

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 943**

51 Int. Cl.:

C07D 311/22 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/558 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.10.2010** **E 10769052 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014** **EP 2493870**

54 Título: **Derivados de la cromenona con actividad antitumoral**

30 Prioridad:

27.10.2009 EP 09306017

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.03.2015

73 Titular/es:

ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es:

BARLAAM, BERNARD CHRISTOPHE;
DEGORCE, SEBASTIEN LOUIS;
LAMBERT-VAN DER BREMPT, CHRISTINE MARIE
PAUL;
MORSENTIN, REMY ROBERT y
PLE, PATRICK

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 530 943 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de la cromenona con actividad antitumoral

La invención se refiere a ciertos derivados novedosos de la cromenona o sales farmacéuticamente aceptables de estos, que presenten actividad anticancerígena y son por lo tanto útiles en métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal. La invención también se refiere a procesos para la fabricación de dichos derivados de cromenona, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en métodos terapéuticos, por ejemplo, en la fabricación de medicamentos para su uso en la prevención o tratamiento de cánceres en un animal de sangre caliente tal como el ser humano, incluido su uso en la prevención o tratamiento del cáncer.

La presente invención también se refiere a derivados de cromenona que son inhibidores selectivos de fosfoinositida (PI) 3-quinasa β y son, por ejemplo, útiles para la terapia antitumoral. La presente invención también se refiere al uso de derivados de cromenona de la invención que son inhibidores selectivos de la fosfoinositida (PI) 3-quinasa β , en terapia antitumoral. Los inhibidores de PI 3-quinasa β pueden ser efectivos en el tratamiento de tumores que son deficientes en el gen PTEN (homólogos de fosfatasa y tensina eliminados en el cromosoma 10) y esto se refiere a una característica adicional de la invención.

En el ámbito oncológico se descubrió en los últimos años que una célula puede convertirse en cancerosa mediante la transformación de una porción de su ADN en un oncogén, que es un gen que, al activarse, conduce a la formación de células tumorales malignas (Bradshaw, *Mutagenesis*, 1986, 1, 91). Varios de dichos oncogenes dan lugar a la producción de péptidos que son receptores para factores del crecimiento. La activación del complejo receptor del factor de crecimiento conduce a un aumento de la proliferación celular. Se sabe, por ejemplo, que varios oncogenes codifican enzimas tirosina quinasa y que ciertos receptores de los factores de crecimiento son también enzimas tirosina quinasas (Yarden *et al.*, *Ann. Rev. Biochem.*, 1988, 57, 443; Larsen *et al.*, *Ann. Reports in Med. Chem.*, 1989, Cap. 13). El primer grupo de tirosina quinasas que se identificó surgió de dichos oncogenes virales, por ejemplo pp60^{v-Src} tirosina quinasa (también conocida como v-Src) y las tirosina quinasas en células normales, por ejemplo, pp60^{c-Src} tirosina quinasa (también conocida como c-Src).

Los receptores tirosina quinasa son importantes en la transmisión de señales bioquímicas que inician la replicación celular. Son enzimas largas que se extienden por la membrana celular y poseen un dominio de unión extracelular para factores de crecimiento como el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y una porción intracelular que funciona como una quinasa para fosforilar aminoácidos de tirosina en proteínas y, por consiguiente, influir en la proliferación celular. Se conocen varias clases de tirosina quinasas receptoras (Wilks, *Advances in Cancer Research*, 1993, 60, 43-73) en base a familias de factores de crecimiento que se unen a las diferentes tirosina quinasas receptoras. La clasificación incluye tirosina quinasas receptoras clase I que comprenden la familia EGF de tirosina quinasas receptoras como los receptores de EGF, TGF α , Neu y erbB.

También se sabe que ciertas tirosina quinasas pertenecen a la clase tirosina quinasas no receptoras que se localizan intracelularmente y participan en la transmisión de señales bioquímicas como aquellas que influyen en la motilidad, diseminación e invasividad de células tumorales y el posterior crecimiento tumoral metastático. Se conocen varias clases de tirosina quinasas no receptoras incluidas la familia Src como las tirosina quinasas Src, Lyn, Fyn y Yes.

Además, también se sabe que ciertas quinasas pertenecen a la clase de serina/treonina quinasas que se localizan intracelularmente y corriente debajo de la activación de tirosina quinasa y participan en la transmisión de señales bioquímicas como aquellas que influyen el crecimiento de células tumorales. Dichas vías de señalización serina/treonina incluyen la cascada de Raf-MEK-ERK y aquellas corriente abajo de PI 3-QUINASA como PDK-1, AKT y mTOR (Blume-Jensen y Hunter, *Nature*, 2001, 411, 355).

También se sabe que ciertas otras quinasas pertenecen a la clase de quinasas lipídicas que se localizan intracelularmente y también participan en la transmisión de señales bioquímicas como aquellas que influyen el crecimiento y la invasividad de células tumorales. Se conocen varias clases de quinasas lipídicas, incluida la anteriormente mencionada familia de PI 3-quinasa, que se conoce alternativamente como la familia fosfatidilinositol-3-quinasa.

Se sabe actualmente que la desregulación de oncogenes y genes supresores de tumores contribuye con la formación de tumores malignos, por ejemplo, mediante el aumento de la proliferación celular o el aumento de la supervivencia celular. También se sabe que las vías de señalización mediadas por la familia PI 3-quinasa tienen un papel fundamental en distintos procesos celulares, incluidas la proliferación y supervivencia, y la desregulación de estas vías constituye un factor causante en una amplia gama de cánceres humanos y otras enfermedades (Katso *et al.*, *Annual Rev. Cell Dev. Biol.*, 2001, 17: 615-617 y Foster *et al.*, *J. Cell Science*, 2003, 116: 3037-3040).

La familia PI 3-quinasa de quinasas lipídicas es un grupo de enzimas que fosforilan posición 3 del anillo de inositol de fosfatidilinositol (PI). Se conocen tres grandes grupos de enzimas PI 3-quinasa que se clasifican en función de su especificidad de sustrato fisiológico (Vanhaesebroeck *et al.*, *Trends in Biol. Sci.*, 1997, **22**, 267). La Clase III de enzimas PI 3-quinasa fosforila solamente PI. Por el contrario, la clase II de enzimas PI 3-quinasa fosforila tanto PI como 4-fosfato de PI [que en adelante se abrevia PI(4)P]. La clase I de enzimas PI 3-quinasa fosforila PI, PI(4)P y 4,5-bisfosfato de PI [que en adelante se abrevia PI(4,5)P₂], aunque se cree que solo PI(4,5)P₂ es el sustrato celular fisiológico. La fosforilación de PI(4,5)P₂ produce el segundo mensajero lipídico 3,4,5-trifosfato de PI [que en adelante se abrevia PI(3,4,5)P₃]. Integrantes de esta superfamilia con una relación más lejana son las quinasas de la clase IV, como la mTOR y la quinasa dependiente del ADN que fosforilan residuos de serina/treonina en sustratos proteicos. Las más estudiadas y comprendidas de estas quinasas lipídicas son las enzimas PI 3-quinasa de la clase I.

La PI 3-quinasa de la clase I es un heterodímero que consiste en una subunidad catalítica p110 y una subunidad reguladora y la familia se divide además en enzimas de clase Ia y clase Ib en base a patrones reguladores y mecanismos de regulación. Las enzimas de clase Ia, incluida la PI 3-quinasa β , y consiste en tres subunidades catalizadoras catalíticas distintas (p110 α , p110 β y p110 δ) que dimerizan con cinco subunidades reguladoras distintas (p85 α , p55 α , p50 α , p85 β y p55 γ), con todas las unidades catalizadoras capaces de interactuar con todas las subunidades reguladoras para formar una variedad de heterodímeros. Las enzimas PI 3-quinasa de clase Ia generalmente se activan en respuesta a la estimulación del factor de crecimiento de receptores tirosina quinasas receptoras a través de la interacción de sus dominios SH2 de subunidad reguladora con residuos de fosfo-tirosina específicos de proteínas receptoras o adaptadoras activadas, como IRS-1. Tanto la p110 α como la p110 β se expresan constitutivamente en todos los tipos de células, mientras que la expresión de la p110 δ se encuentra más restringida a las poblaciones de leucocitos y algunas células epiteliales. Por el contrario, la enzima de clase Ib simple consiste en una subunidad catalítica p110 γ que interactúa con una subunidad reguladora p101. Además, las enzimas de clase Ib se activan en respuesta a sistemas de receptores acoplados a la proteína G (GPCR) así como mediante los mecanismos descritos anteriormente.

Actualmente existen considerables pruebas que indican que las enzimas PI 3-quinasa de clase Ia, incluida la PI 3-quinasa β , contribuyen a la tumorigénesis de una amplia gama de cánceres humanos, ya sea directamente o indirectamente (Vivanco y Sawyers, *Nature Reviews Cancer*, 2002, **2**, 489-501). Por ejemplo, la subunidad p110 α se amplifica en algunos tumores, como en los de ovario (Shayesteh *et al.*, *Nature Genetics*, 1999, **21**: 99-102) y cuello de útero (Ma *et al.*, *Oncogene*, 2000, **19**: 2739-2744). Se han asociado mutaciones activantes dentro del sitio catalítico p110 α con otros varios tumores, como los de la región colorrectal y los de mama y pulmón (Samuels *et al.*, *Science*, 2004, **304**, 554). También se identificaron mutaciones relacionadas con tumores en p85 α en cánceres como cáncer de ovario y colon (Philp *et al.*, *Cancer Research*, 2001, **61**, 7426-7429). Además de su participación en efectos directos, se cree que la activación de PI 3-quinasa de clase Ia contribuye a eventos tumorigénicos que ocurren corriente arriba en las vías de señalización, por ejemplo mediante la activación de receptores tirosina quinasa dependientes o independientes de ligandos, sistemas GPCR o integrinas (Vara *et al.*, *Cancer Treatment Reviews*, 2004, **30**, 193-204). Los ejemplos de dichas vías de señalización corriente arriba incluyen la sobreexpresión del receptor tirosina quinasa Erb2 en una variedad de tumores, lo que conduce a la activación de las sendas mediadas por PI 3-quinasa (Harari *et al.*, *Oncogene*, 2000, **19**, 6102-6114) y la sobreexpresión del oncogén Ras (Kauffmann-Zeh *et al.*, *Nature*, 1997, **385**, 544-548). Además, la PI 3-quinasa de clase Ia puede contribuir indirectamente con la tumorigénesis causada por diversos eventos de señalización corriente abajo. Por ejemplo, la pérdida del efecto de la fosfatasa supresora de tumores PTEN, que cataliza la conversión de PI(3,4,5)P₃ nuevamente a PI(4,5)P₂, se asocia con una amplia gama de tumores a través de la desregulación de la producción de PI(3,4,5)P₃ mediada por la PI3K (Simpson y Parsons, *Exp. Cell Res.*, 2001, **264**, 29-41). Asimismo, se cree que el aumento de los efectos de otros eventos de señalización mediados por la PI 3-quinasa contribuye a una variedad de cánceres, por ejemplo, mediante la activación de Akt (Nicholson y Anderson, *Cellular Signalling*, 2002, **14**, 381-395).

Además de su papel en la mediación de la señalización proliferativa y de supervivencia en células tumorales, también existen pruebas que demuestran que las enzimas PI 3-quinasa de clase Ia contribuirán también a través de su función con la tumorigénesis en células estromales asociadas a tumores. Por ejemplo, se sabe que la señalización de la PI 3-quinasa desempeña un papel importante en la mediación de eventos angiogénicos en células endoteliales en respuesta a factores pro-angiogénicos como VEGF (Abid *et al.*, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004, **24**, 294-300). Dado que las enzimas PI 3-quinasa de clase I también participan en la motilidad y la migración (Sawyer, *Expert Opinion Investig. Drugs*, 2004, **13**, 1-19), los inhibidores de enzimas PI 3-quinasa deberían proporcionar beneficios terapéuticos a través de la inhibición de la invasión y metástasis de células tumorales.

