), 3,73-3,80 (m, 4H), 5,66 (s, 1H), 5,92 (q, 1H), 7,99-8,03 (m, 2H).

Exemplo 7.0

**8-((1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N-(2-hidroxi-
etil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida**

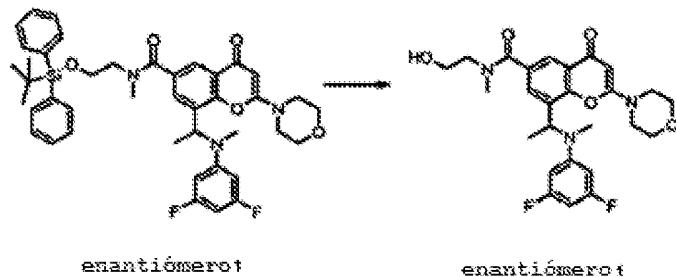


Adicionou-se numa porção TBTU (108 mg, 0,34 mmol) a uma solução agitada de ácido 8-((1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (125 mg, 0,28 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,103 mL, 0,59 mmol) e 2-(metilamino)etanol (0,027 mL, 0,34 mmol) em DMF (1 mL). A solução resultante foi agitada à TA durante 2 horas. A mistura reacional foi filtrada e purificada por HPLC preparativa utilizando uma coluna de fase reversa (C-18, sílica de 5 micrões, 19 mm de diâmetro, 100 mm de comprimento, taxa de fluxo de 40 mL / minuto) e misturas cada vez menos polares de água (contendo carbonato de amónio 0,2 %) e acetonitrilo como eluente. As frações contendo o composto desejado foram evaporadas até à secura,

dando origem a 8-((1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N-(2-hidroxi-ethyl)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (90 mg, 64 %) na forma de um sólido quase branco. Espetro de Massa: $M+H^+$ 502. Espetro de NMR (DMSO- d_6 a 323 °K): 1,58 (d, 3H), 2,65 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,23-3,40 (m, 5H), 3,4-3,71 (m, 7H), 4,74 (bs, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,57 (q, 1H), 6,38 (t, 1H), 6,53 (d, 2H), 7,74 (bs, 1H), 7,93 (s, 1H).

Exemplo 7.0a

8-((1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N-(2-hidroxi-ethyl)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (enantiómero 1)



Adicionou-se fluoreto de tetrabutilamónio (0,568 mL, 0,57 mmol) a uma solução agitada de N-(2-(tert-butildifenilsilil-oxi)etil)-8-((1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida enantiómero 1 (210 mg, 0,28 mmol) dissolvido em THF (2 mL), à TA sob azoto, e a solução resultante foi agitada durante 16 horas. A mistura foi evaporada até à secura, foi diluída com DCM e lavada com água, salmoura, foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. O produto em bruto foi purificado por cromatografia "flash" em sílica gel, eluindo com MeOH 5 até

7 % em DCM. O solvente foi evaporado até à secura, a goma foi triturada em éter/pentano, o sólido foi recolhido por filtração e foi seco, dando origem a 8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N-(2-hidroxietil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida enantiómero 1 (79 mg, 56 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: $M+H^+$ 502. $[\alpha]_D^{20} = -9^\circ$ em MeCN.

O composto N-(2-(tert-butildifenilsiloxi)etil)-8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida enantiómero 1 utilizado como material de partida foi preparado do modo seguinte:



A uma solução de 2-(metilamino)etanol (2,14 mL, 26,6 mmol) em DCM (60 mL) adicionou-se trietilamina (4,1 mL, 29,3 mmol), N,N-dimetilpiridin-4-amina (1,63 g, 13,3 mmol) e tert-butilclorodifenilsilano (7,6 mL, 29,3 mmol). A reação foi agitada durante a noite a 40 °C. Após arrefecimento para a TA, a reação foi rapidamente arrefecida com água (20 mL) e éter (100 mL). A fase orgânica foi lavada com água, salmoura, foi seca em sulfato de magnésio e concentrada, obtendo-se o produto em bruto que foi purificado por cromatografia "flash" em sílica gel, eluindo com MeOH 0 até 10 % em DCM. O solvente foi evaporado até à secura, dando origem a 2-(tert-butil-difenilsiloxi)-N-metiletanamina (4,4 g, 53 %) na forma de um óleo incolor. Espetro de NMR (DMSO-d6): 0,99 (s, 9H), 2,27 (s, 3H), 2,63 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 7,40-7,49 (m, 6H), 7,60-7,65 (m, 4H).

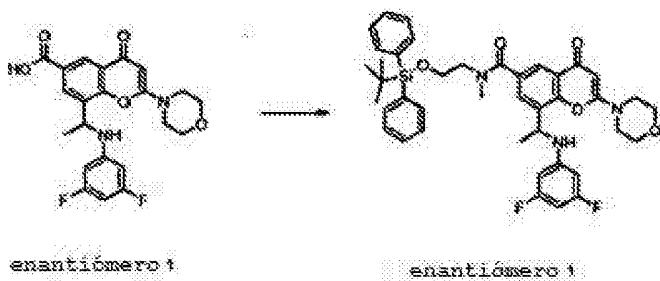
O ácido 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico foi preparado como descrito no Exemplo 2.00 e os dois enantiómeros foram separados por HPLC preparativa quiral utilizando as condições seguintes:

| | |
|------------------------|--------------------------------------|
| Instrumento | Kronlab |
| Coluna | 100 mm Chiralpak IC 20 μm |
| Eluente | DCM/IPA/HOAC/TEA 50/50/0,2/0,1 |
| Temperatura do Forno | Ambiente |
| Fluxo | 350 mL/minuto |
| Comprimento de Onda | 254 nm, 280 nm |
| Conc. da Amostra | 4,5 g/100 mL em DCM/IPA 50/50 |
| Volume de injeção | 100 mL |
| Tempo de Processamento | 40 minutos |

A quantidade de 48,1 g do composto racémico foi separada utilizando as condições acima, dando origem a:

Enantiómero que eluiu em primeiro lugar 24 g (potência 76 %) $[\alpha]_D^{20} \approx +115^\circ$ em MeCN (enantiómero 1)

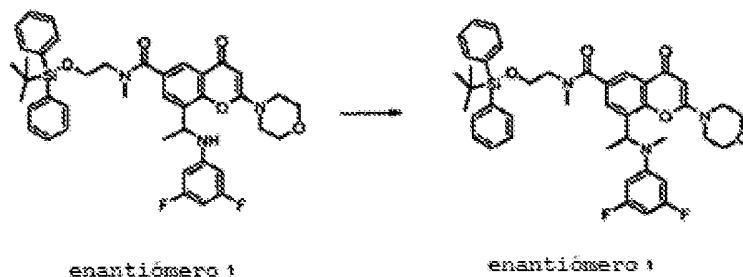
Enantiómero que eluiu em segundo lugar 24,1 g (potência 81 %) $[\alpha]_D^{20} \approx -102^\circ$ em MeCN (enantiómero 2)



Adicionou-se numa porção cloridrato de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodi-imida (135 mg, 0,71 mmol) a ácido 8-

(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (200 mg, 0,35 mmol, enantiómero 1; $[\alpha]_{D}^{20} +115^\circ$), 2-(tert-butildifenilsililoxi)-N-metiletanamina (221 mg, 0,71 mmol) e N-Óxido de 2-hidroxipiridina (78 mg, 0,71 mmol) dissolvido em DCM (2 mL) sob argon. A solução resultante foi agitada à TA durante a noite. A solução foi evaporada até à secura, adicionou-se água e o produto foi extraído com DCM. A fase orgânica foi lavada com salmoura e foi seca em sulfato de magnésio, o solvente foi evaporado, dando origem a N-(2-(tert-butildifenilsililoxi)etil)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (94 %) na forma de um sólido branco.

Espetro de Massa: $M+H^+$ 726.

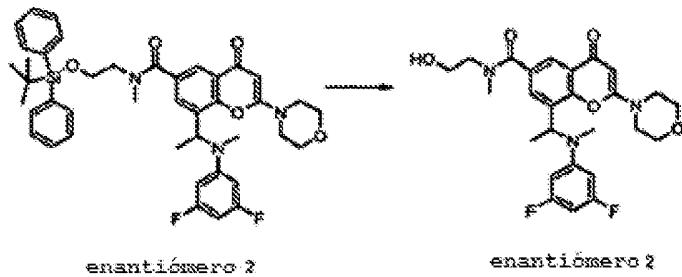


Adicionou-se bis(trimetilsilil)amida de lítio (0,539 mL, 0,54 mmol) a uma solução agitada de N-(2-(tert-butildifenil-sililoxi)etil)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (230 mg, 0,32 mmol) dissolvido em THF seco (3 mL). A solução foi agitada ao longo de um período de 10 minutos a -20°C sob azoto. Adicionou-se à mistura sulfato de dimetilo (0,051 mL, 0,54 mmol) e a temperatura da suspensão resultante foi deixada aumentar para a TA durante 1 hora 30 minutos sob azoto. Adicionou-se uma solução aquosa saturada de NH_4Cl e a mistura reacional foi extraída com DCM. As fases orgânicas combinadas foram

lavadas com salmoura, foram secas em sulfato de magnésio e concentradas. O produto em bruto foi diluído com DCM e purificado por cromatografia "flash" em sílica gel, eluindo com álcool etílico 4 % em DCM. O solvente foi evaporado até à secura, dando origem a N-(2-(tert-butil-difenilsiloxi)etil)-8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida enantiómero 1 (210 mg, 90 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: M+H⁺ 740.

Exemplo 7.0b

8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N-(2-hidroxietil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (enantiómero 2)

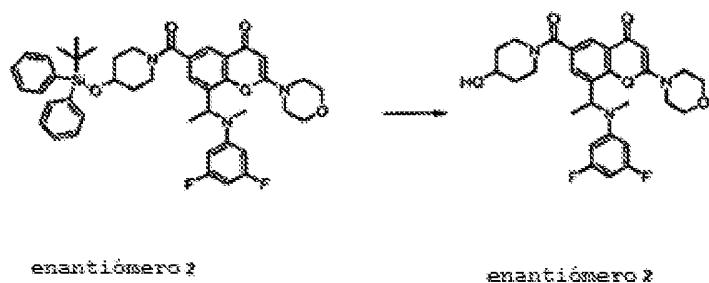


Este composto foi preparado utilizando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 7.0a mas utilizando o enantiómero 2 do ácido 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico ($[\alpha]_{D20}^0: -102^\circ$). Assim, o enantiómero 2 de N-(2-(tert-butildifenilsiloxi)etil)-8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (1,8 g, 2,43 mmol) deu origem a 8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-hidroxietil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-

carboxamida enantiómero 2 (0,985 g, 80 %) na forma de um sólido branco $[\alpha]_{D20}^0$: +10 ° em MeCN. Espetro de Massa: M+H⁺ 502. Espetro de NMR (DMSO-d₆): 1,54 (bs, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,96 (s, 1,5H), 3,01 (s, 1,5H), 3,20-3,30 (m, 4H), 3,41-3,58 (m, 7H), 3,65 (bs, 1 H), 4,68 (bs, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,58 (q, 1H), 6,40 (d, 2H), 6,54 (t, 1H), 7,70 (bs, 0,5H), 7,77 (bs, 0,5H), 7,90 (bs, 0,5H) 7,93 (bs, 0,5H).