Además, las enzimas PI 3-quinasa de clase I también desempeñan un papel importante en la regulación de células inmunes con actividad PI 3-quinasa, lo que contribuye a efectos pro-tumorigénicos en las células inflamatorias (Coussens y Werb, *Nature*, 2002, **420**, 860-867).

Estos hallazgos sugieren que los inhibidores farmacológicos de enzimas PI 3-quinasa de clase I deberían ser valiosos desde el punto de vista terapéutico para el tratamiento de distintas formas de cáncer que comprenden

tumores sólidos como carcinomas y sarcomas y las leucemias y malignidades linfoides. En particular, los inhibidores de enzimas PI 3-quinasa de clase I deberían ser valiosos desde el punto de vista terapéutico para el tratamiento de, por ejemplo, cáncer de mama, colorrectal, de pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de célula pequeña, cáncer de pulmón de célula no pequeña y cáncer bronquioloalveolar) y de próstata y cáncer del conducto biliar, óseo, de vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovario, páncreas, piel, testículo, tiroides, útero, cuello de útero y vulva y de leucemias (incluidas LLA y LMC), mieloma múltiple y linfomas.

Generalmente, los investigadores han explorado las funciones fisiológicas y patológicas de la familia de enzimas PI 3-quinasa utilizando los inhibidores de PI 3-quinasa, LY294002 y wortmanina. Aunque el uso de esos compuestos puede sugerir un papel de PI 3-quinasa en un evento celular, no son lo suficientemente selectivos dentro de la familia PI 3-quinasa para permitir la disección de funciones individuales de los miembros de la familia. Por este motivo, los inhibidores farmacéuticos más potentes y selectivos de PI 3-quinasa serían útiles para poder comprender más cabalmente la función de la PI 3-quinasa y así obtener agentes terapéuticos útiles.

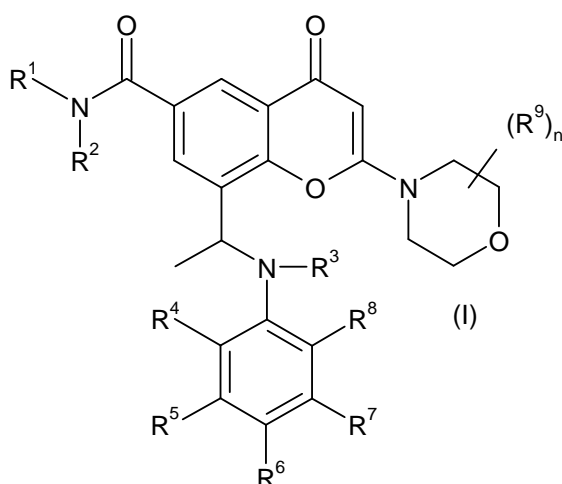
Además de tumorigénesis, existen pruebas de que las enzimas PI 3-quinasa de clase I desempeñan un papel en otras enfermedades (Wymann *et al.*, *Trends in Pharmacological Science*, 2003, 24, 366-376). Tanto las enzimas PI 3-quinasa de clase Ia como la enzima simple de clase Ib desempeñan importantes papeles en células del sistema inmune (Koyasu, *Nature Immunology*, 2003, 4, 313-319) y, Por consiguiente, son objetivos terapéuticos para indicaciones inflamatorias y alérgicas. La inhibición de la PI 3-quinasa es útil también, como se describió anteriormente, para tratar enfermedades cardiovasculares a través de efectos anti-inflamatorios o directamente mediante la afección de miocitos cardíacos (Prasad *et al.*, *Trends in Cardiovascular Medicine*, 2003, 13, 206-212). La inhibición de la PI 3-quinasa es también de utilidad para tratar la trombosis. La memoria WO2004016607 proporciona un método para alterar la agregación y adhesión plaquetaria que ocurre en condiciones de alta fricción y un método para inhibir la activación plaquetaria inducida mediante fricción, donde ambos métodos comprenden la administración de un inhibidor de PI 3-quinasa β . La memoria WO2004016607 proporciona también un método antitrombótico que comprende la administración de una cantidad efectiva de un inhibidor de PI 3-quinasa β selectivo. De conformidad con el método, la inhibición específica de la trombosis puede obtenerse sin afectar la hemostasia normal mediante direccionamiento de PI 3-quinasa β que es importante para la activación plaquetaria mediante fricción. Dicho método antitrombótico, Por consiguiente, no involucra efectos secundarios causados por la alteración de la hemostasia normal, tal como extender el tiempo de sangrado. Por consiguiente, se espera que los inhibidores de enzimas PI 3-quinasa de Clase I, incluidos los inhibidores de PI 3-quinasa β , sean valiosos en la prevención y el tratamiento de una amplia gama de enfermedades, además de cáncer.

De manera sorprendente, se descubrió que los compuestos, es decir, los derivados de cromenona, presentan potente actividad antitumoral, y son útiles en la inhibición de la proliferación celular descontrolada que surge de enfermedades malignas. Sin insinuar que los compuestos descritos en la presente invención presenta actividad farmacológica únicamente en virtud de un efecto sobre un único proceso biológico, se cree que los compuestos proporcionan efectos antitumorales mediante la inhibición de enzimas PI 3-quinasa de Clase I, particularmente mediante la inhibición de enzimas PI 3-quinasa de clase Ia y/o enzimas PI 3-quinasa de Clase Ib, más particularmente mediante la inhibición de enzimas PI 3-quinasa de clase Ia, que incluyen la inhibición de PI 3-quinasa β .

Los compuestos de la presente invención son también de utilidad en la inhibición de la proliferación celular descontrolada que surge de varias enfermedades no malignas como las enfermedades inflamatorias (por ejemplo, artritis reumatoidea y enfermedad del intestino irritable), enfermedades fibróticas (por ejemplo, cirrosis hepática y fibrosis pulmonar), glomerulonefritis, esclerosis múltiple, psoriasis, hipertrofia prostática benigna (BPH), reacciones de hipersensibilidad de la piel, enfermedad de los vasos sanguíneos (por ejemplo, aterosclerosis y restenosis), asma alérgica, diabetes insulino dependiente, retinopatía diabética y nefropatía diabética.

Generalmente, los compuestos de la presente invención presentan una actividad inhibitoria potente contra enzimas PI 3-quinasa de Clase I, particularmente contra enzimas PI 3-quinasa de clase Ia, incluido contra enzimas PI 3-quinasa β , mientras que posee una actividad inhibitoria menos potente contra enzimas de tirosina quinasa como tirosina quinasas receptoras, por ejemplo tirosina quinasas receptoras EGF y/o tirosina quinasas receptoras VEGF o contra tirosina quinasas no receptoras tal como Src. Asimismo, ciertos compuestos de la presente invención poseen una potencia sustancialmente mayor contra enzimas PI 3-quinasa de Clase I, particularmente contra enzimas PI 3-quinasa de clase Ia, incluido contra enzimas PI 3-quinasa β , que contra tirosina quinasas receptoras EGF o tirosina quinasas receptoras VEGF o tirosina quinasas no receptoras Src. Tales compuestos poseen suficiente potencia contra enzimas PI 3-quinasa de clase I para utilizarse en una cantidad suficiente para inhibir enzimas PI 3-quinasa de Clase I, particularmente para inhibir enzimas PI 3-quinasa de clase Ia, incluidas enzimas PI 3-quinasa β , mientras que demuestran poca actividad contra tirosina quinasas receptoras EGF o tirosina quinasas receptoras VEGF o tirosina quinasas no receptoras Src.

De conformidad con un aspecto de la invención se proporciona un derivado de cromenona de fórmula I



donde:

R^1 es H o alquilo(1-4C) opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, hidroxilo o alcoxi(1-3C);

- 5 R^2 es alquilo(1-4C) o alcoxi(1-4C), cualquiera de ellos puede sustituirse opcionalmente por 1, 2 ó 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, hidroxilo, alqueno(2-3C), alquino(2-3C), alcoxi(1-3C), ciano, alquil(1-3C)amino o di-[alquil(1-3C)]amino; o

- 10 R^1 y R^2 juntos forman un nitrógeno de 3 a 8 miembros que contiene un sistema anular heterocíclico, que opcionalmente contiene 1 ó 2 heteroátomos adicionales que se seleccionan de oxígeno, nitrógeno y azufre, donde un átomo anular de azufre se oxida opcionalmente para formar el S-óxido(s), dicho anillo se sustituye opcionalmente por 1, 2 ó 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo(1-3C), alqueno(2-3C), alquino(2-3C), alcoxi(1-3C), oxo, hidroxil-alquilo(1-3C), halógeno-alquilo(1-3C) y alcoxi(1-3C)-alquilo(1-3C);

R^3 es H o alquilo(1-3C);

- 15 R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo(1-3C), alqueno(2-3C), alquino(2-3C), alcoxi(1-3C) y ciano; o

- 20 R^4 y R^5 juntos forman un anillo de fenilo o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros o un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, donde el anillo heterocíclico o heteroarilo contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos que se seleccionan de oxígeno y nitrógeno, dicho anillo fenilo, heterocíclico o heteroarilo se sustituyen opcionalmente por 1, 2 ó 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(1-3C), alqueno(2-3C), alquino(2-3C), alcoxi(1-3C) y ciano;

R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo(1-3C), alqueno(2-3C), alquino(2-3C), alcoxi(1-3C) y ciano;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

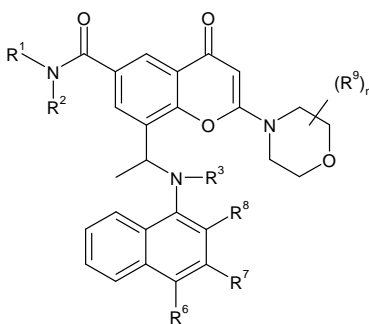
cada grupo R^9 es alquilo(1-3C); o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- 25 En esta memoria descriptiva el término genérico "alquilo(1-8C)" incluye tanto la cadena recta como la ramificada de grupos alquilo de cadena recta o ramificada como propilo, isopropilo y *terc*-butilo, y también grupos cicloalquilo(3-8C) como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, y también grupos cicloalquil(3-6C)-alquilo(1-2C) como ciclopropilmetilo, 2-ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, 2-ciclobutiletilo, ciclopentilmetilo, 2-ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo y 2-ciclohexiletilo. Sin embargo, las referencias a grupos alquilo individuales como "propilo" son específicas para la versión de cadena recta solamente y las referencias a grupos alquilo individuales de
- 30 cadena ramificada como "isopropilo" son específicas para la versión de cadena ramificada solamente y las referencias a grupos cicloalquilo individuales como "ciclopentilo" son específicas solamente para los anillos de 5 miembros. Una convención análoga se aplica a otros términos genéricos, por ejemplo, alcoxi(1-6C) incluye grupos cicloalcoxi(3-6C) y grupos cicloalquil-alcoxi que tienen 4 a 6 átomos de carbono, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi,
- 35 isopropoxi, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, ciclopropilmetoxi, 2-ciclopropiletoxi,

ciclobutilmetoxi, 2-ciclobutiletoxi y ciclopentilmetoxi; alquil(1-6C) amino incluye grupos cicloalquil(3-6C)amino y grupos *N*-(cicloalquilalquil)amino que tienen 4 a 6 átomos de carbono, por ejemplo metilamino, etilamino, propilamino, ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclohexilamino, ciclopropilmetilamino, 2-ciclopropiletilamino, ciclobutilmetilamino, 2-ciclobutiletilamino y ciclopentilmetilamino; y di-[(1-6C)alquil]amino incluye grupos di-[cicloalquil(3-6C)]amino y grupos di-[cicloalquilalquil]amino en los que el resto cicloalquilalquil tiene 4 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, *N*-ciclopropil-*N*-metilamino, *N*-ciclobutil-*N*-metilamino, *N*-ciclohexil-*N*-etilamino, *N*-ciclopropilmetil-*N*-metilamino, *N*-(2-ciclopropiletil)-*N*-metilamino y *N*-ciclopentilmetil-*N*-metilamino.