Exemplo 7.01a

8-((1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-(4-hidroxipiperidino-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona
(enantiómero 2)



Adicionou-se gota a gota fluoreto de tetrabutilamónio (1 N em THF) (7,83 mL, 7,83 mmol) a uma solução agitada de 6-(4-(tert-butildifenilsililoxi)piperidino-1-carbonil)-8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona (3 g, 3,92 mmol, enantiómero 2 no Exemplo 7.0a, $[\alpha]_{D20}^{20} \approx -102^\circ$) dissolvido em THF (20 mL), à TA sob azoto, e o sistema foi agitado durante 2 horas. A mistura foi evaporada até à secura, foi diluída com DCM, lavada com água. A fase orgânica foi lavada com salmoura, foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. O produto em bruto foi purificado por cromatografia "flash" em sílica gel (80 g), eluindo com MeOH 3 até 7 % em DCM. O solvente

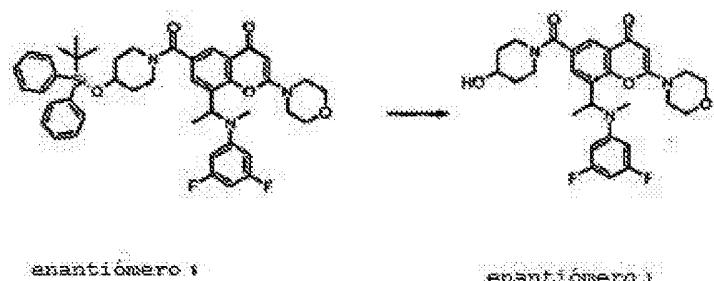
foi evaporado até à secura, obtendo-se uma espuma que foi triturada em éter (2-5 mL). O sólido branco resultante foi recolhido por filtração e foi seco, dando origem a 8-(1-((3,5-difluoro-fenil)(metil)amino)etil)-6-(4-hidroxipiperidino-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona enantiómero 2 (1,7 g, 82 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: $M+H^+$ 528. $[\alpha]_{20}^D$: +7 ° em MeCN.

A preparação do composto racémico 8-(1-((3,5-difluoro-fenil)(metil)amino)etil)-6-(4-hidroxipiperidino-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona é descrita no Exemplo 5.01.

O composto 6-(4-(tert-butildifenilsililoxi)piperidino-1-carbonil)-8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona enantiómero 2 utilizado como material de partida foi preparado utilizando um procedimento análogo ao descrito para a síntese do material de partida no Exemplo 7.0a. Espetro de Massa: $M+H^+$ 766.

Exemplo 7.01b

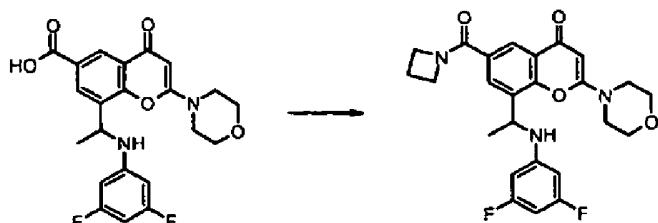
**8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-(4-hidroxipiperidino-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona
(enantiómero 1)**



Este composto foi preparado utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 7.01 a com a exceção de o material de partida de ácido quiral ter sido ácido 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)ethyl)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico enantiómero 1 ($[\alpha]_{D_{20}}^D$ °: +115 °) do Exemplo 7.0a. Deste modo obteve-se: 8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil) amino)ethyl)-6-(4-hidroxipiperidino-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona enantiómero 1 (45 mg, 69 %) na forma de um sólido branco. $[\alpha]_{D_{20}}^D$ °: -3 ° em MeCN. Espetro de Massa: $M+H^+$ 528.

Exemplo 7.02

6-(azetidino-1-carbonil)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)ethyl)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona (enantiómero 2)

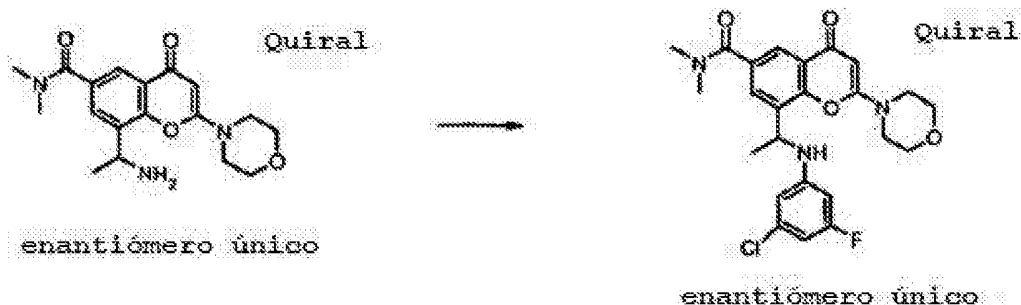


Adicionou-se em porções tetrafluoroborato de 2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisourónio (409 mg, 1,36 mmol) a uma suspensão do enantiómero 2 do ácido 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)ethyl)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico ($[\alpha]_{D_{20}}^D$ °: -102 °, enantiómero 2, ver Exemplo 7.0a) (450 mg, 1,05 mmol) e N-etyl-N-isopropilpropan-2-amina (0,310 mL, 1,78 mmol) em DCM (5 mL), à TA sob azoto. A mistura resultante foi agitada à TA durante 4 horas. Depois adicionou-se azetidina (0,211 mL, 3,14 mmol) à mistura e manteve-se a agitação durante a noite. A mistura foi diluída com DMF e concentrada para remover DCM. A

mistura reacional foi purificada por HPLC preparativa num sistema Waters X-Bridge. As frações foram evaporadas até à secura, dando origem a um sólido branco 6-(azetidino-1-carbonil)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona (300 mg, 61 %). Espetro de Massa: $M+H^+$ 470. $[\alpha]_{20}^D$:-113 ° em MeCN. Espetro de NMR (DMSO-d₆): 1,50 (d, 3H), 2,18-2,28 (m, 2H), 3,50-3,63 (m, 4H), 3,69-3,78 (m, 4H), 3,98-4,07 (m, 2H), 4,09-4,19 (m, 2H), 4,97-5,05 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 6,15 (d, 2H), 6,21 (t, 1 H), 7,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,02 (d, 1H).

Exemplo 8.0

8-(1-(3-cloro-5-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (enantiómero único)



A uma mistura de 8-(1-aminoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (350 mg, 1,01 mmol, enantiómero único, $[\alpha]_{20}^D$: +35 ° em acetonitrilo), carbonato de césio (1288 mg, 3,95 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-di-il) bis(difenilfosfina) (147 mg, 0,25 mmol) e 1-bromo-3-cloro-5-fluorobenzeno (467 mg, 2,23 mmol) em 1,4-dioxano desgaseificado (2 mL), adicionou-se tris(dibenzilideno-acetona)dipaládio (70 mg, 0,08 mmol). A suspensão foi aquecida num recipiente vedado a 95 °C

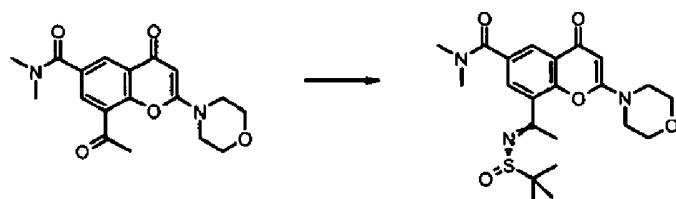
durante 16 horas. A mistura reacional foi filtrada numa pequena almofada de dicalite e foi concentrada sob pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado por cromatografia "flash" em sílica gel, eluindo com isopropanol 0 até 8 % em DCM. O solvente foi evaporado até à secura, o produto foi triturado com éter de dietilo - DCM (9:1), foi recolhido por filtração e seco, dando origem a 8-(1-(3-cloro-5-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (320 mg; 67 %) na forma de um sólido amarelo claro. Espetro de Massa: $M+H^+$ 474. $[\alpha]_{D20}^D$: -138 °. Espetro de NMR (DMSO-d₆): 1,52 (d, 3H), 2,75 (bs, 3H), 2,95 (bs, 3H), 3,49-3,63 (m, 4H), 3,70-3,79 (m, 4H), 4,98-5,07 (m, 1H), 5,60 (s, 1H), 6,23 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,43 (ddd, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,80 (d, 1H).

O composto 8-(1-aminoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (enantiómero único, $[\alpha]_{D20}^D$: +35 ° em acetonitrilo) utilizado como material de partida foi preparado do modo seguinte:

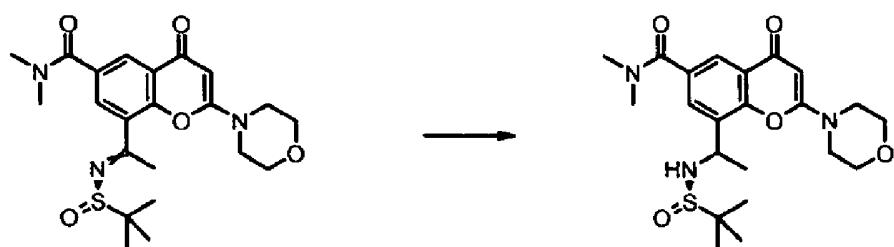


Adicionou-se N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (9,4 mL, 53,9 mmol) a ácido 8-acetyl-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (5,7 g, 18 mmol) em DCM (100 mL). Cinco minutos mais tarde adicionaram-se cloridrato de dimetilamina (2,9 g, 35,9 mmol) e tetrafluoroborato de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisourónio (6,92 g, 21,6 mmol). A mistura foi diluída com DCM, foi lavada com NaHCO₃, seca em sulfato de magnésio e concentrada, dando origem ao produto em bruto que foi purificado por

cromatografia "flash" em sílica gel, eluindo com 0 até 5 % MeOH / DCM. O solvente foi evaporado até à secura, dando origem a 8-acetil-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (2,75 g, 46 %) na forma de um sólido amarelo. Espetro de Massa: $M+H^+$ 345.