Un experto en la técnica entenderá que los términos “alquilo(1-6C)”, “alquilo(1-4C)”, “alquilo(1-3C)” y “alquilo(1-2C)” que se utilizan en la presente denominan cualquier grupo alquilo definido anteriormente que posea 1 a 6, 1 a 4, 1 a 3 y 1 a 2 átomos de carbono respectivamente. La misma convención se aplica a otros términos que se utilizan en la presente, tales como, por ejemplo, “alcoxi(1-6C)”, “alcoxi(1-4C)”, “alcoxi(1-3C)” y “alcoxi(1-2C)”.

A los efectos de evitar dudas, cuando, tal como se definieron anteriormente en la presente, un grupo R^4 y R^5 juntos forman un anillo de fenilo o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros o un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, dicho anillo incluye los átomos de carbono del núcleo del grupo fenilo a los que se unen los grupos R^4 y R^5 . Por ejemplo, cuando el grupo R^4 y R^5 juntos forman un anillo fenilo, entonces el sistema anular directamente unido al grupo $N(R^3)$ sería un anillo naftilo:



De manera similar, cuando, como se definió en la presente anteriormente, el grupo R^4 y R^5 juntos forman un anillo piridinilo, luego el sistema anular directamente unido al grupo $N(R^3)$ sería un anillo quinolinilo o isoquinolinilo.

Debe entenderse que, en la medida en que ciertos compuestos de fórmula I definidos anteriormente pueden existir en formas ópticamente activas o racémicas en virtud de uno o más átomos de carbono asimétricos, la invención incluye en su definición cualquier forma ópticamente activa o racémica que presente actividad inhibitoria de la fosfoinositida (PI) 3-quinasa. La síntesis de formas ópticamente activas puede llevarse a cabo mediante técnicas estándar de la química orgánica muy conocidas en la técnica, por ejemplo, mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o mediante resolución de una forma racémica. De manera similar, la actividad mencionada anteriormente puede evaluarse utilizando técnicas de laboratorio estándar.

Un enantiómero particular de los compuestos descritos en la presente pueden ser más activos que otros enantiómeros del compuesto. Por ejemplo, el enantiómero (+) del compuesto del título del Ejemplo 3.06 (es decir, el compuesto del Ejemplo 3.06a, donde (+) significa la rotación óptica medida utilizando las condiciones descritas en el Ejemplo 3.06a) es el enantiómero que tiene la actividad más débil. A los efectos de evitar dudas, el centro quiral en cuestión es el átomo de carbono al que se une el grupo metilo y $-N(R^3)\text{fenil}(R^4)(R^5)(R^6)(R^7)(R^8)$.

Por consiguiente, en un aspecto adicional de la invención, se proporciona un derivado de cromenona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el centro quiral al que se unen los grupos metilo y $-N(R^3)\text{fenil}(R^4)(R^5)(R^6)(R^7)(R^8)$ está en la configuración (R)-estereoquímica. En otro aspecto de la invención, se proporciona un derivado de cromenona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el centro quiral al que se unen los grupos metilo y $-N(R^3)\text{fenil}(R^4)(R^5)(R^6)(R^7)(R^8)$ está en la configuración (S)-estereoquímica.

De conformidad con un aspecto adicional de la invención se proporciona un derivado de cromenona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que es un solo enantiómero en exceso enantiomérico (%ee) de ≥ 95 , $\geq 98\%$ ó $\geq 99\%$. En una realización de este aspecto de la invención, el centro quiral al que se unen los grupos metilo y $-N(R^3)\text{fenil}(R^4)(R^5)(R^6)(R^7)(R^8)$ está en la configuración (R)-estereoquímica. En otra realización de este aspecto de la invención, el centro quiral al que se unen los grupos metilo y $-N(R^3)\text{fenil}(R^4)(R^5)(R^6)(R^7)(R^8)$ está en la configuración (S)-estereoquímica.

- De conformidad con un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica, que comprende un derivado de cromenona de fórmula I, que es un enantiómero simple en exceso enantiomérico (%ee) de ≥ 95 , $\geq 98\%$ ó $\geq 99\%$ o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. De forma conveniente, el enantiómero simple está presente en un exceso enantiomérico (%ee) de $\geq 99\%$. En una realización de este aspecto de la invención, el centro quiral al que se unen los grupos metilo y -N(R³)fenil(R⁴)(R⁵)(R⁶)(R⁷)(R⁸) está en la configuración (R)-estereoquímica. En otra realización de este aspecto de la invención, el centro quiral al que se unen los grupos metilo y -N(R³)fenil(R⁴)(R⁵)(R⁶)(R⁷)(R⁸) está en la configuración (S)-estereoquímica.
- Algunos compuestos de fórmula (I) pueden exhibir polimorfismo. Debe entenderse que la presente invención abarca cualquier forma polimórfica o mezcla de la misma que posea propiedades útiles en la inhibición de actividad de fosfoinositida (PI) 3-quinasa, es bien conocido en la técnica cómo determinar la eficacia de una forma polimórfica para la inhibición de la actividad de la defosfoinositida (PI) 3-quinasa mediante pruebas estándar descritas más adelante en la presente.
- Es generalmente bien sabido que los materiales cristalinos pueden analizarse utilizando técnicas convencionales como análisis por difracción de rayos X en polvo (de aquí en adelante XRPD), calorimetría de barrido diferencial (de aquí en adelante DSC), análisis termogravimétrico (en aquí en adelante TGA), espectro infrarrojo por transformación de Fourier de reflectancia difusa (DRIFT), espectroscopia infrarroja cercana (NIR), espectrometría de resonancia magnética nuclear en estado de solución y/o sólido. El contenido de agua de tales materiales cristalinos puede determinarse mediante análisis de Karl Fischer.
- Como ejemplo, el compuesto del Ejemplo 3.06b muestra polimorfismo y se identificaron dos formas cristalinas.
- Por consiguiente, un aspecto adicional de la invención es Forma A de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, donde el (-)- en el nombre químico significa la rotación óptica medida utilizando las condiciones descritas en el Ejemplo 3.06b.
- Por consiguiente, un aspecto adicional de la invención es Forma B de of (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida.
- De conformidad con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la forma A de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente 2-theta = 7,9°.
- De conformidad con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la Forma A de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente 2-theta = 16,7°.
- De conformidad con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la forma A de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos dos picos específicos en aproximadamente 2-theta = 7,9° y 16,7°.
- De conformidad con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la forma A de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos en aproximadamente 2-theta = 7,9, 16,7, 20,3, 19,3, 13,2, 7,2, 19,5, 17,9, 23,0, 5,0°.
- De conformidad con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la forma A de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo igual al patrón de difracción de rayos X en polvo que se muestra en la Figura A.
- De conformidad con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la forma A de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico en 2-theta = 7,9° más o menos 0,5° 2-theta.
- De conformidad con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la forma A de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico en 2-theta = 16,7° más o menos 0,5° 2-

theta.

De conformidad con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la forma A de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos dos picos específicos en 2-theta = 7,9° y 16,7° donde dichos valores pueden ser más o menos 0,5° 2-theta.

De conformidad con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la forma A de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos en 2-theta = 7,9, 16,7, 20,3, 19,3, 13,2, 7,2, 19,5, 17,9, 23,0, 5,0°, donde dichos valores pueden ser más o menos 0,5° 2-theta.

De conformidad con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la forma A de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente 2-theta = 7,9°.

De conformidad con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la forma A de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente 2-theta = 16,7°.

De conformidad con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la forma A de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos dos picos específicos en 2-theta = 7,9° y 16,7°.

De conformidad con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la forma A de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos en 2-theta = 7,9, 16,7, 20,3, 19,3, 13,2, 7,2, 19,5, 17,9, 23,0, 5,0°.

De conformidad con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la forma A de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo como se muestra en la Figura A.

De conformidad con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la forma B de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente 2-theta = 20,7°.

De conformidad con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la forma B de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente 2-theta = 13,8°.

De conformidad con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la forma B de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos dos picos específicos en aproximadamente 2-theta = 20,7° y 13,8°.

De conformidad con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la forma B de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos en aproximadamente 2-theta = 20,7, 13,8, 21,5, 19,6, 12,8, 15,4, 10,7, 8,5, 22,4°.

De conformidad con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la forma B de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo igual al patrón de difracción de rayos X en polvo que se muestra en la Figura C.

De conformidad con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la forma B de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico en 2-theta = 20,7° más o menos 0,5° 2-theta.

De conformidad con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la forma B de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un

patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico en $2\text{-theta} = 13,8^\circ$ más o menos $0,5^\circ$ 2-theta .

De conformidad con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la forma B de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos dos picos específicos en $2\text{-theta} = 20,7^\circ$ y $13,8^\circ$ donde dichos valores pueden ser más o menos $0,5^\circ$ 2-theta .

De conformidad con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la forma B de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos en $2\text{-theta} = 20,7, 13,8, 21,5, 19,6, 12,8, 15,4, 10,7, 8,5, 22,4^\circ$, donde dichos valores pueden ser más o menos $0,5^\circ$ 2-theta .

De conformidad con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la forma B de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente $2\text{-theta} = 20,7^\circ$.

De conformidad con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la forma B de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente $2\text{-theta} = 13,8^\circ$.

De conformidad con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la forma B de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos dos picos específicos en $2\text{-theta} = 20,7^\circ$ y $13,8^\circ$.

De conformidad con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la forma B de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos en $2\text{-theta} = 20,7, 13,8, 21,5, 19,6, 12,8, 15,4, 10,7, 8,5, 22,4^\circ$.

De conformidad con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la forma B de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo como se muestra en la Figura C.

Un ejemplo adicional de un compuesto que exhibe polimorfismo es el compuesto del Ejemplo 3.13b.

Por consiguiente, un aspecto adicional de la invención es Forma A de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, donde el (-)- en el nombre químico significa la rotación óptica medida utilizando las condiciones descritas en el Ejemplo 3.13b.

Por consiguiente, un aspecto adicional de la invención es Forma B de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida.

De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una forma cristalina, la forma A de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente $2\text{-theta} = 20,0^\circ$.

De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una forma cristalina, la forma A de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente $2\text{-theta} = 18,0^\circ$.

De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una forma cristalina, la forma A de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos dos picos específicos en aproximadamente $2\text{-theta} = 20,0^\circ$ a $18,0^\circ$.

De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una forma cristalina, la forma A de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos en aproximadamente $2\text{-theta} = 20,0, 18,0, 14,0, 19,4, 23,2, 23,8, 10,8, 19,1, 11,2, 27,8^\circ$.

De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una forma cristalina, la forma A de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de

difracción de rayos X en polvo igual al patrón de difracción de rayos X en polvo que se muestra en la Figura E.

- De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una forma cristalina, la forma A de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente $2\text{-theta} = 20,0^\circ$ más o menos $0,5^\circ$ 2-theta .
- De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una forma cristalina, la forma A de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente $2\text{-theta} = 18,0^\circ$ más o menos $0,5^\circ$ 2-theta .
- De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una forma cristalina, la forma A de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos dos picos específicos en $2\text{-theta} = 20,0^\circ$ y $18,0^\circ$ donde dichos valores pueden ser más o menos $0,5^\circ$ 2-theta .
- De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una forma cristalina, la forma A de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos en aproximadamente $2\text{-theta} = 20,0, 18,0, 14,0, 19,4, 23,2, 23,8, 10,8, 19,1, 11,2, 27,8^\circ$ donde dichos valores pueden ser más o menos $0,5^\circ$ 2-theta .
- De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una forma cristalina, la forma A de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico en $2\text{-theta} = 20,0^\circ$.
- De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una forma cristalina, la forma A de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico en $2\text{-theta} = 18,0^\circ$.
- De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una forma cristalina, la forma A de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos dos picos específicos en $2\text{-theta} = 20,0^\circ$ y $18,0^\circ$.
- De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una forma cristalina, la forma A de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos en $2\text{-theta} = 20,0, 18,0, 14,0, 19,4, 23,2, 23,8, 10,8, 19,1, 11,2, 27,8^\circ$.
- De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una forma cristalina, la forma A de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo como se muestra en la Figura E.
- De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una forma cristalina, la forma B de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente $2\text{-theta} = 6,2^\circ$.
- De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una forma cristalina, la forma B de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente $2\text{-theta} = 7,0^\circ$.
- De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una forma cristalina, la forma B de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos dos picos específicos en aproximadamente $2\text{-theta} = 6,2^\circ$ a $7,0^\circ$.
- De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una forma cristalina, la forma B de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos en aproximadamente $2\text{-theta} = 6,2, 7,0, 10,3, 22,4, 15,9, 20,4, 27,2, 12,4, 18,7, 12,8^\circ$.
- De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una forma cristalina, la forma B de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de

difracción de rayos X en polvo igual al patrón de difracción de rayos X en polvo que se muestra en la Figura G.

De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una forma cristalina, la forma B de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente $2\text{-theta} = 6,2^\circ$ más o menos $0,5^\circ$ 2-theta .

De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una forma cristalina, la forma B de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente $2\text{-theta} = 7,0^\circ$ más o menos $0,5^\circ$ 2-theta .

De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una forma cristalina, la forma B de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos dos picos específicos en $2\text{-theta} = 6,2^\circ$ y $7,0^\circ$ donde dichos valores pueden ser más o menos $0,5^\circ$ 2-theta .

De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una forma cristalina, la forma B de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos en aproximadamente $2\text{-theta} = 6,2, 7,0, 10,3, 22,4, 15,9, 20,4, 27,2, 12,4, 18,7, 12,8^\circ$ donde dichos valores pueden ser más o menos $0,5^\circ$ 2-theta .

De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una forma cristalina, la forma B de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico en $2\text{-theta} = 6,2^\circ$.

De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una forma cristalina, la forma B de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico en $2\text{-theta} = 7,0^\circ$.

De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una forma cristalina, la forma B de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos dos picos específicos en $2\text{-theta} = 6,2^\circ$ a $7,0^\circ$.

De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una forma cristalina, la forma B de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos en $2\text{-theta} = 6,2, 7,0, 10,3, 22,4, 15,9, 20,4, 27,2, 12,4, 18,7, 12,8^\circ$.

De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una forma cristalina, la forma B de (-)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo como se muestra en la Figura G.

Se entenderá que los valores 2-theta de los patrones de difracción de rayos X en polvo pueden variar levemente de una máquina a otra o de una muestra a otra y, Por consiguiente, los valores citados no deben considerarse como absolutos.

Se sabe que un patrón de difracción de rayos X en polvo puede obtenerse con uno o más errores de medición, en función de las condiciones de medición (tal como el equipo o la máquina utilizados). En particular, se sabe generalmente que las intensidades en un patrón de difracción de rayos X en polvo pueden fluctuar, en función de las condiciones de medición. Por consiguiente, debería entenderse que las Formas cristalinas de la presente invención descritas anteriormente, a menos que se especifique de otro modo, no se limitan a los cristales que proporcionan patrones de difracción de rayos X en polvo idénticos a los patrones de difracción de rayos X en polvo que se muestran en las Figuras A, C, E y G, y todo cristal que proporcione patrones de difracción de rayos X en polvo sustancialmente iguales a los que se muestran en estas Figuras se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Un experto en la técnica de la difracción de rayos X en polvo es capaz de juzgar la igualdad sustancial de los patrones de difracción de rayos X en polvo.

Los entendidos en la técnica de difracción de rayos X en polvo se darán cuenta también de que la intensidad relativa de los picos puede verse afectada, por ejemplo, por granos por encima de los 30 micrones de tamaño y relaciones de aspectos no unitarios, los cuales pueden afectar el análisis de las muestras. El experto también se dará cuenta de que la posición de las reflexiones puede verse afectada por la altura precisa a la que se encuentra la muestra en el difractómetro y la calibración de cero del difractómetro. La planaridad superficial de la muestra puede también

influir de manera leve. Por consiguiente, los datos de los patrones de difracción presentados no deben tomarse como 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, London; Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures).

- 5 En general, un error de medición en un ángulo de difracción en un difractograma rayos X en polvo es de aproximadamente más o menos $0,5^\circ$ 2-theta , y tal grado de error de medición debe tomarse en cuenta al considerarse los datos de difracción de rayos X en polvo. Además, debe entenderse que las intensidades pueden fluctuar dependiendo de las condiciones experimentales y de la preparación de las muestras (orientación preferida).

- 10 Los compuestos particulares de la invención son cada uno de los ejemplos y la(s) sal(es) farmacéuticamente aceptabl(es) de estos, cada uno de los cuales proporciona un aspecto adicional independiente de la invención.

De conformidad con un aspecto adicional de la invención se proporciona un derivado de cromenona de fórmula I, que se obtiene siguiendo cualquiera de los ejemplos descritos en la presente.

Una característica adicional es cualquiera de los alcances definidos en la presente con la condición de que los ejemplos específicos, como los ejemplos 1.00, 2.00, 3.00, 4.00 etc. se reivindican individualmente.

- 15 Debe entenderse que ciertos compuestos de fórmula I definidos anteriormente pueden exhibir tautomerismo. Deberá entenderse que la presente invención incluye en su definición cualquier forma tautomérica o mezcla de la misma que presente actividad inhibitoria de la fosfoinositida (PI) 3-quinasa y no se limita solamente a cualquier forma tautomérica utilizada en las fórmulas ilustradas o mencionadas en los ejemplos. En general, solo una de cualquiera de tales formas tautoméricas se menciona en los ejemplos que figuran a continuación en la presente en cualquier ilustración correspondiente incluida a continuación en la presente.
- 20

Los valores adecuados para radicales genéricos a los que se hace referencia anteriormente incluyen aquellos descritos a continuación.

- 25 Un valor adecuado para el nitrógeno de 3 a 8 miembros que contiene un sistema anular heterocíclico formado por los grupos de fórmula I es, por ejemplo, un nitrógeno que contiene un anillo aromático saturado o parcialmente saturado de 3 a 8 miembros, que opcionalmente contiene 1 ó 2 heteroátomos adicionales que se seleccionan de oxígeno, nitrógeno y azufre, donde un átomo de azufre del anillo se oxida opcionalmente para formar el(los) S-óxido(s). Los ejemplos adecuados incluyen azepanilo, oxazepanilo, aziridinilo, azetidino, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidro-1,4-tiazinilo, 1,1-dioxotetrahidro-1,4-tiazinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropirimidinilo o tetrahidropirimidinilo. En un grupo particular de compuestos, los ejemplos particulares del anillo heterocíclico incluyen azepanilo, oxazepanilo, azetidino, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, y especialmente azepan-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, azetidino-1-ilo, pirrolidina-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo y piperazina-1-ilo.
- 30

- 35 Un valor adecuado para el anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros formado por los grupos R^4 y R^5 de fórmula I es, por ejemplo, un anillo no aromático saturado o parcialmente no saturado de 5 ó 6 miembros, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos que se seleccionan de oxígeno y nitrógeno. Ejemplos adecuados incluyen tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropirimidinilo o tetrahidropirimidinilo.

- 40 Un valor adecuado para el anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros formado por los grupos R^4 y R^5 de fórmula I es, por ejemplo, un anillo aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros con 1, 2 ó 3 heteroátomos que se seleccionan de oxígeno y nitrógeno. Los ejemplos adecuados incluyen furanilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o 1,3,5-triazinilo.

Los valores adecuados para cualquiera de los grupos 'R' (R^1 a R^9), incluyen, por ejemplo:

- 45 para halógeno fluoro, cloro, bromo y yodo;

para alquilo(1-8C): metilo, etilo, propilo, isopropilo, *tert*-butilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo y 2-ciclopropiletilo;

para alqueno(2-8C): vinilo, isopropenilo, alilo y but-2-enilo;

para alquínilo(2-8C): etínilo, 2-propínilo y but-2-ínilo;

para alcoxi(1-6C): metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi;

para alquil(1-6C)amino: metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino y butilamino;

para di-[alquil(1-6C)]amino: dimetilamino, dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino y diisopropilamino;

- 5 para halógeno-alquilo(1-6C): clorometilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 1-cloroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3-fluoropropilo, 3-cloropropilo, 3,3-difluoropropilo y 3,3,3-trifluoropropilo;

para hidroxi-alquilo(1-6C): hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo y 3-hidroxipropilo; y

para alcoxi(1-6C)-alquilo(1-6C): metoximetilo, etximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo y 3-metoxipropilo.

- 10 Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula I, por ejemplo, una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico u orgánico tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, trifluoroacético o cítrico; o, por ejemplo, una sal de un compuesto de fórmula I que es suficientemente ácida, por ejemplo, una sal de metal alcalino o alcalinotérreo tal como una sal de calcio o magnesio, o una sal de amonio, o una sal con una base orgánica tal como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina. Una sal adicional farmacéuticamente aceptable adecuada de un
15 compuesto de fórmula I es, por ejemplo, una sal que se forma dentro del cuerpo humano o animal después de la administración de un compuesto de fórmula I.

- 20 Deberá entenderse, además, que un solvato farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de fórmula I también constituye un aspecto de la presente invención. Un solvato farmacéuticamente aceptable adecuado es, por ejemplo, un hidrato como un hemi-hidrato, un mono-hidrato, un di-hidrato o un tri-hidrato o una cantidad alternativa de estos.

- 25 Deberá entenderse además que un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de fórmula I también constituye un aspecto de la presente invención. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden administrarse en forma de un profármaco, que es un compuesto que se desintegra en el cuerpo humano o animal para liberar un compuesto de la invención. Un profármaco puede utilizarse para alterar las propiedades farmacocinéticas y/o las propiedades físicas de un compuesto de la invención. Un profármaco puede formarse cuando el compuesto de la invención contiene un grupo o sustituyente adecuado al que puede unirse un grupo modificador de las propiedades. Los ejemplos de profármacos incluyen derivados de ésteres escindibles *in vivo* que pueden formarse en un grupo carboxi o un grupo hidroxi en un compuesto de fórmula I y derivados de amida escindibles *in vivo* que pueden formarse en un grupo carboxi o un grupo amino en un compuesto de fórmula I.

- 30 Por consiguiente, la presente invención incluye aquellos compuestos de fórmula I, tal como se definieron anteriormente en la presente, cuando se obtienen mediante síntesis orgánica y cuando se obtienen en el cuerpo humano o animal mediante escisión de un profármaco de los mismos. Por consiguiente, la presente invención incluye los compuestos de fórmula I que se producen por medios sintéticos orgánicos y también aquellos compuestos que se producen en el cuerpo humano o animal mediante el metabolismo de un compuesto precursor,
35 es decir, un compuesto de fórmula I puede ser un compuesto producido sintéticamente o un compuesto producido metabólicamente.

Un profármaco farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I es un profármaco que, según el criterio médico razonable, es adecuado para la administración al cuerpo humano o animal sin presentar actividades farmacológicas indeseables ni una toxicidad indebida.