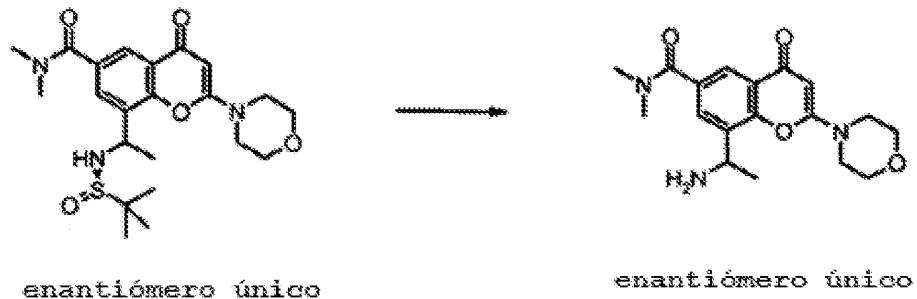


Adicionou-se tetraetoxititânio (12,5 g, 46,5 mmol) a uma solução agitada de 8-acetil-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (4 g, 11,6 mmol) e (R)-2-metil-propano-2-sulfinamida (2,48 g, 20,4 mmol) em THF (100 mL) sob azoto. A mistura resultante foi agitada no refluxo durante 24 horas. A mistura reacional foi deixada arrefecer para a TA, foi interrompida com salmoura (100 mL) e diluída com acetato de etilo. O precipitado foi removido por filtração em celite e foi lavado com acetato de etilo. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etilo. As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com água (duas vezes), salmoura, foram secas em sulfato de magnésio e concentradas até à secura, obtendo-se 2 g do produto desejado. Recuperou-se mais produto (2,8 g) da fase aquosa por extração com DCM. Os 2 lotes foram combinados, dando origem a 8-(1-(tert-butylsulfinilimino)ethyl)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (4,5 g, 87 %) na forma de uma espuma amarela, que foi utilizada no passo seguinte sem purificação adicional. Espetro de Massa: $M+H^+$ 448.



O composto 8-(1-(tert-butilsulfinilimino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida foi diluído em DCM (35 mL) e MeOH (35 mL), adicionaram-se ácido acético (4,6 mL, 80,4 mmol) e cianotri-hidroborato de sódio (1,9 g, 30,2 mmol) a -15 °C. A mistura resultante foi agitada a -15 °C durante 5 horas, depois foi deixada aquecer para 0 °C. Adicionou-se a 0 °C uma solução saturada de Na₂CO₃ até pH~8-9 e o sistema foi extraído com DCM (x2). A fase orgânica foi lavada com salmoura, foi seca em sulfato de magnésio e concentrada. O produto em bruto foi purificado por cromatografia "flash" em sílica gel (coluna de SiO₂, 15-40 µm-150 g Merck), eluindo com ETOH 5 até 15 % em DCM. As frações contendo produto impuro foram concentradas e repurificadas utilizando o mesmo sistema. As frações contendo 8-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida pura foram combinadas e o solvente foi evaporado até à secura, obtendo-se 2,48 g (5,52 mmol, 54,9 %) na forma de uma espuma branca. As frações contendo uma mistura de diastereoisómeros foram combinadas, concentradas e purificadas por HPLC preparativa num sistema Waters X-Bridge. As frações contendo o composto desejado foram evaporadas até à secura, obtendo-se outro lote de 8-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (0,25 g, 0,556 mmol, 5,53 %) na forma de uma espuma branca. Estes 2 lotes (2,48 g) e (0,25 g) foram combinados, dando origem a 8-(1-

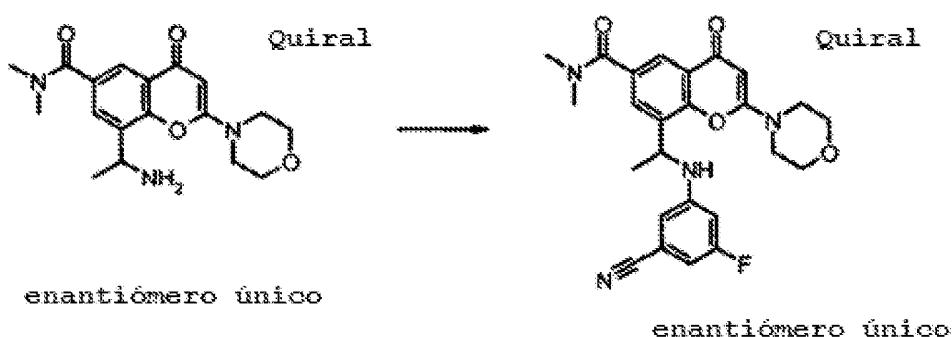
((R)-1,1-dimetiletilsulfamido)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (2,73 g, 60 %, excesso diastereomérico > 95 %). Espetro de Massa: M+H⁺ 450.



Adicionou-se cloreto de hidrogénio em dioxano 4 M (15 mL, 60,1 mmol) a 8-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (2,7 g, 6,0 mmol) dissolvido em dioxano (40 mL). A suspensão branca resultante foi agitada à TA durante 1 hora, foi recolhida por filtração, lavada com éter de dietilo e seca. Foi dissolvida numa solução de amoniaco metanólico (7 N) 5 % em DCM (200 mL) e foi agitada durante 5 minutos. O precipitado (NH₄Cl) foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado até à secura, dando origem a 8-(1-aminoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (enantiómero único, 1,85 g, 89 %) na forma de um sólido quase branco. Espetro de Massa: M+H⁺ 346. [α]₂₀^D : +35 ° em acetonitrilo.

Exemplo 8.01

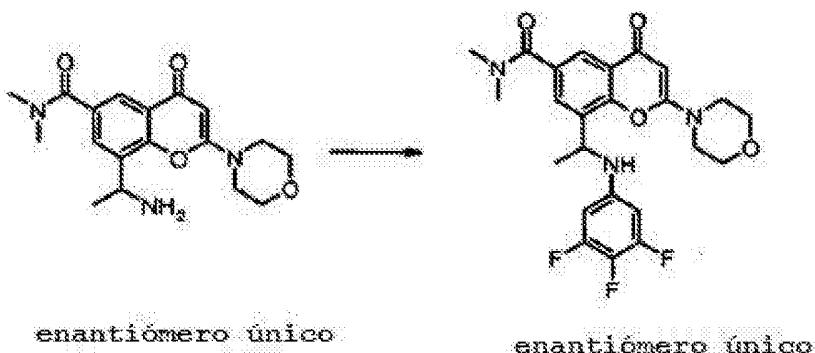
8-(1-(3-ciano-5-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (enantiómero único)



8-(1-Aminoethyl)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (300 mg, 0,87 mmol, $[\alpha]_{D}^{20} \therefore +35^\circ$ em acetonitrilo) reagiu com 3-bromo-5-fluorobenzonitrilo (382 mg, 1,91 mmol) utilizando um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 8.00. A purificação foi realizada por cromatografia "flash" em sílica gel, eluindo com MeOH 0 até 5 % em DCM, seguido de HPLC preparativa num sistema Waters X-Bridge. As frações contendo o composto desejado foram evaporadas até à secura, dando origem a 8-(1-(3-ciano-5-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (330 mg, 82 %) na forma de um sólido branco claro. Espetro de Massa: $M+H^+$ 465. $[\alpha]_{D}^{20} \therefore -128^\circ$ em MeCN. Espetro de NMR ($CDCl_3$): 1,51 (d, 3H), 2,91 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,44-3,60 (m, 4H), 3,78-3,93 (m, 4H), 4,85-4,94 (m, 1H), 5,17 (d, 1H), 5,56 (s, 1H), 6,38 (ddd, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,61 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,12 (d, 1H).

Exemplo 8.02

N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(3,4,5-trifluorofenil-amino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida (enantiómero único)

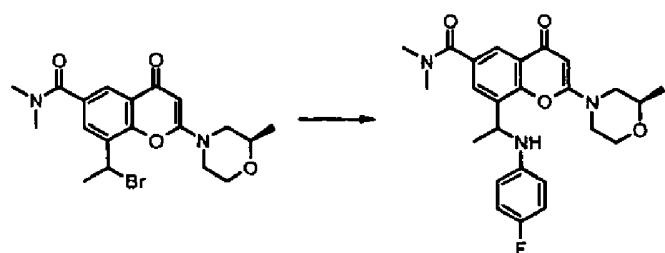


8-(1-Aminoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (232 mg, 0,67 mmol, $[\alpha]_{D_{20}}^{\circ} : +35^\circ$ em acetonitrilo), ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico (236 mg, 1,34 mmol), diacetoxicobre hidratado (148 mg, 0,74 mmol) e crivos moleculares 4A (1 g) foram pesados num balão. Adicionou-se dicloroetano (4 mL) e depois piridina (0,109 mL, 1,34 mmol) e a mistura resultante foi agitada à TA durante 2 dias sob uma atmosfera de oxigénio. A mistura foi diluída com DCM, foi filtrada numa almofada de celite, o filtrado foi lavado com uma solução aquosa de NaOH 0,5 N e a fase aquosa foi extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de magnésio e concentradas. O produto em bruto foi purificado por cromatografia "flash" em sílica gel, eluindo com MeOH 0 até 10 % em acetato de etilo/DCM (1:1). O solvente foi evaporado até à secura, dando origem a N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(3,4,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida enantiómero único (100 mg, 31 %) na forma de uma espuma branca. Espetro de Massa: $M+H^+$ 476.

$[\alpha]_D^{20} \approx -108^\circ$ em MeCN. Espetro de NMR (CDCl₃): 1,56 (d, 3H), 2,91 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,47-3,56 (m, 4H), 3,82-3,90 (m, 4H), 4,35 (d, 1 H), 4,79-4,88 (m, 1 H), 5,56 (s, 1H), 6,03 (dd, 2H), 7,70 (d, 1 H), 8,12 (d, 1H).

Exemplo 9.0

8-(1-(4-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-((R)-2-metil-morfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



Bromidrato de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-((R)-2-metil-morfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (150 mg, 0,30 mmol) e 4-fluoroanilina (0,113 mL, 1,19 mmol) em DMA (1 mL) foram agitados à TA durante 4 horas. A mistura reacional foi filtrada e purificada por HPLC preparativa utilizando uma coluna de fase reversa (C-18, sílica de 5 micrones, 19 mm de diâmetro, 100 mm de comprimento, taxa de fluxo de 40 mL / minuto) e misturas cada vez menos polares de água (contendo carbonato de amónio 0,2 %) e acetonitrilo como eluente. Foi realizada uma purificação adicional por cromatografia "flash" em sílica gel, eluindo com MeOH 0 até 10 % em DCM. O solvente foi evaporado até à secura, obtendo-se um óleo que foi triturado com pentano, dando origem a 8-(1-(4-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-((R)-2-metil-morfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (80 mg, 59 %) na forma de um sólido branco. Espetro de NMR (DMSO_d6): 1,16 (d, 3H), 1,50 (d, 3H), 2,66 (bs, 3H), 2,81

(ddd, 1H), 2,93 (bs, 3H), 3,14 (ddd, 1H), 3,57-3,70 (m, 2H), 3,87-4,03 (m, 3H), 4,93-5,01 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 6,24-6,29 (m, 1H), 6,43-6,50 (m, 2H), 6,85 (t, 2H), 7,55 (d, 0,5H), 7,56 (d, 0,5H), 7,77 (d, 1H).