- 40 Se han descrito varias formas de profármacos, por ejemplo, en los siguientes documentos:

a) Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, publicado por K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1985);

b) Design of Pro-drugs, publicado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);

c) A Textbook of Drug Design and Development, publicado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5 "Design and Application of Pro-drugs", de H. Bundgaard, pág. 113-191 (1991);

- 45 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 y V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volumen 14; y

h) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

5 Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de fórmula I que contiene un grupo carboxi es, por ejemplo, un éster escindible *in vivo* del mismo. Un éster escindible *in vivo* de un compuesto de fórmula I que contiene un grupo carboxi es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable, que se escinde en el cuerpo humano o animal para producir el ácido base. Los ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para carboxi incluyen ésteres de alquilo(1-6C) como metilo, etilo y *tert*-butilo, ésteres alcoxi(1-6C)metílicos como ésteres metoximetílicos, ésteres alcanilo (1-6C) oximetílicos como ésteres pivaloioximetílicos, ésteres de 3-ftalidilo, ésteres de cicloalquil(3-8C)carboniloalquilo(1-6C) como ésteres de ciclopentilcarboniloximetilo y 1-ciclohexilcarboniloxietilo, ésteres 2-oxo-1,3-dioxolenilmetílicos como ésteres 5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ilmetílicos y ésteres de alcoxi(1-6C)carboniloalquilo(1-6C) como ésteres de metoxicarboniloximetilo y 1-metoxicarboniloxietilo.

15 Un profármaco farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I que presenta un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un éster o éter escindible *in vivo* del mismo. Un éster o éter escindible *in vivo* de un compuesto de fórmula I que contiene un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un éster o éter farmacéuticamente aceptable, que se escinde en el cuerpo humano o animal para producir el compuesto hidroxilo base. Los grupos formadores de éster farmacéuticamente aceptable adecuados para un grupo hidroxilo incluyen ésteres inorgánicos como ésteres de fosfato (incluido los ésteres cíclicos fosforamídicos). Los grupos formadores de éster farmacéuticamente aceptables adicionales adecuados para un grupo hidroxilo incluyen grupos alcanilo(1-10C) como acetilo, benzoilo, grupos fenilacetilo y benzoilo y fenilacetilo sustituidos, grupos alcoxi(1-10C)carbonilo como grupos etoxycarbonilo, *N,N*-[dialquil(1-4C)]carbamoilo, 2-dialquilaminoacetilo y 2-carboxiacetilo. Los ejemplos de sustituyentes del anillo en los grupos fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, *N*-alquilaminometilo, *N,N*-dialquilaminometilo, morfolinometilo, piperazin-1-ilmetilo y 4-alquil(1-4C)piperazin-1-ilmetilo. Los grupos formadores de éter farmacéuticamente aceptables adecuados para un grupo hidroxilo incluyen grupos α -aciloxialquilo como grupos acetoximetilo y pivaloioximetilo.

30 Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de fórmula I que tiene un grupo carboxi es, por ejemplo, un derivado de amida escindible *in vivo* del mismo, por ejemplo una amida formada con una amina tal como amoniaco, una alquil-(1-4C)amina tal como metilamina, una dialquil-(1-4C)amina tal como dimetilamina, *N*-etil *N*-metilamina o dietilamina, una alcoxi-(1-4C) alquil-(2-4C)amina tal como 2-metoxietilamina, una fenilalquil-(1-4C)amina como bencilamina y aminoácidos como glicina o un éster del mismo.

35 Un profármaco farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I que tiene un grupo amino es, por ejemplo, un derivado de amida escindible *in vivo* del mismo. Las amidas farmacéuticamente aceptables adecuadas de un grupo amino incluyen, por ejemplo una amida formada con grupos alcanilo(1-10C) como un acetilo, benzoilo, fenilacetilo y grupos benzoilo y fenilacetilo sustituidos. Los ejemplos de sustituyentes en el anillo en los grupos fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, *N*-alquilaminometilo, *N,N*-dialquilaminometilo, morfolinometilo, piperazin-1-ilmetilo y 4-alquil(1-4C)piperazin-1-ilmetilo.

40 Los efectos *in vivo* de un compuesto de fórmula I pueden producirse en parte por uno o más metabolitos que se forman en el cuerpo humano o animal después de la administración de un compuesto de fórmula I. Tal como se mencionó anteriormente en la presente, los efectos *in vivo* de un compuesto de fórmula I también pueden producirse por el metabolismo de un compuesto precursor (un profármaco).

A los efectos de evitar dudas debe entenderse que donde un grupo se califique en esta memoria descriptiva como "se definió anteriormente en la presente" o "definido anteriormente" dicho grupo abarca la definición mencionada primero y la más amplia, así como todas y cada una de las definiciones particulares para dicho grupo.

45 Los nuevos compuestos particulares de la invención incluyen, por ejemplo, derivados de cromenona de fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, donde, al menos que se indique lo contrario, cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , n y R^9 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente o en los párrafos (a) a (ii) que figuran a continuación:

(a) R^1 es H o alquilo(1-4C);

50 (b) R^1 es H;

- (c) R^1 es alquilo(1-4C);
- (d) R^1 es metilo o etilo;
- (e) R^1 es H, metilo o etilo;
- (f) R^1 es metilo;
- 5 (g) R^2 es alquilo(1-4C) opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, alcoxi(1-3C), ciano, alquil(1-3C)amino o di-[alquil(1-3C)]amino;
- (h) R^2 es alquilo(1-3C) opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, alcoxi(1-3C) o di-[alquil(1-3C)]amino;
- (i) R^2 es alquilo(1-3C) opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, metoxi o N,N-dimetilamino;
- 10 (j) R^2 es metilo, etilo, propilo, 2-fluoroetilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, ciclopropilmetilo o 1-(N,N-dimetilamino)etilo;
- (k) R^2 es metilo;
- (l) R^1 y R^2 son ambos metilo;
- (m) R^1 y R^2 forman juntos un nitrógeno de 4 a 7 miembros que contiene un sistema de anillo heterociclilo, que contiene opcionalmente 1 heteroátomo adicional que se selecciona de oxígeno, nitrógeno y azufre, donde un átomo de azufre en el anillo está opcionalmente oxidado para formar el/los S-óxido(s), estando dicho anillo opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, alquilo(1-3C), alcoxi(1-3C) o hidroxilo-alquilo(1-3C);
- 15 (n) R^1 y R^2 forman juntos un sistema de anillo heterociclilo que contiene nitrógeno, que se selecciona de azepanilo, oxazepanilo, azetidino, pirrolidino, morfolino, tiomorfolino, piperidino y piperazino, estando dicho anillo opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, alquilo(1-3C), alcoxi(1-3C) o hidroxilo-alquilo(1-3C);
- 20 (o) R^1 y R^2 forman juntos un sistema de anillo heterociclilo que contiene nitrógeno, que se selecciona de azepan-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, azetidin-1-ilo, pirrolidina-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperidina-1-ilo y piperazina-1-ilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, alquilo(1-3C), alcoxi(1-3C) o hidroxilo-alquilo(1-3C);
- (p) R^3 es H o metilo;
- 25 (q) R^3 es H;
- (r) R^3 es metilo;
- (s) R^4 y R^5 se seleccionan independiente de H, halógeno, alquilo(1-3C), alqueno(2-3C), alquino(2-3C), alcoxi(1-3C) y ciano;
- (t) R^4 y R^5 se seleccionan independiente de H, fluoro, cloro, metilo, etinilo, metoxi y ciano;
- 30 (u) R^4 y R^5 se seleccionan independiente de H o halógeno;
- (v) R^4 y R^5 se seleccionan independiente de H, fluoro o cloro;
- (w) R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan independiente de H, fluoro, cloro, metilo, etinilo, metoxi y ciano;
- (x) R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan independiente de H o halógeno;
- (y) R^6 es H y R^7 y R^8 se seleccionan independiente de H, fluoro o cloro;
- 35 (z) R^6 y R^8 son H y R^4 , R^5 y R^7 son halógeno;
- (aa) R^6 y R^8 son H y R^4 , R^5 y R^7 son fluoro;

(bb) R^4 , R^6 y R^8 son H y R^5 y R^7 son halógeno;

(cc) R^4 , R^6 y R^8 son H y R^5 y R^7 son fluoro;

(dd) n es 0;

(ee) n es 0 ó 1;

5 (ff) n es 1;

(gg) R^9 es metilo o etilo;

(hh) R^9 es metilo; o

(ii) n es 1 y R^9 es un grupo metilo ubicado en la posición 2 del anillo de morfolina.

10 Un grupo particular de compuestos de la invención son derivados de cromenona de fórmula I que figura anteriormente, donde:

R^1 es H o alquilo(1-4C);

R^2 es alquilo(1-4C) opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, alcoxi(1-3C), ciano, alquil(1-3C)amino o di-[alquil(1-3C)]amino; o

15 R^1 y R^2 forman juntos un nitrógeno de 4 a 7 miembros que contiene un sistema de anillo heterociclilo, que contiene opcionalmente 1 heteroátomo adicional que se selecciona de oxígeno, nitrógeno y azufre, donde un átomo de azufre en el anillo está opcionalmente oxidado para formar el/los S-óxido(s), estando dicho anillo opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, alquilo(1-3C), alcoxi(1-3C) o hidroxilo-alquilo(1-3C);

R^3 es H o metilo;

20 R^4 y R^5 se seleccionan independiente de H, halógeno, alquilo(1-3C), alqueno(2-3C), alquino(2-3C), alcoxi(1-3C) y ciano;

R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan independiente de H, halógeno, alquilo(1-3C), alqueno(2-3C), alquino(2-3C), alcoxi(1-3C) y ciano;

n es 0; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

25 Un grupo particular adicional de compuestos de la invención está compuesto por derivados de cromenona de fórmula I que figura anteriormente, donde:

R^1 es H, metilo o etilo;

R^2 es alquilo(1-4C) opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, alcoxi(1-3C), ciano, alquil(1-3C)amino o di-[alquil(1-3C)]amino; o

30 R^1 y R^2 forman juntos un sistema de anillo heterociclilo que contiene nitrógeno, que se selecciona de azepanilo, oxazepanilo, azetidino, pirrolidino, morfolino, tiomorfolino, piperidino y piperazino, estando dicho anillo opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, alquilo(1-3C), alcoxi(1-3C) o hidroxilo-alquilo(1-3C);

R^3 es H;

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de H, fluoro o cloro;

R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan independiente de H o halógeno;

35 n es 0; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Un grupo particular adicional de compuestos de la invención está compuesto por derivados de cromenona de

fórmula I que figura anteriormente, donde:

R¹ y R² se definen de manera adecuada en cualquiera de los párrafos (a) a (g) y (m) a (o) que figuran anteriormente;

R³ es adecuadamente como se define en cualquiera de los párrafos (p) a (q) que figuran anteriormente;

5 R⁴ y R⁵ son adecuadamente como se define en cualquiera de los párrafos (s), (u) a (v) anteriores y particularmente es como se define en cualquiera de los párrafos (u) a (v) que figuran anteriormente;

R⁶, R⁷ y R⁸ son adecuadamente como se define en cualquiera de los párrafos (x) a (y) que figuran anteriormente; y

n es adecuadamente como se define en el párrafo (dd) anterior.

Un grupo particular adicional de compuestos de la invención está compuesto por derivados de cromenona de fórmula I anterior o sales farmacéuticamente aceptables de estos, donde:

10 R¹ y R² se definen de manera adecuada en cualquiera de los párrafos (a) a (o) anteriores, particularmente como se define en el párrafo (l) anterior;

R³ es adecuadamente como se define en cualquiera de los párrafos (p) a (r) que figuran anteriormente;

R⁴ y R⁵ son adecuadamente como se define en cualquiera de los párrafos (s) a (v) anteriores y particularmente es como se define en el párrafo (v) que figura anteriormente;

15 R⁶, R⁷ y R⁸ son adecuadamente como se define en cualquiera de los párrafos (w) a (cc) anteriores y particularmente es como se define en cualquiera de los párrafos (z) a (cc) que figuran anteriormente; y

n y R⁹ son adecuadamente como se define en cualquiera de los párrafos (dd) a (ii) anteriores.

Un grupo particular adicional de compuestos de la invención está compuesto por derivados de cromenona de fórmula I que figura anteriormente, donde:

20 R¹ es H, metilo o etilo;

R² es metilo, etilo, ciclopropilmetilo, 2-fluoroetilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropil o 2-(dimetilamino)etilo; o

25 R¹ y R² forman juntos un sistema de anillo heterociclilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido, que se selecciona de azepan-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, azetidín-1-ilo, 3-fluoroazetidín-1-ilo, 3-hidroxiacetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, (2R)-2-(hidroximetil)pirrolidín-1-ilo, (2S)-2-(hidroximetil)pirrolidín-1-ilo, morfolín-4-ilo, tiomorfolín-4-ilo, piperidín-1-ilo, 4-hidroxipiperidín-1-ilo, 4-metoxipiperidín-1-ilo, piperazín-1-il o 4-metilpiperazín-1-ilo;

R³ es H o metilo;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de H, fluoro o cloro;

R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de H, fluoro o cloro;

n es 0; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

30 Un grupo particular adicional de compuestos de la invención está compuesto por derivados de cromenona de fórmula I que figura anteriormente, donde:

R¹ es metilo;

R² es metilo; o

R¹ y R² forman juntos un anillo pirrolidín-1-ilo;

35 R³ es H;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de H o fluoro;

R⁶ es H;

R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de H, fluoro o cloro;

n es 0; o una sal farmacéuticamente aceptable de este

- 5 Un grupo particular de compuestos de la invención son derivados de cromenona de fórmula I que figura anteriormente, donde:

R¹ es H o alquilo(1-4C);

R² es alquilo(1-4C) opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, alcoxi(1-3C), ciano, alquil(1-3C)amino o di-[alquil(1-3C)]amino; o

- 10 R¹ y R² forman juntos un nitrógeno de 4 a 7 miembros que contiene un sistema de anillo heterociclilo, que contiene opcionalmente 1 heteroátomo adicional que se selecciona de oxígeno, nitrógeno y azufre, donde un átomo de azufre en el anillo está opcionalmente oxidado para formar el/los S-óxido(s), estando dicho anillo opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, alquilo(1-3C), alcoxi(1-3C) o hidroxilo-alquilo(1-3C);

R³ es H o metilo;

- 15 R⁴ y R⁵ se seleccionan independiente de H, halógeno, alquilo(1-3C), alqueno(2-3C), alquino(2-3C), alcoxi(1-3C) y ciano;

R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan independiente de H, halógeno, alquilo(1-3C), alqueno(2-3C), alquino(2-3C), alcoxi(1-3C) y ciano;

n es 0 ó 1;

- 20 cada grupo R⁹ es metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Un grupo particular de compuestos de la invención son derivados de cromenona de fórmula I que figura anteriormente, donde:

R¹ es metilo;

R² es metilo o (2-hidroxilo)etilo; o

- 25 R¹ y R² forman juntos un sistema de anillo heterociclilo que contiene un nitrógeno de 6 miembros, estando dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido por hidroxilo;

R³ es H o metilo;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independiente de H o halógeno;

R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan independiente de H o halógeno;

- 30 n es 1;

R⁹ es un grupo metilo ubicado en la posición 2 del anillo de morfolina; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Un grupo particular adicional de compuestos de la invención está compuesto por derivados de cromenona de fórmula I que figura anteriormente, donde:

- 35 R¹ es H, metilo o etilo;

R² es alquilo(1-3C) opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, alcoxi(1-3C), ciano, alquil(1-3C)amino o di-

[alquil(1-3C)]amino; o

R¹ y R² forman juntos un sistema de anillo heterociclilo que contiene nitrógeno, que se selecciona de azepanilo, oxazepanilo, azetidino, pirrolidino, morfolino, tiomorfolino, piperidino y piperazino, estando dicho anillo opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, alquilo(1-3C), alcoxi(1-3C) o hidroxilo-alquilo(1-3C);

5 R³ es H;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independiente de H, halógeno, alquilo(1-3C), alqueno(2-3C), alquino(2-3C), alcoxi(1-3C) y ciano;

R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan independiente de H, halógeno, alquilo(1-3C), alqueno(2-3C), alquino(2-3C), alcoxi(1-3C) y ciano;

10 n es 0 ó 1;

cada grupo R⁹ es alquilo(1-3C); o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Un grupo particular adicional de compuestos de la invención está compuesto por derivados de cromenona de fórmula I que figura anteriormente, donde:

R¹ es H, metilo o etilo;

15 R² es metilo, etilo, ciclopropilmetilo, 2-fluoroetilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropil o 2-(dimetilamino)etilo; o

R¹ y R² forman juntos un sistema de anillo heterociclilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido, que se selecciona de azepan-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, azetidin-1-ilo, 3-fluoroazetidin-1-ilo, 3-hidroxiacetidin-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-il o 4-metilpiperazin-1-ilo;

20 R³ es H o metilo;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de H, fluoro, cloro, metilo, etilo, metoxi y ciano;

R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de H, fluoro, cloro, metilo, etilo, metoxi y ciano;

n es 0 ó 1;

R⁹ es metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

25 Un grupo particular adicional de compuestos de la invención está compuesto por derivados de cromenona de fórmula I que figura anteriormente, donde:

R¹ es metilo;

R² es metilo;

R³ es H o metilo;

30 R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de H o fluoro;

R⁶ es H;

R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de H o fluoro;

n es 0; o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

35 Compuestos particulares de la invención are, por ejemplo, los derivados de la cromenona de fórmula I que se divulgan con los ejemplos más adelante.

Por ejemplo, un compuesto particular de la invención es un derivado de cromenona de fórmula I que se selecciona

de cualquiera de los siguientes:

- 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;
- 5 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-hidroxipiperidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona;
- 8-(1-(3-cloro-4-fluorofenilamino)etil)-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
- 10 8-(1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
- 8-(1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-6-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona;
- 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-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;
- 15 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;
- 20 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;
- 25 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-(pirrolidina-1-carbonil)-4H-cromeno-4-ona;
- 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-6-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona;
- 30 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-6-(piperazina-1-carbonil)-4H-cromeno-4-ona;

- 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-6-(tiomorfolina-4-carbonil)-4H-cromeno-4-ona;
6-(azepano-1-carbonil)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona;
8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N-(2-hidroxietil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
6-(azetidina-1-carbonil)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona;
5 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-6-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona;
8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-6-(piperidina-1-carbonil)-4H-cromeno-4-ona;
8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N-etil-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-6-(3-hidroxiazetidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona;
8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona;
10 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;
15 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)pirrolidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona;
8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-6-((S)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-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;
20 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-cromeno-4-ona; y
8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-6-(4-metoxipiperidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona; o una sal
farmacéuticamente aceptable de estos.
25 De conformidad con un aspecto adicional de la invención, un compuesto particular de la invención es un derivado de
cromenona de fórmula I que se selecciona de cualquiera de los siguientes:
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;
30 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;
- 5 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;
- 10 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-idroxiipiperidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona;
- 8-((1R)-1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-(4-idroxiipiperidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona;
- 15 8-((1S)-1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-(4-idroxiipiperidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona;
- 8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N-(2-idroxietil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
- 8-((1R)-1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N-(2-idroxietil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
- 8-((1S)-1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N-(2-idroxietil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
- 8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-(4-idroxiipiperidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona;
- 20 8-((1R)-1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-(4-idroxiipiperidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona;
- 8-((1S)-1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-(4-idroxiipiperidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-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;
- 25 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-((1R)-1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N,N-dimetil-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
- 30 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;

5 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-hidroxipiperidina-1-carbonil)-2-((R)-2-metilmorfolino)-4H-cromeno-4-ona;

8-((1R)-1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)-2-((R)-2-metilmorfolino)-4H-cromeno-4-ona;

10 8-((1S)-1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)-2-((R)-2-metilmorfolino)-4H-cromeno-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; y

15 8-((1S)-1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida; o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

De conformidad con un aspecto adicional de la invención, un compuesto particular de la invención es un derivado de cromenona de fórmula I que se selecciona de cualquiera de los siguientes:

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;

20 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-((1R)-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-hidroxipiperidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona;

25 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-hidroxipiperidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-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;

30 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-hidroxipiperidina-1-carbonil)-2-((R)-2-metilmorfolino)-4H-cromeno-4-ona; y

35 8-((1R)-1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida; o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

De conformidad con un aspecto adicional de la invención, un compuesto particular de la invención es un derivado de

cromenona de fórmula I que se selecciona de cualquiera de los siguientes:

- 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;
- 5 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-hidroxipiperidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona;
- 8-((1S)-1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N-(2-hidroxietil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
- 10 8-((1S)-1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-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;
- 15 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-hidroxipiperidina-1-carbonil)-2-((R)-2-metilmorfolino)-4H-cromeno-4-ona; y
- 8-((1S)-1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida; o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.
- 20 De conformidad con otro aspecto de la invención, un compuesto particular de la invención es el compuesto del ejemplo 3.06b; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
- De conformidad con otro aspecto de la invención, un compuesto particular de la invención es (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolina-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida; o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el (-) en el nombre químico significa la rotación óptica medida utilizando las condiciones
- 25 descritas en el Ejemplo 3.06b.
- De conformidad con otro aspecto de la invención, un compuesto particular de la invención es 8-((1R)-1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolina-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
- De conformidad con otro aspecto de la invención, un compuesto particular de la invención es 8-((1S)-1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolina-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
- 30 De conformidad con otro aspecto de la invención, un compuesto particular de la invención es el compuesto del ejemplo 3.13b; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
- De conformidad con otro aspecto de la invención, un compuesto particular de la invención es (-)-N,N-dimetil-2-morfolina-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida; o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el (-) en el nombre químico significa la rotación óptica medida utilizando las condiciones
- 35 descritas en el Ejemplo 3.13b.
- De conformidad con otro aspecto de la invención, un compuesto particular de la invención es N,N-dimetil-2-morfolina-4-oxo-8-((1R)-1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida; o una sal farmacéuticamente

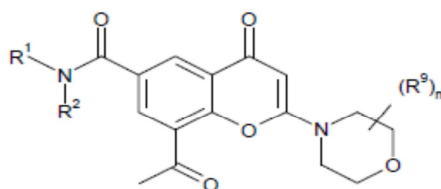
aceptable de este.

De conformidad con otro aspecto de la invención, un compuesto particular de la invención es N,N-dimetil-2-morfolina-4-oxo-8-((1S)-1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

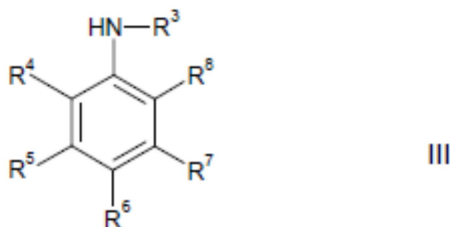
- 5 Otro aspecto de la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Las variantes del proceso representativo siguientes ilustran un proceso apropiado, en el cual, a menos que se establezca lo contrario, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , n y R^9 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en la presente. Los materiales de partida necesarios se pueden obtener mediante procedimientos estándar de química orgánica. La preparación de tales materiales de partida se describe
- 10 junto con las siguientes variantes representativas del proceso y en los ejemplos que las acompañan. En forma alternativa, los materiales de partida necesarios se pueden obtener mediante procedimientos análogos a los ilustrados, los cuales se encuentran dentro de las habilidades comunes de un químico orgánico.