O bromidrato de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida utilizado como material de partida foi preparado do modo seguinte:



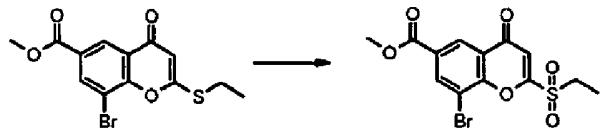
A uma suspensão de 3-acetil-5-bromo-4-hidroxibenzoato de metilo (75 g, 258 mmol) em THF (350 mL), a -50 °C sob azoto, adicionou-se bis(trimetilsilil)amida de sódio (1 M em THF) (904 mL, 903,58 mmol) ao longo de um período de 15 minutos. A solução escura foi deixada aquecer para -5-0 °C e foi agitada durante 1 hora. Adicionou-se à solução, numa porção, dissulfureto de carbono (24,8 mL, 413 mmol) a -20 °C. A mistura foi deixada aquecer para a TA e foi agitada durante 24 horas.

A mistura reacional foi arrefecida para -50 °C, foi interrompida lentamente com uma solução aquosa 15 % de H₂SO₄ (750 mL) (necessário armadilhar o H₂S formado). A reação foi extraída 3 vezes com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com salmoura, foi seca em sulfato de magnésio e concentrada. Este resíduo foi triturado com DCM (500 mL), foi recolhido por filtração, lavado com éter e seco sob vácuo, obtendo-se 8-bromo-4-hidroxi-2-tioxo-2H-cromeno-6-carboxilato de metilo (33,5 g, 41 %) na forma de um sólido amarelo. O filtrado foi evaporado e a goma escura resultante foi triturada com acetato de etilo (300 mL),

obtendo-se um sólido que foi recolhido por filtração, foi lavado com éter e seco sob vácuo, dando origem a um segundo lote de 8-bromo-4-hidroxi-2-tioxo-2H-cromeno-6-carboxilato de metilo (17,5 g, 22 %) na forma de um sólido laranja. Espetro de Massa: $[M-H]^-$ 314 para ambos os lotes.



Adicionou-se iodoetano (2,04 mL, 25,54 mmol) a uma suspensão agitada de 8-bromo-4-hidroxi-2-tioxo-2H-cromeno-6-carboxilato de metilo (2,3 g, 7,30 mmol) e carbonato de potássio (1,21 g, 8,76 mmol) em acetona (100 mL) sob árgon. A mistura resultante foi agitada a 60 °C durante 2 horas. A mistura foi concentrada em vácuo e o resíduo foi submetido a partição entre água e DCM. A camada aquosa foi extraída para DCM e os extractos orgânicos foram combinados, foram lavados com salmoura, secos em sulfato de magnésio e evaporados. O produto em bruto foi purificado por cromatografia "flash" em sílica gel, eluindo com acetato de etilo 0 até 10 % em DCM. O solvente foi evaporado até à secura, dando origem a 8-bromo-2-(etiltio)-4-oxo-4H-chromeno-6-carboxilato de metilo (1,8 g, 72 %) na forma de um sólido laranja. Espetro de Massa: $M+H^+$ 343.



A uma solução agitada de 8-bromo-2-(etiltio)-4-oxo-4H-chromeno-6-carboxilato de metilo (1,8 g, 5,24 mmol) em DCM (40 mL) adicionou-se gota a gota ácido 3-clorobenzoperoxíco (2,59 g, 10,49 mmol), mantendo a temperatura a cerca de 20 °C com um banho frio, depois o

sistema foi deixado com agitação à TA durante 2 horas. A solução foi arrefecida para -15 °C, o sólido foi filtrado e enxaguado com DCM frio. O filtrado foi depois lavado com uma solução de sulfotioato de sódio penta-hidratado (0,651 g, 2,62 mmol) em 30 mL de H₂O e duas vezes com uma solução de NaHCO₃. A camada orgânica foi seca em sulfato de magnésio e evaporada, dando origem a 8-bromo-2-(etilsulfonil)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (1,85 g, 94 %) na forma de um pó vermelho consistindo aproximadamente numa mistura 70:30 de sulfona/sulfóxido, que foi utilizada como tal no passo seguinte.



Adicionou-se gota a gota uma mistura de cloridrato de (R)-2-metilmorfolina (0,436 g, 3,17 mmol) e N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (1,184 mL, 6,80 mmol) em DCM (5 mL) a uma solução agitada de 8-bromo-2-(etilsulfonil)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (0,85 g, 2,27 mmol) em DCM (10 mL), a 10 °C sob argônio. A solução resultante foi agitada à TA durante 3 horas. A mistura reacional foi rapidamente arrefecida com HCl 1 M, as fases foram separadas, a fase orgânica foi lavada com salmoura, foi seca em sulfato de magnésio e concentrada, obtendo-se o produto em bruto que foi purificado por cromatografia "flash" em sílica gel, eluindo com MeOH 0 até 10 % em DCM. O solvente foi evaporado até à secura, dando origem, após uma trituração com éter, a 8-bromo-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (0,760 g, 88 %) na forma de uma espuma amarela clara.

Espetro de Massa: M+H⁺ 382. A reação foi repetida numa

escala semelhante antes de prosseguir para o passo seguinte.



8-Bromo-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (1,45 g, 3,79 mmol), cloreto de bis (trifenilfosfina)paládio(II) (0,107 g, 0,15 mmol) e tributil (1-etoxivinil)estanano (1,346 mL, 3,98 mmol) em 1,4-dioxano (20 mL) foram desgaseificados, purgados com argon e aquecidos para 90 °C durante 4 horas. Após arrefecimento para a TA adicionou-se HCl 2 N (1,9 mL, 3,79 mmol) e a mistura foi deixada com agitação durante 1 hora. A mistura reacional foi concentrada, foi suspensa em água, neutralizada com NaHCO₃ e extraída com DCM. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, foram secas em sulfato de magnésio e concentradas. O produto em bruto foi triturado com n-heptano, filtrado e triturado novamente com éter, foi filtrado e seco, dando origem a 8-acetyl-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (1,15 g, 88 %) na forma de um sólido cinzento. Espetro de Massa: M+H⁺ 346.

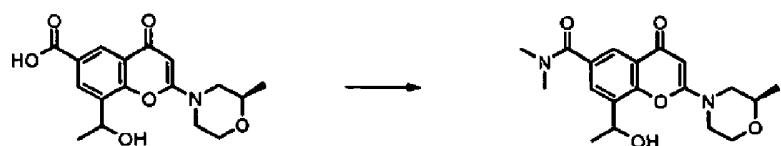


A uma solução de 8-acetyl-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (1,15 g, 3,33 mmol) em MeOH (20 mL)/DCM (10 mL) adicionou-se tetra-hidroborato de sódio (0,139 g, 3,66 mmol) a -10 °C. A mistura reacional foi rapidamente arrefecida com água (50 mL) 15 minutos mais tarde. Removeram-se os voláteis e a camada aquosa foi

extraída duas vezes com DCM. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, foram secas em sulfato de magnésio e concentradas. O resíduo foi triturado com MTBE/DCM (9/1) e foi recolhido por filtração, dando origem a 8-(1-hidroxietil)-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (1,0 g, 86 %) na forma de um sólido cinzento, que foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional. Espetro de Massa: $M+H^+$ 348.

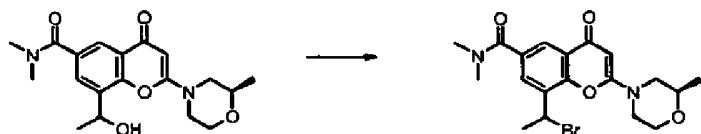


Adicionou-se NaOH (3,56 mL, 7,11 mmol) a uma suspensão agitada de 8-(1-hidroxietil)-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (988 mg, 2,84 mmol) em MeOH (10 mL) / água (10 mL). A mistura resultante foi agitada à TA durante 1 hora, depois foi acidificada para pH 2-3 com HCl aquoso 2 N (7,68 mL, 7,68 mmol). O precipitado resultante foi recolhido por filtração, foi lavado com éter de dietilo e seco, dando origem a ácido 8-(1-hidroxietil)-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (900 mg, 95 %) na forma de um sólido cinzento, que foi utilizado sem purificação adicional. Espetro de Massa: $M+H^+$ 334.



Adicionou-se em porções tetrafluoroborato de 2-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisourónio (2,38 g, 3,96 mmol) a ácido 8-(1-hidroxietil)-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (0,88 g, 2,64 mmol) e N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,380 mL, 7,92 mmol) suspenso em

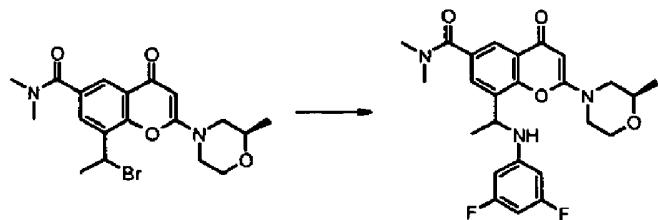
DCM (15 mL) a 10 °C sob azoto. A mistura resultante foi agitada à TA durante 2 horas. Depois adicionou-se dimetilamina (3,96 mL, 7,92 mmol), a 10 °C, e a mistura resultante foi agitada à TA durante a noite. A mistura foi derramada numa coluna de sílica gel e purificada por cromatografia "flash", eluindo com amoníaco metanólico (7 N) 0 até 10 % em DCM. O solvente foi evaporado até à secura, obtendo-se uma espuma que cristalizou a partir de acetato de etilo, o sólido foi recolhido por filtração e foi seco até peso constante num forno de vácuo, dando origem a 8-(1-hidroxietil)-N,N-dimetil-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (0,800 g, 84 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: M+H⁺ 361.



Adicionou-se gota a gota uma solução de tribromofosfina (0,215 mL, 2,29 mmol) em 1,2-dicloroetano (1 mL), a 10 °C, a 8-(1-hidroxietil)-N,N-dimetil-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (750 mg, 2,08 mmol) suspenso em 1,2-dicloroetano (9 mL) sob azoto. A suspensão resultante foi agitada a 50 °C durante 1 hora. A mistura reacional foi deixada arrefecer para a TA sob agitação e foi diluída com éter de dietilo (40 mL). O precipitado foi recolhido por filtração, foi lavado com éter de dietilo e seco até peso constante, dando origem a bromidrato de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (1,3 g, 124 %) na forma de um sólido branco, que foi utilizado sem purificação adicional. Espetro de Massa: M+H⁺ 424.

Exemplo 9.01

8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-((R)-2-metilmorfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



Bromidrato de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (1 g, 1,98 mmol) e 3,5-difluoroanilina (1,024 g, 7,93 mmol) em DMA (5 mL) reagiram como descrito no **Exemplo 9.0**, dando origem a 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (0,550 g, 57 %).
Espetro de Massa: $M+H^+$ 472. Espetro de NMR (DMSO δ 6): 1,16 (d, 3H), 1,52 (d, 3H), 2,74 (bs, 3H), 2,75-2,84 (m, 1H), 2,95 (bs, 3H), 3,08-3,16 (m, 1H), 3,56-3,68 (m, 2H), 3,86-4,04 (m, 3H), 4,97-5,08 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 6,12-6,19 (m, 2H), 6,22 (t, 1H), 6,93 (d, 0,5H), 6,94 (d, 0,5H), 6,54 (d, 0,5H), 6,55 (d, 0,5H), 7,81 (s, 1H).

A mistura acima de diastereoisómeros (495 mg) foi purificada por HPLC preparativa quiral utilizando as condições seguintes:

| | |
|----------------------|-------------------------------|
| Coluna | CelluCoat 250 x 50 10 μ m |
| Eluente | Heptano/IPA/TEA 50/50/0,1 |
| Temperatura do Forno | Ambiente |
| Fluxo | 120 mL/minuto |

| | |
|---------------------|-----------------------|
| Comprimento de Onda | 270 nm |
| Conc. da Amostra | 50 mg/mL EtoH/DCM 1:1 |
| Quantidade injetada | 495 mg |

Diastereoisómero que eluiu em primeiro lugar 234 mg

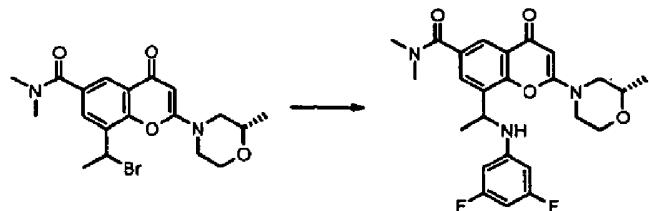
(Exemplo 9.01a) $[\alpha]_{D20}^D : +136^\circ$ em MeCN.

Diastereoisómero que eluiu em segundo lugar 240 mg **(Exemplo**

9.01b) $[\alpha]_{D20}^D : -99^\circ$ em MeCN.

Exemplo 9.02

8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-((S)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



Uma solução de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-((S)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (670 mg, 1,42 mmol) e 3,5-difluoroanilina (736 mg, 5,70 mmol) em DMA (4 mL) foi agitada a 50 °C durante 4 horas, depois à t.a. durante o fim de semana. A mistura reacional foi diluída com acetato de etilo, foi lavada com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, água, salmoura, foi seca em sulfato de magnésio e concentrada, obtendo-se o produto em bruto que foi purificado por cromatografia "flash" em sílica gel, eluindo com MeOH 0 até 10 % em DCM. O solvente foi evaporado até à secura e a espuma obtida foi triturada com éter de dietilo, obtendo-se um sólido branco que foi recolhido por filtração e seco sob vácuo, dando

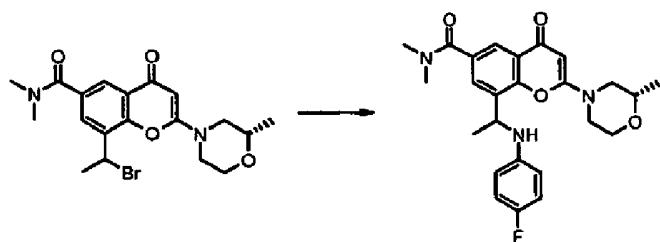
origem a 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-((S)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (400 mg, 60 %). Espetro de Massa: M+H⁺ 472. Espetro de NMR (CDCl₃): 1,25 (d, 3H), 1,61 (d parcialmente escondido por H₂O, 3H), 2,83 (ddd, 1H), 2,90 (bs, 3H), 3,08 (bs, 3H), 3,18 (dddd, 1H), 3,63-3,82 (m, 4H), 4,02 (ddd, 1H), 4,37 (bs, 1H), 4,88-4,97 (m, 1H), 5,55 (s, 1 H), 5,97 (d, 2H), 6,13 (t, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,12 (d, 1H).

A mistura acima de diastereoisómeros (370 mg) foi purificada por HPLC preparativa quiral utilizando as condições seguintes:

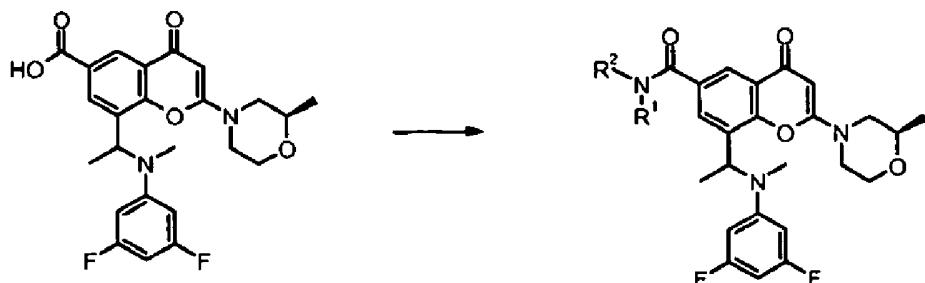
| | |
|----------------------|---------------------------------|
| Coluna | Chiralpak IC 20 x 250 mm, 10 µm |
| Eluente | DCM/IPA 6:4 |
| Temperatura do Forno | Ambiente |
| Fluxo | 20 mL/minuto |
| Comprimento de Onda | 280 nm |
| Conc. da Amostra | 110 mg/mL em DCM/MeOH 6:4 |
| Injeção | 55 mg |

Diastereoisómero que eluiu em primeiro lugar 122 mg
(Exemplo 9.02a) $[\alpha]_{D_{20}}^0: +111^\circ$ em MeCN

Diastereoisómero que eluiu em segundo lugar 105 mg **(Exemplo 9.02b)** $[\alpha]_{D_{20}}^0: -163^\circ$ em MeCN

Exemplo 9.03**8-(1-(4-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-((S)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida**

8-(1-Bromoetil)-N,N-dimetil-2-((S)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (110 mg, 0,20 mmol) e 4-fluoroanilina em DMA (1 mL) foram agitados a 50 °C durante 5 horas. A mistura reacional foi purificada por HPLC preparativa num sistema Waters X-Bridge. As frações contendo o composto desejado foram concentradas. A goma obtida foi triturada em éter de dietilo e éter de petróleo, o sólido resultante foi recolhido por filtração e foi seco, dando origem a 8-(1-(4-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-((S)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (45 mg, 51 %) na forma de um sólido branco. Espetro de Massa: M+H⁺ 545. Espetro de NMR (CDCl₃): 1,25 (d, 1,5H), 1,26 (d, 1,5H), 1,61 (d, 3H), 2,77-2,88 (m, 1H), 2,83 (bs, 3H), 3,06 (bs, 3H), 3,13-3,22 (m, 1H), 3,64-3,82 (m, 4H), 3,97 (bs, 1H), 3,98-4,06 (m, 1H), 4,91 (q, 1H), 5,56 (s, 1H), 6,37-6,43 (m, 2H), 6,82 (t, 2H), 7,73 (d, 1H), 8,11 (d, 1H).

Exemplo 10.0

Para a preparação dos compostos dos Exemplos 10.01 até 10.03 (apresentados na Tabela III), adicionou-se numa porção TBTU (96 mg, 0,30 mmol) a uma solução agitada do reagente amina desejado (-, 0,30 mmol), ácido 8-(1-((3,5-difluorofenil) (metil)amino)etil)-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (125 mg, 0,27 mmol) e 4-metilmorfolina (0,066 mL, 0,60 mmol) em DMF (1 mL). A solução resultante foi agitada à TA durante a noite. A mistura reacional foi filtrada e purificada por HPLC preparativa num sistema Waters X-Bridge. As frações contendo o composto desejado foram evaporadas até à secura.

Tabela III

| Ex. | Reagente de Amina | Estrutura | Produto | Massa do Produto | Rendimento | MH ⁺ |
|-------|-------------------|-----------|--|------------------|------------|-----------------|
| 10.01 | dimetilamina | | 8-(1-((3,5-difluorophenyl) (metil)amino)etil)-N,N-dimetil-2-((R)-2-metilmorfolino) | 83 mg | 63 % | 486 |

| Ex. | Reagente de Amina | Estrutura | Produto | Massa do Produto | Rendimento | MH^+ |
|-------|------------------------------|-----------|--|------------------|------------|---------------|
| | | | $\text{C}_24\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{O}_6$)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida | | | |
| 10.02 | 2-(metila mino)eta nol | | -8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-2-((R)-2-metilmorpholino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida | 79 mg | 56 % | 516 |
| 10.03 | piperidi n-4-ol | | 8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-6-(4-hydroxypiperidino-1-carbonil)-2-((R)-2-metilmorpholino)-4H-cromen-4-ona | 85 mg | 58 % | 542 |

Notas Dados de caracterização adicional dos produtos são apresentados abaixo.

Exemplo 10.01: DMSO_d6 a 323 °K: 1,01 (d, 1,5H), 1,02 (d, 1,5H), 1,57 (d, 3H), 2,63 (s, 1,5H), 2,67 (s, 1,5H), 2,65-2,71 (m, 0,5H), 2,74-2,83 (m, 0,5H), 2,98 (bs, 6H), 3,31-

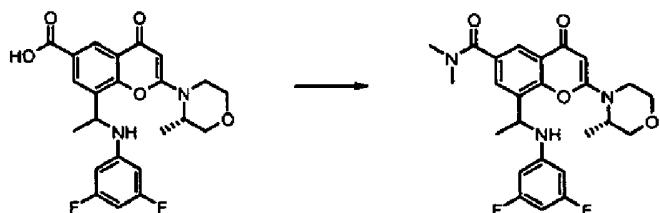
3,55 (m, 2H), 3,61-3,81 (m, 4H), 5,56 (s, 1H), 5,59 (q, 1H), 6,37 (t, 1H), 6,57 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,92 (s, 1H).

Exemplo 10.02: DMSOd6 a 323 °K: 1,01 (d, 1,5H), 1,02 (d, 1,5H), 1,56 (d, 3H), 2,46-2,51 (m, 0,5H), 2,61 (s, 1,5H), 2,64 (s, 1,5H), 2,64-2,71 (m, 0,5H), 2,74-2,82 (m, 0,5H), 2,94-3,00 (m, 0,5H), 3,00 (bs, 3H), 3,27-3,90 (m, 9H), 4,74 (t, 1 H), 5,55 (s, 1H), 5,59 (q, 1H), 6,37 (t, 1H), 6,55 (d, 2H), 7,74 (bs, 1H), 7,93 (s, 1H).

Exemplo 10.03: DMSOd6 a 323 °K: 1,02 (d, 1,5H), 1,05 (d, 1,5H), 1,39 (bs, 2H), 1,58 (d, 3H), 1,79 (bs, 2H), 2,48-2,55 m parcialmente escondido por DMSOd6, 0,5H), 2,64 (s, 1,5H), 2,66-2,71 (m, 0,5H), 2,67 (s, 1,5H), 2,76-2,84 (m, 0,5H), 2,95-3,03 (m, 0,5H), 3,21 (bs parcialmente escondido por H₂O, 2H), 3,31-3,56 (m, 2H), 3,63-3,81 (m, 4H), 3,84 (bs, 2H), 4,69 (d, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,58 (q, 1H), 6,37 (t, 1H), 6,53 (d, 2H), 7,64 (bs, 1H), 7,89 (s, 1H).