Las variantes apropiadas del proceso incluyen, por ejemplo, las siguientes:

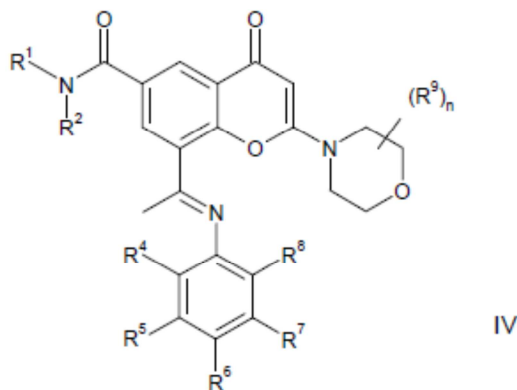
- 15 (a) La reacción de un compuesto de fórmula II, convenientemente en presencia de un reactivo activador apropiado



- 20 donde R^1 , R^2 , n y R^9 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente, excepto que cualquier grupo funcional que esté presente se protege si es necesario, con un derivado de amina de fórmula III:



- 25 donde R^3 es H y R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 tienen cualquiera de los significados que se definieron anteriormente excepto que cualquier grupo funcional que esté presente se protege si es necesario, en presencia de una base apropiada,
- 30 para proporcionar un compuesto intermediario, de fórmula IV:



la cual se reduce entonces mediante un agente reductor apropiado, para formar un compuesto de fórmula I, después

de lo cual se retira cualquier grupo protector que esté presente.

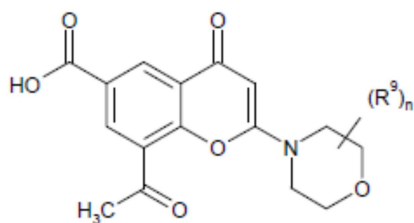
Un reactivo activador apropiado para la reacción incluye, por ejemplo, un ácido de Lewis como tetracloruro de estaño (IV), tricloruro de aluminio (III) o tetracloruro de titanio (IV). Convenientemente, el catalizador apropiado es tetracloruro de titanio (IV).

- 5 Convenientemente, la reacción se realiza en presencia de una base apropiada como una base orgánica como piridina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina o *N*-metil morfolina. Convenientemente, la base apropiada es trietilamina.

- La reacción se realiza convenientemente en presencia de un solvente o diluyente apropiado como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofuran, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, solventes halogenados como diclorometano, cloroformo o tetracloruro de carbono y a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de –
10 50°C a 100°C, preferentemente en el intervalo de 0°C a 30°C.

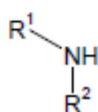
- Un agente reductor apropiado es un borohidruro de metal como por ejemplo cianotrihidroborato de sodio. La reacción de reducción se realiza convenientemente en presencia de un solvente o diluyente apropiado, por ejemplo un alcohol como metanol o etanol o una mezcla de solventes que contienen alcoholes, generalmente en presencia de un ácido débil como ácido acético. La reacción se realiza convenientemente a una temperatura en el intervalo,
15 por ejemplo de 0°C a 30°C.

Los compuestos de fórmula II, se pueden preparar, por ejemplo, mediante una reacción de acoplamiento cruzado de un compuesto de fórmula V:



V

donde n y R^9 tienen cualquiera de los significados que se definieron anteriormente excepto que cualquier grupo funcional que esté presente se protege si es necesario, con un compuesto amina de fórmula VI:



VI

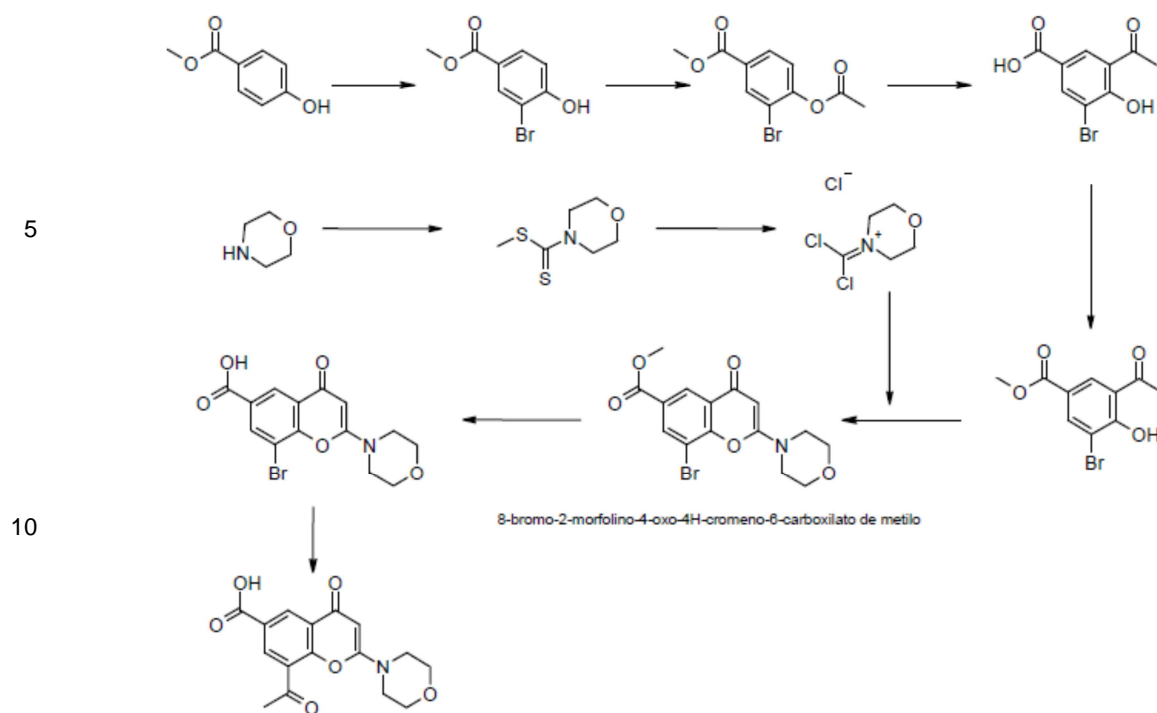
donde R^1 y R^2 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente, en presencia de un agente de acoplamiento apropiado como, por ejemplo, TSTU (tetrafluoroborato de 2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio), después de lo cual se retira cualquier grupo protector que esté presente.

La reacción se realiza convenientemente en presencia de una base apropiada. Una base apropiada es, por ejemplo, una base amina orgánica como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, *N*-metilmorfolina, diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, diisopropiletil amina o, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino o alcalino térreo, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de calcio.

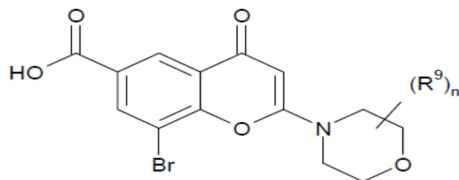
La reacción se realiza convenientemente en presencia de un solvente o diluyente inerte apropiado como, por ejemplo, *N*-dimetilformamida, tetrahidrofuran, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, metanol, etanol, solventes halogenados como diclorometano, cloroformo o tetracloruro de carbono y a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de -50°C a 100°C , preferentemente en el intervalo de 0°C a 30°C .

Los compuestos de fórmula III se pueden obtener mediante procedimientos convencionales o están disponibles comercialmente, son conocidos en la bibliografía o se pueden preparar mediante procesos conocidos en la técnica.

Los compuestos de fórmula V se pueden obtener mediante procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 1.00 de la presente, donde se da el método para preparar el material de partida 8-acetil-*N*-(2-(dimetilamino)etil)-2-morfolina-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida. En particular, los compuestos de fórmula V se pueden obtener mediante procedimientos de conformidad con el siguiente esquema:



15 Por ejemplo, los compuestos de fórmula V se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula VII:



20

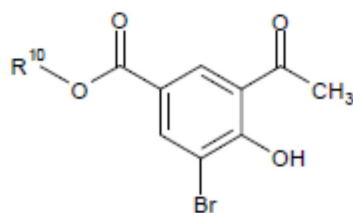
VII

25 donde n y R^9 tienen cualquiera de los significados que se definieron anteriormente excepto que cualquier grupo funcional que esté presente se protege si es necesario, con un estannano apropiado como, por ejemplo, tributyl(1-etoxivinil)estannano bajo condiciones tipo de Stille (para más detalles sobre dichas condiciones ver por ejemplo: "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions", segunda edición, editado por Armin Meijere, François Diederich, Wiley-VCH, 2004, Volumen 1, p125), después de lo cual se retira cualquier grupo protector que esté presente.

30 Un catalizador apropiado para la reacción incluye, por ejemplo, un catalizador metálico como paladio(0), paladio(II) por ejemplo tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), cloruro de paladio(II), bromuro de paladio(II), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio. Opcionalmente, el catalizador se puede formar *in-situ* mediante la reacción de uno o más de los catalizadores mencionados anteriormente con una trialquilfosfina, como, por ejemplo, tri-*N*-butilfosfina o triciclohexilfosfina.

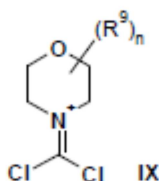
La reacción se realiza convenientemente en presencia de un solvente o diluyente apropiado como, por ejemplo, *N*-dimetilformamida, tetrahidrofuran, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, y a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 20°C a 150°C, preferentemente en el intervalo de 60°C a 120°C.

35 Los compuestos de fórmula VII se pueden preparar, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de fórmula VIII:



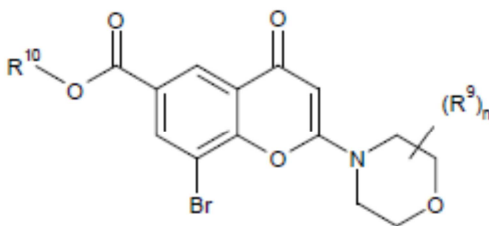
VIII

donde R^{10} es alquilo(1-6C), convenientemente metilo o etilo, con un compuesto de fórmula IX:



IX

donde n y R^9 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente, en presencia de un agente activador apropiado como, por ejemplo, un ácido de Lewis, como por ejemplo trifluoruro-dietil eterato de boro, para proporcionar un compuesto de fórmula VIIIa:



VIIIa

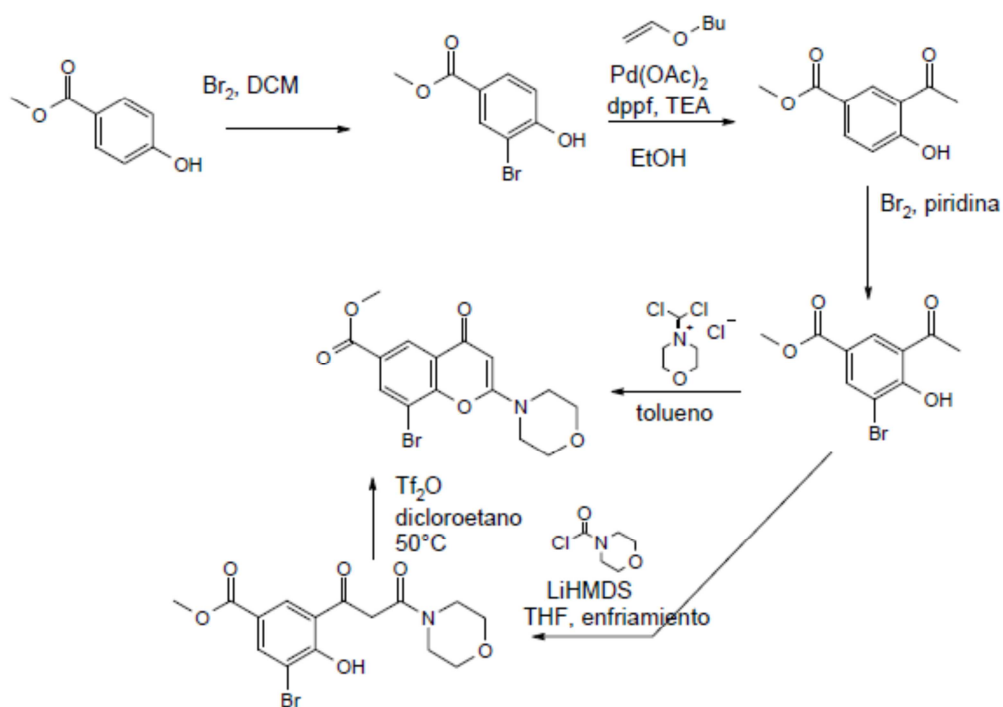
después de lo cual se puede utilizar una reacción de saponificación para formar el compuesto de fórmula VII.