Exemplo 11

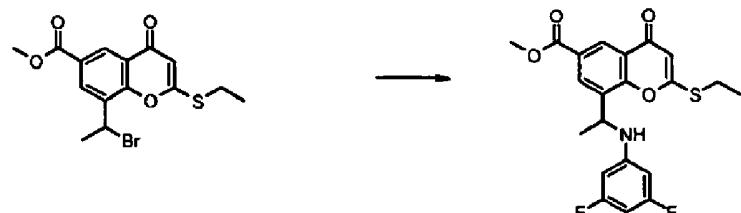
8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolino)4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



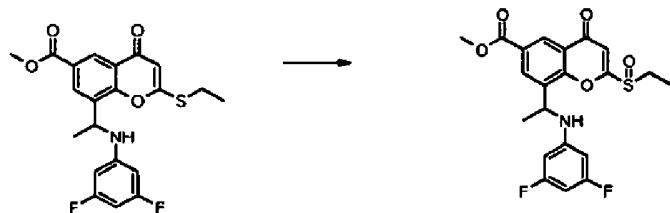
Adicionou-se numa porção tetrafluoroborato de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisourónio

(55,6 mg, 0,17 mmol) a uma solução agitada de ácido 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-((S)-3-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (70 mg, 0,16 mmol), dimetilamina (0,095 mL, 0,19 mmol) e 4-metilmorfolina (0,038 mL, 0,35 mmol) em DMF (1 mL). A solução resultante foi agitada à TA durante 1 hora. A mistura reacional foi purificada por HPLC preparativa utilizando uma coluna de fase reversa (C-18, sílica de 5 micrões, 19 mm de diâmetro, 100 mm de comprimento, taxa de fluxo de 40 mL / minuto) e misturas cada vez menos polares de água (contendo carbonato de amónio 0,2 %) e acetonitrilo como eluente. As frações contendo o composto desejado foram evaporadas até à secura, obtendo-se um resíduo que foi triturado com Et₂O, foi filtrado e seco, dando origem a 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (45 mg, 61 %) na forma de um sólido laranja claro. Espetro de Massa: M+H⁺ 471. Espetro de NMR (CDCl₃): 1,37 (d, 1,5H), 1,41 (d, 1,5H), 1,59 (d, 1,5H), 1,60 (d, 1,5H), 2,89 (s, 1,5H), 2,91 (s, 1,5H), 3,08 (s, 3H), 3,35-3,43 (m, 1H), 3,52-3,69 (m, 2H), 3,75-3,83 (m, 2H), 3,98-4,09 (m, 2H), 4,52 (d, 1H), 4,85-4,96 (m, 1 H), 5,53 (s, 1H), 5,97 (d, 2H), 6,11 (t, 1H), 7,71 (d, 0,5H), 7,73 (d, 0,5H), 8,13 (d, 1H).

O ácido 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-((S)-3-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico utilizado como material de partida foi preparado do modo seguinte:

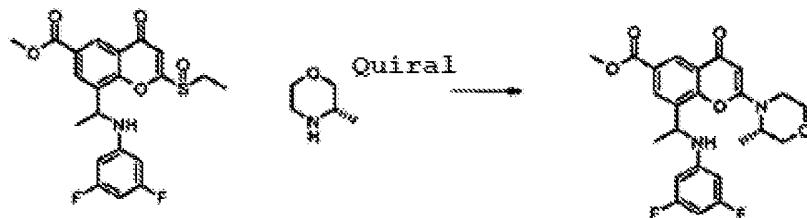


8-Bromo-2-(etiltio)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (850 mg, 2,29 mmol, preparado como descrito no Exemplo 9) e 3,5-difluoroanilina (621 mg, 4,81 mmol) em DMA (10 mL) foram agitados a 50 °C durante a noite. A mistura reacional foi diluída com água/acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com salmoura, foi seca em MgSO₄ e concentrada. O produto em bruto foi purificado por cromatografia "flash" em sílica gel, eluindo com acetato de etilo 0 até 25 % em diclorometano. O solvente foi evaporado até à secura, dando origem a 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-(etiltio)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (550 mg, 57 %) na forma de um sólido quase branco. Espetro de Massa: M+H⁺ 420.

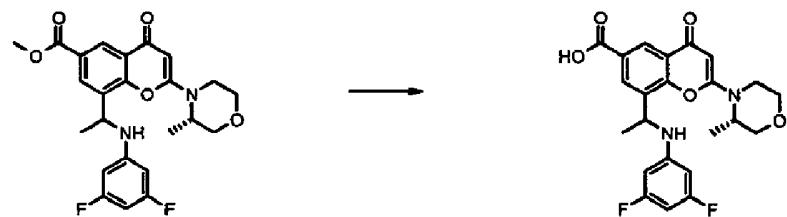


Adicionou-se numa porção ácido 3-clorobenzoperoxico (326 mg, 1,13 mmol) a uma suspensão agitada de 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-(etiltio)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (475 mg, 1,13 mmol) em DCM (5 mL) com arrefecimento com um banho de água/gelo. A mistura resultante foi agitada à TA durante 1 hora. A suspensão foi arrefecida para -15 °C e foi filtrada, o sólido foi lavado com DCM frio (5 mL). O filtrado foi depois lavado com uma solução aquosa de tiossulfato de sódio penta-hidratado em água (10 mL) e com uma mistura de uma solução saturada de NaHCO₃ e água (1:1, 15 mL). A camada orgânica foi decantada, foi seca em MgSO₄ e evaporada, dando origem ao produto em bruto 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-(etilsulfinil)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo

(500 mg, 100 %) na forma de uma espuma avermelhada. Espetro de Massa: $M+H^+$ 436.



Adicionou-se (S)-3-metilmorfolina (87 mg, 0,86 mmol) a uma solução agitada de 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-(etilsulfinil)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (250 mg, 0,57 mmol) e N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,150 mL, 0,86 mmol) em acetonitrilo (3 mL) à TA. A mistura castanha resultante foi agitada a 75 °C durante 7 horas. A mistura reacional foi concentrada, diluída com DCM, lavada com ácido clorídrico 1 M, salmoura, foi seca em sulfato de magnésio e concentrada, obtendo-se o produto em bruto que foi purificado por cromatografia "flash" em sílica gel, eluindo com MeOH 0 até 5 % em DCM. O solvente foi evaporado até à secura, dando origem a 8-(1-(3,5-difluorofenilamino) etil)-2-((S)-3-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (90 mg, 34 %) na forma de uma espuma amarela. Espetro: $[M-H]^-$ 457.



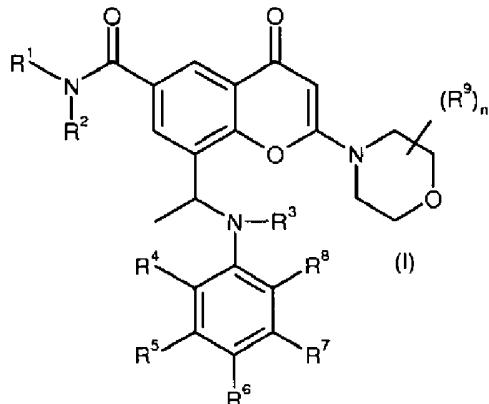
Adicionou-se NaOH 2 N (0,206 mL, 0,41 mmol) a uma suspensão agitada de 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-((S)-3-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (90 mg, 0,20 mmol) em MeOH (1 mL)/THF (1 mL) e o sistema foi arrefecido com um banho de gelo-água. A suspensão

resultante foi agitada à TA durante 2 horas. A reação estava incompleta; assim, a temperatura foi aumentada para 35 °C e o sistema foi agitado durante mais uma hora. A mistura reacional foi arrefecida com um banho de gelo, o pH foi ajustado para 2-3 com ácido clorídrico 1 M e os voláteis foram evaporados. O precipitado resultante foi recolhido por filtração, foi seco, triturado com éter de dietilo, recolhido por filtração e seco de novo sob vácuo, dando origem a ácido 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-((S)-3-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (75 mg, 86 %). Espetro de Massa: $M+H^+$ 445.

Lisboa, 10 de Fevereiro de 2015

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula I:



em que:

R¹ é H ou (1-4C)alquilo opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de halogéneo, hidroxi ou (1-3C)alcoxi;

R² é (1-4C)alquilo ou (1-4C)alcoxi, em que cada um destes pode estar opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de halogéneo, hidroxi, (2-3C)alcenilo, (2-3C)alcinilo, (1-3C)alcoxi, ciano, (1-3C)alquilamino ou di-[(1-3C)alquil]amino, ou

R¹ e R² em conjunto formam um sistema em anel heterociclico contendo azoto com 3 até 8 membros, que opcionalmente contém 1 ou 2 heteroátomos adicionais selecionados de oxigénio, azoto e enxofre, em que um átomo de enxofre do anel está opcionalmente oxidado para formar o(s) S-óxido(s), em que o referido anel está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de halogéneo, hidroxi, (1-3C)alquilo, (2-3C)alcenilo, (2-3C)alcinilo, (1-3C)alcoxi, oxo, hidroxi-(1-3C)alquilo, halogéneo-(1-3C)alquilo e (1-3C)alcoxi-(1-3C)alquilo;

R^3 é H ou (1-3C)alquilo;
 R^4 e R^5 são independentemente selecionados de H, halogéneo, (1-3C)alquilo, (2-3C)alcenilo, (2-3C)alcinilo, (1-3C)alcoxi e ciano, ou R^4 e R^5 em conjunto formam um anel fenilo ou um anel heterociclico de 5 ou 6 membros ou um anel heteroarilo de 5 ou 6 membros, em que o anel heterociclico ou heteroarilo contém 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados de oxigénio e azoto, em que o referido anel fenilo, heterociclico ou heteroarilo está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de halogéneo, (1-3C)alquilo, (2-3C)alcenilo, (2-3C)alcinilo, (1-3C)alcoxi e ciano;
 R^6 , R^7 e R^8 são independentemente selecionados de H, halogéneo, (1-3C)alquilo, (2-3C)alcenilo, (2-3C)alcinilo, (1-3C)alcoxi e ciano;
n é 0, 1, 2, 3 ou 4;
cada grupo R^9 é (1-3C)alquilo, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável.

2. Composto de Fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que:

R^1 é H ou (1-4C)alquilo;
 R^2 é (1-4C)alquilo opcionalmente substituído com halogéneo, hidroxi, (1-3C)alcoxi, ciano, (1-3C)alquilamino ou di-[(1-3C)alquil]amino, ou R^1 e R^2 em conjunto formam um sistema em anel heterociclico contendo azoto com 4 até 7 membros, que opcionalmente contém 1 heteroátomo adicional selecionado de oxigénio, azoto e enxofre, em que um átomo de enxofre do anel está opcionalmente oxidado para formar o(s) S-óxido(s), em que o referido anel

está opcionalmente substituído com halogéneo, hidroxi, (1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi ou hidroxi-(1-3C)alquilo, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável.

3. Composto de Fórmula I de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que R^3 é H ou metilo, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável.
4. Composto de Fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 3, em que R^4 e R^5 são independentemente selecionados de H, halogéneo, (1-3C)alquilo, (2-3C)alcenilo, (2-3C)alcinilo, (1-3C)alcoxi e ciano, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável.
5. Composto de Fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 4, em que R^6 , R^7 e R^8 são independentemente selecionados de H, halogéneo, (1-3C)alquilo, (2-3C)alcenilo, (2-3C)alcinilo, (1-3C)alcoxi e ciano, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável.
6. Composto de Fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 5, em que n é 1 e R^9 é metilo, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável.
7. Composto de Fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que:
 R^1 é H ou (1-4C)alquilo;
 R^2 é (1-4C)alquilo opcionalmente substituído com halogéneo, hidroxi, (1-3C)alcoxi, ciano, (1-3C)alquilamino ou di-[(1-3C)alquil]amino, ou

R^1 e R^2 em conjunto formam um sistema em anel heterociclico contendo azoto com 4 até 7 membros, que opcionalmente contém 1 heteroátomo adicional selecionado de oxigénio, azoto e enxofre, em que um átomo de enxofre do anel está opcionalmente oxidado para formar o(s) S-óxido(s), em que o referido anel está opcionalmente substituído com halogéneo, hidroxi, (1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi ou hidroxi-(1-3C)alquilo; R^3 é H ou metilo;

R^4 e R^5 são independentemente selecionados de H, halogéneo, (1-3C)alquilo, (2-3C)alcenilo, (2-3C)alcinilo, (1-3C)alcoxi e ciano;

R^6 , R^7 e R^8 são independentemente selecionados de H, halogéneo, (1-3C)alquilo, (2-3C)alcenilo, (2-3C)alcinilo, (1-3C)alcoxi e ciano;

n é 0, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável.

8. Composto de Fórmula I de acordo com a reivindicação 1 em que:

R^1 é H, metilo ou etilo;

R^2 é (1-4C)alquilo opcionalmente substituído com halogéneo, hidroxi, (1-3C)alcoxi, ciano, (1-3C)alquilamino ou di-[(1-3C)alquil]amino, ou

R^1 e R^2 em conjunto formam um sistema em anel heterociclico contendo azoto, selecionado de azepanilo, oxazepanilo, azetidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo e piperazinilo, em que o referido anel está opcionalmente substituído com halogéneo, hidroxi, (1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi ou hidroxi-(1-3C)alquilo;

R^3 é H;

R^4 e R^5 são independentemente selecionados de H, fluoro ou cloro;

R^6 , R^7 e R^8 são independentemente selecionados de H ou halogéneo;

n é 0, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável.

9. Composto de Fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que:

R^1 é H, metilo ou etilo;

R^2 é metilo, etilo, ciclopropilmetilo, 2-fluoroetilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo ou 2-(dimetilamino)etilo, ou

R^1 e R^2 em conjunto formam um sistema em anel heterociclico contendo azoto opcionalmente substituído, selecionado de azepan-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, azetidin-1-ilo, 3-fluoroazetidin-1-ilo, 3-hidroxi-azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, (2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo, (2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, 4-hidroxipiperidin-1-ilo, 4-metoxipiperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo ou 4-metilpiperazin-1-ilo;

R^3 é H ou metilo;

R^4 e R^5 são independentemente selecionados de H, fluoro ou cloro;

R^6 , R^7 e R^8 são independentemente selecionados de H, fluoro ou cloro;

n é 0, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável.

10. Composto de Fórmula I, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 5 e 7 até 9, que é 8-((1R)-1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida.

11. Composto de Fórmula I, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 5 e 7 até 9, que é 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida.
12. Composto de Fórmula I, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 11, em que o composto é um enantiómero único num excesso enantiomérico (% ee) ≥ 95 .
13. Forma B de um composto de Fórmula I que é $(-)$ -8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida de acordo com a reivindicação 1, que tem um padrão de difração de raios X em pó com pelo menos dois picos específicos a cerca de $2\text{-teta} = 20,7^\circ$ e $13,8^\circ$, em que os referidos valores podem ser mais ou menos $0,5^\circ$ de 2-teta .
14. Combinação adequada para o tratamento de cancro que compreende um composto de Fórmula I, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com a reivindicação 1, e um antiandrogénio.
15. Combinação adequada para o tratamento de cancro que compreende um composto de Fórmula I, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 e 12 que é 8-((1R)-1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida e um taxoide.

16. Composição farmacêutica que compreende um composto de Fórmula I, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 12 associado a um diluente ou transportador farmaceuticamente aceitável.
17. Composto de Fórmula I, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 12 para utilização em terapia.
18. Derivado cromenona de Fórmula I, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 12, para utilização na prevenção ou tratamento de tumores que são sensíveis a inibição de enzimas PI 3-quinase.
19. Derivado cromenona de Fórmula I, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 12, para utilização no tratamento de cancro da mama, colorretal, do pulmão e da próstata.
20. Derivado cromenona de Fórmula I, ou um respetivo sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 12, para utilização no tratamento de cancro do ducto biliar, osso, bexiga, cabeça e pescoço, rim, fígado, tecido gastrointestinal, esófago, ovário, pâncreas, pele, testículos, tiroide, útero, colo do útero e vulva, e de leucemias, mieloma múltiplo e linfomas.

Figura A: Padrão de Difração de Raios X em Pó da Forma A do Exemplo 3.06b

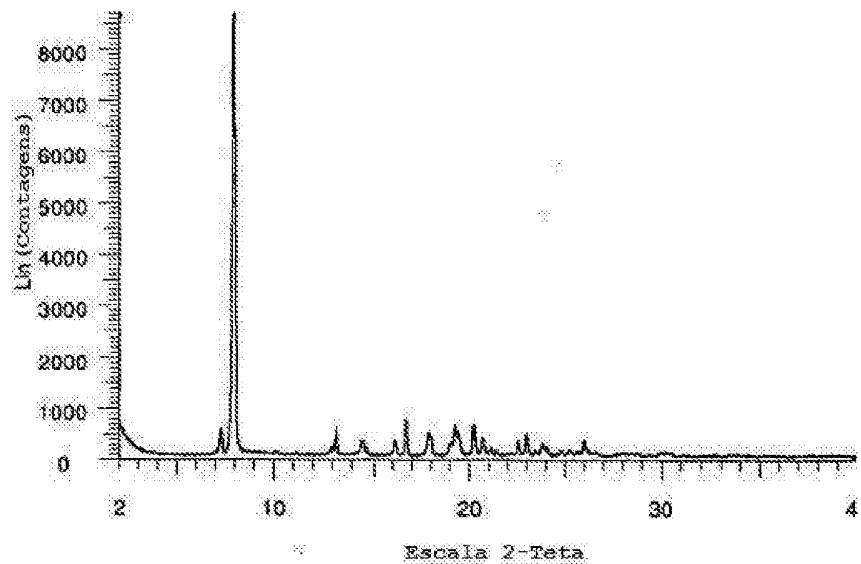


Figura 8: Termograma de DSC da Forma A do Exemplo 3.06b

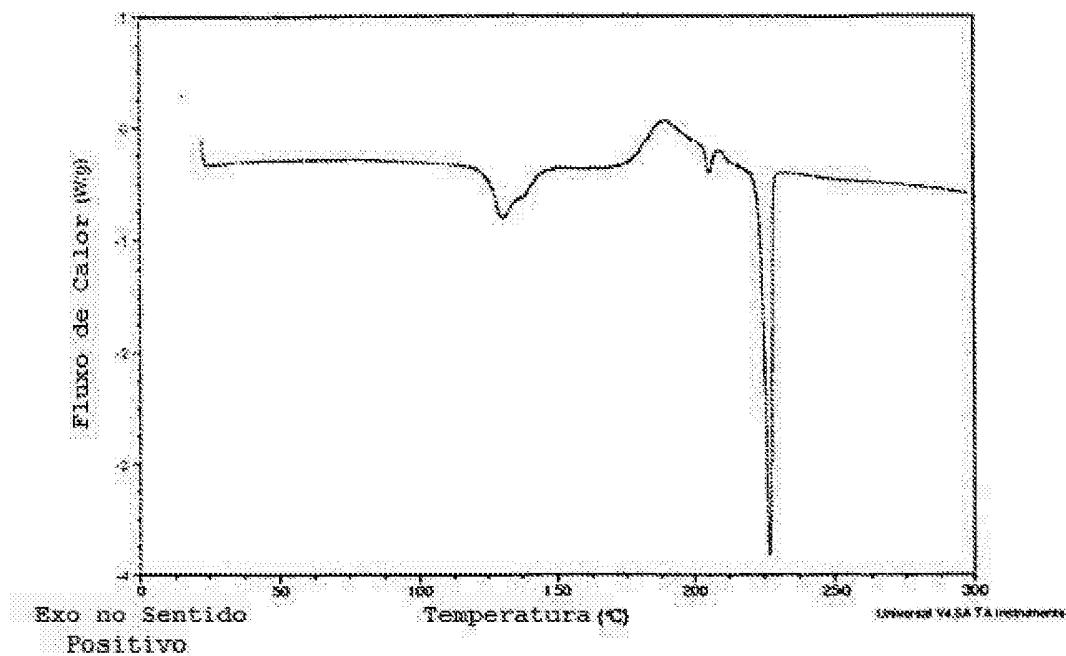


Figura C: Padrão de difração de raios X em P6 da forma B do Exemplo 3.06b

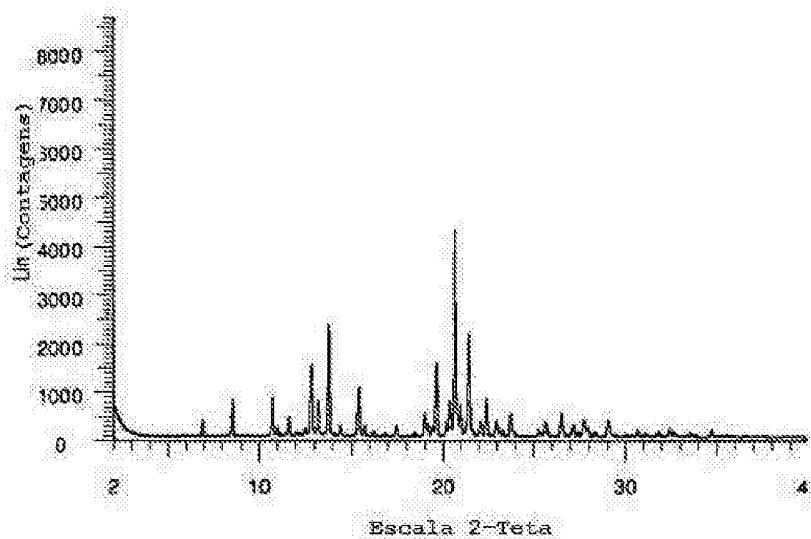


Figura D: Termograma de DSC da Forma B do Exemplo 3.06b

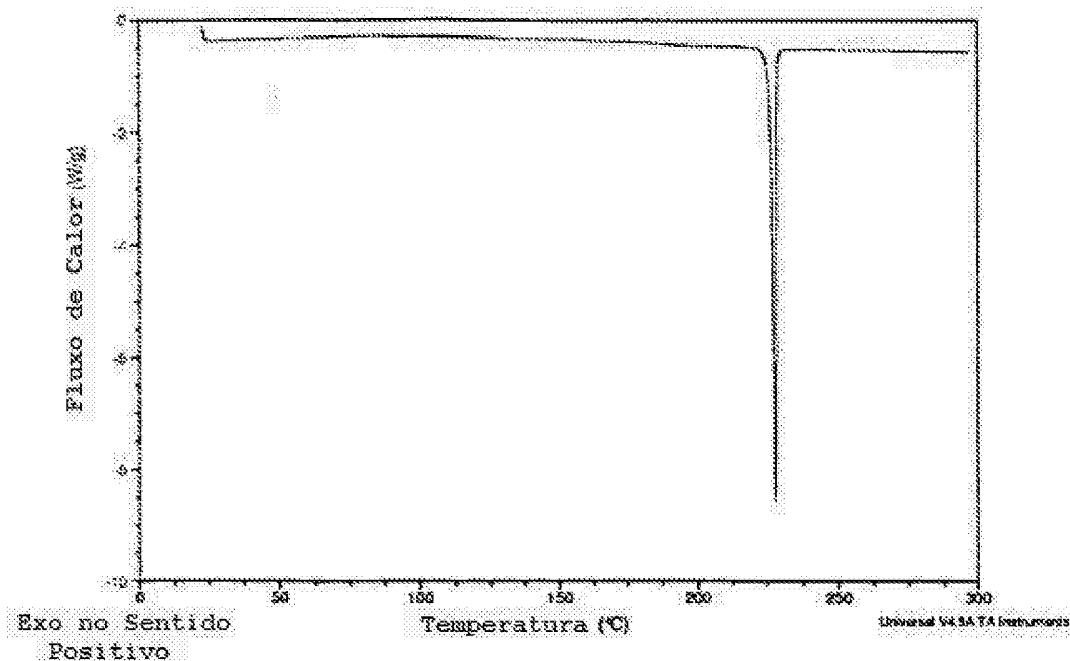


Figura E: Padrão de Difração de Raios X em Pó da Forma A do Exemplo 3.13b

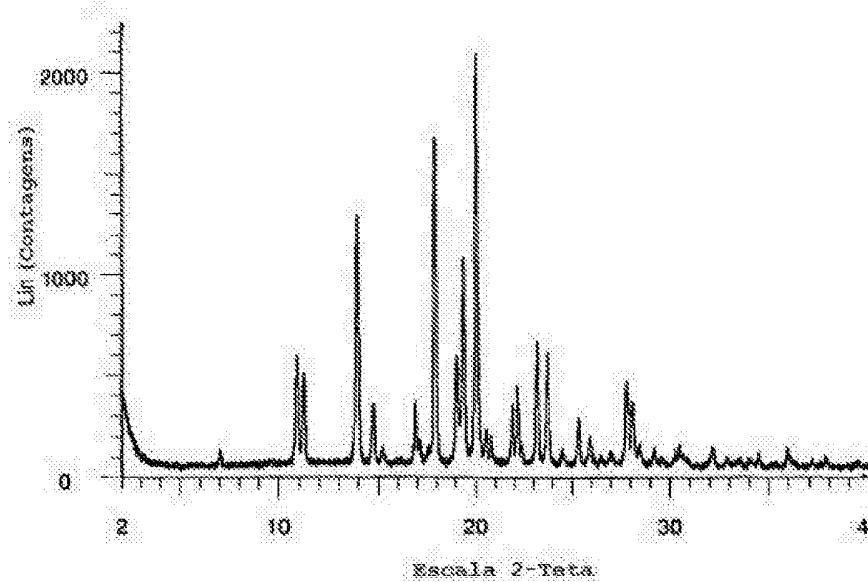


Figura F: Termograma de DSC da Forma A do Exemplo 3.13b

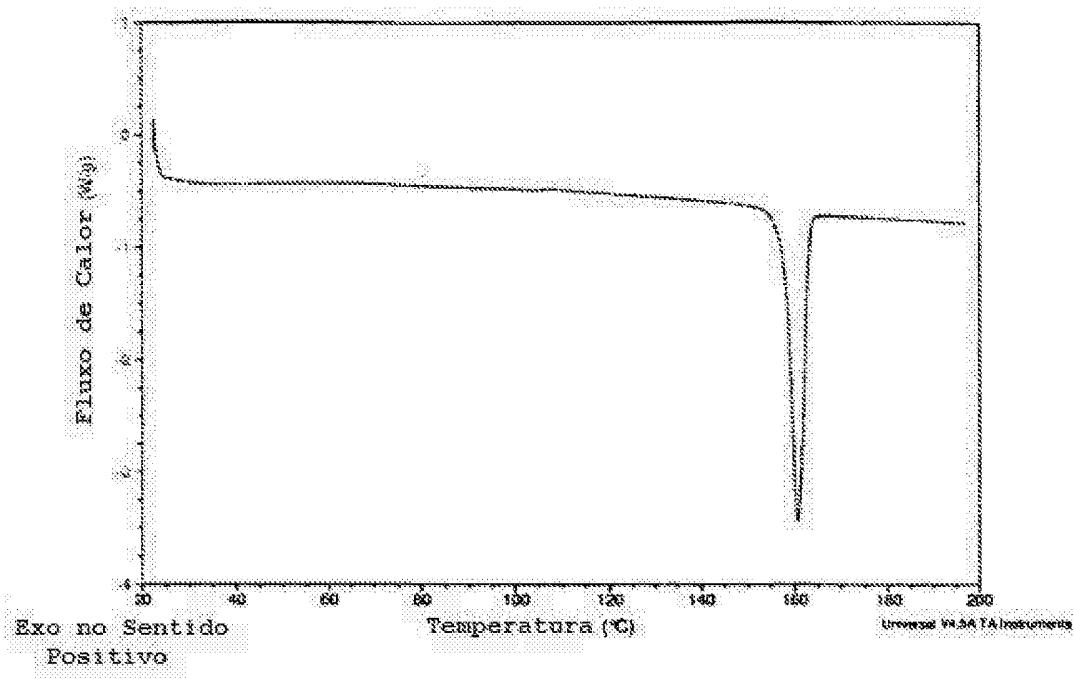


Figura G: Padrão de Difração de Raios X em Pó da Forma B do Exemplo 313b

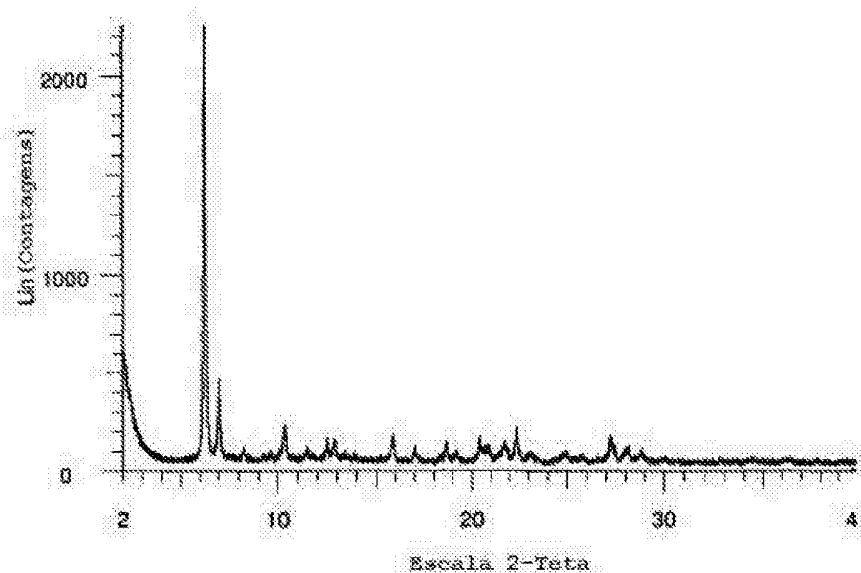


Figura H: Termograma de DSC da Forma B do Exemplo 3.13b

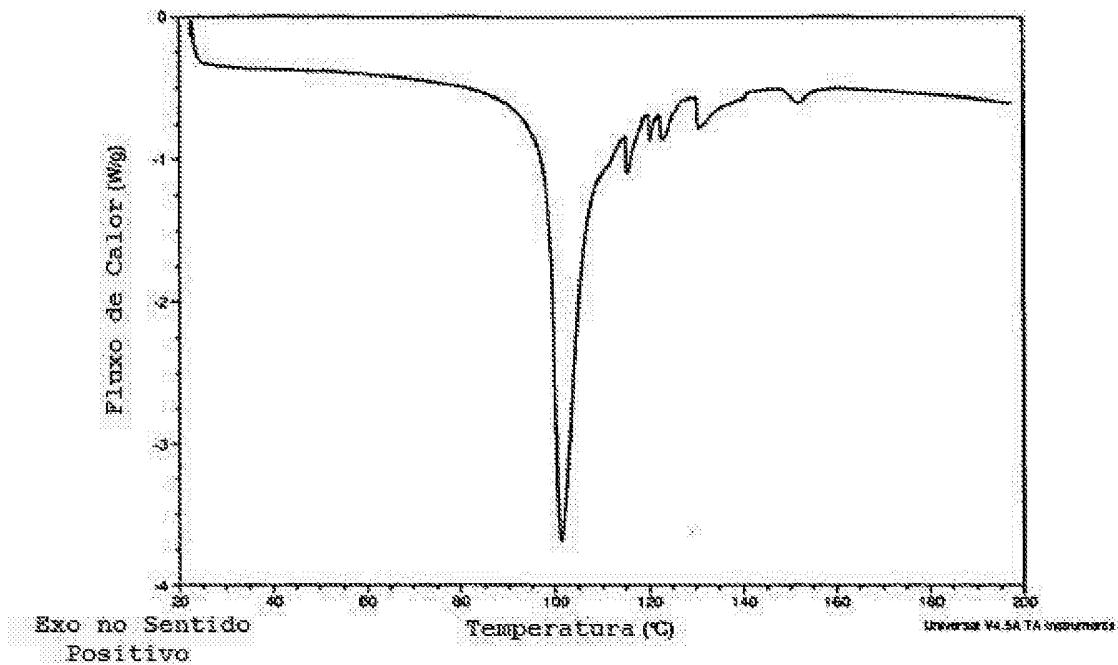


Figura 1: Termograma de TGA da Forma B do Exemplo 3.13b