La reacción de los compuestos de fórmula VIII con los de fórmula IX se realiza convenientemente en presencia de un solvente o diluyente apropiado como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurán, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, solventes halogenados como diclorometano, cloroformo o tetracloruro de carbono y a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 20°C a 150°C, preferentemente en el intervalo de 60°C a 120°C.

La reacción de saponificación se puede realizar por ejemplo mediante el tratamiento con un hidróxido de metal alcalino o alcalino terreo como hidróxido de litio, potasio o sodio en un solvente apropiado como, por ejemplo, metanol o una mezcla de etanol y agua o un solvente miscible con agua, como tetrahidrofurán o dioxano, a una temperatura en el intervalo, por ejemplo de 0°C a -100°C, preferentemente en el intervalo de 20-40°C.

Los compuestos de la formula VIII se han descrito en la bibliografía (Ger. Offen, DE 4318756, 1994 y Aust. J. Chem. 2003, 56, 1099) o se pueden preparar mediante procesos estándar conocidos en la técnica.

Los compuestos de la formula VIIIa se pueden obtener alternativamente mediante procedimientos de conformidad con el siguiente esquema, el cual fue descrito con mayor detalle en el ejemplo 1.00 de la presente, donde se proporciona el método para preparar metil-8-bromo-2-morfolina-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato utilizando tal método:

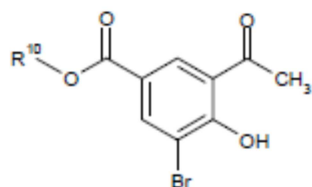


donde DCM es diclorometano, LiHMDS es bis(trimetil silil)amida de litio,

EtOH es etanol, Dppf es 1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno, TEA es trietilamina,

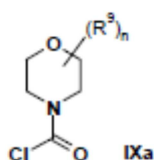
THF es tetrahidrofuran y Ti_2O es anhídrido trifluorometanosulfónico.

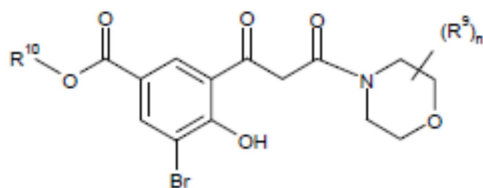
Por ejemplo, los compuestos de fórmula VIIIa se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula VIII:



VIII

donde R^{10} es alquilo(1-6C), convenientemente metilo o etilo, con un compuesto de fórmula IXa:





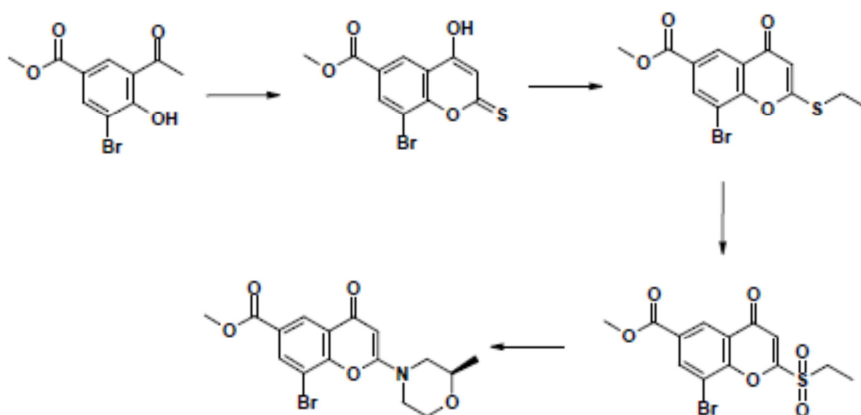
VIIIb

después de lo cual se puede realizar una reacción de cierre de anillo para formar el compuesto de fórmula VIIIa.

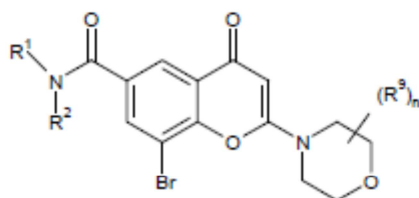
La reacción de los compuestos de fórmula VIII con los de fórmula IXa se realiza convenientemente en presencia de un solvente o diluyente apropiado como, por ejemplo, tetrahidrofurán, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno o xileno, y a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de -100°C a temperatura ambiente, preferentemente en el intervalo de -80°C a 20°C.

La reacción de cierre de anillo para convertir un compuesto de fórmula VIIIb en un compuesto de fórmula VIIIa se puede realizar por ejemplo mediante el tratamiento con un agente deshidratante, como por ejemplo anhídrido trifluorometanosulfónico, en un solvente apropiado como por ejemplo dicloroetano a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 0°C a -100°C, convenientemente en el intervalo de 20-60°C.

En forma alternativa, el compuesto de fórmula VIIIa se puede preparar de conformidad con el siguiente esquema, el cual fue descrito con mayor detalle en el ejemplo 9,0 de la presente, el cual describe la preparación de metil-8-bromo-2-((R)-2-metilmorfolina)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato:



En forma alternativa, los compuestos de fórmula II se pueden preparar, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de fórmula XVI:



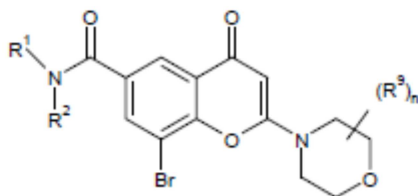
XVI

donde R^1 , R^2 , n y R^9 tienen cualquiera de los significados que se definieron anteriormente excepto que cualquier grupo funcional que esté presente se protege si es necesario, con un estannano apropiado como, por ejemplo, tributil(1-etoxivinil)estannano bajo condiciones tipo Stille (para más detalles sobre dichas condiciones ver por ejemplo: "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions", segunda edición, editado por Armin Meijere, François Diederich, Wiley-VCH, 2004, Volumen 1, p125), después de lo cual se retira cualquier grupo protector que esté presente.

Un catalizador apropiado para la reacción de Stille incluye, por ejemplo, un catalizador metálico como paladio (0), paladio(II), por ejemplo tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), cloruro de paladio(II), bromuro de paladio(II), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio. Opcionalmente, el catalizador se puede formar *in-situ* mediante la reacción de uno o más de los catalizadores mencionados anteriormente con una trialquilfosfina, como, por ejemplo, tri-*N*-butilfosfina o triciclohexilfosfina.

La reacción se realiza convenientemente en presencia de un solvente o diluyente apropiado como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofuran, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, y a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 20°C a 150°C, convenientemente en el intervalo de 60°C a 120°C.

En forma alternativa, los compuestos de fórmula II se pueden preparar, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de fórmula XVI:



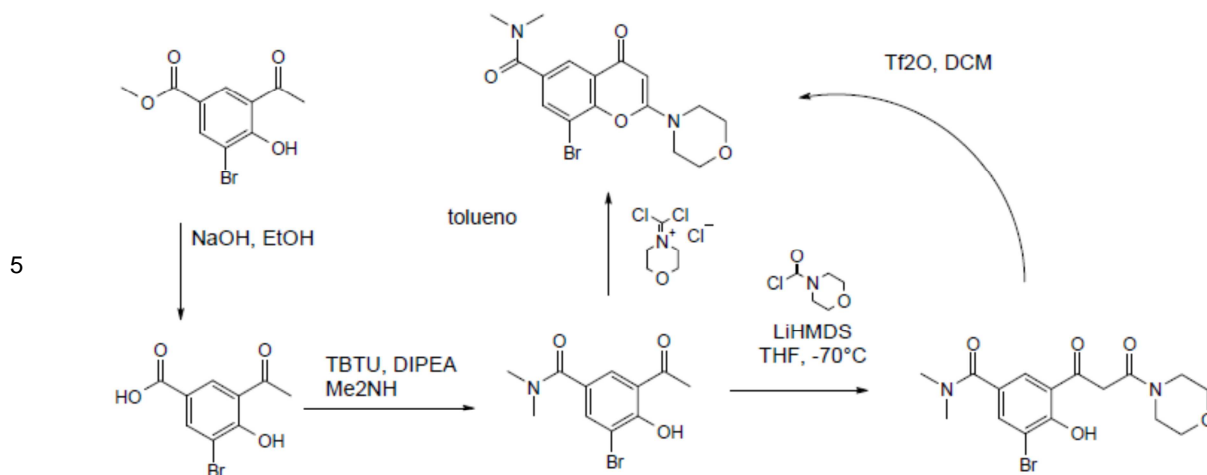
XVI

donde R^1 , R^2 , n y R^9 tienen cualquiera de los significados que se definieron anteriormente excepto que cualquier grupo funcional que esté presente se protege si es necesario, con un alqueno apropiado como, por ejemplo, (1-viniloxi)butano bajo condiciones tipo Heck, después de lo cual se retira cualquier grupo protector que esté presente.

Un catalizador apropiado para la reacción Heck incluye, por ejemplo, un catalizador metálico como paladio (0), paladio(II), por ejemplo tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), cloruro de paladio(II), bromuro de paladio(II), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio. Opcionalmente, el catalizador se puede formar *in-situ* mediante la reacción de uno o más de los catalizadores mencionados anteriormente con una trialquilfosfina como, por ejemplo, tri-*N*-butilfosfina o triciclohexilfosfina. Convenientemente, el catalizador es acetato de paladio (II) en presencia de bis(1,3-difenilfosfino)propano.

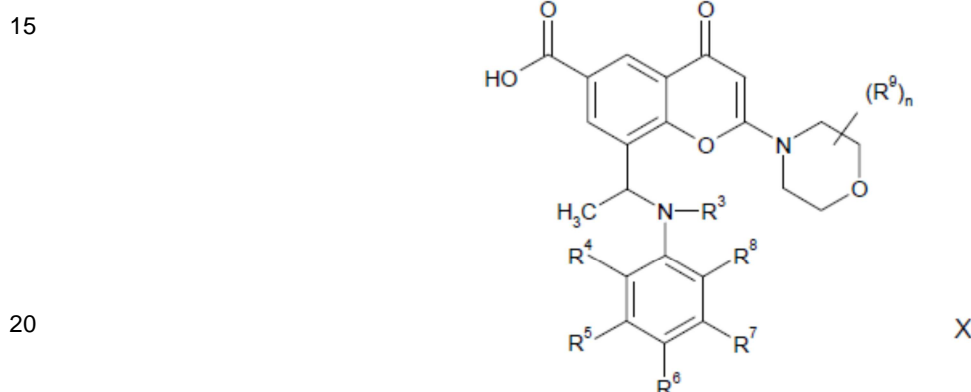
La reacción se realiza convenientemente en presencia de un solvente o diluyente apropiado como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofuran, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno o alcoholes, y a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 20°C a 150°C. Convenientemente el etilenglicol se utiliza y la reacción se realiza a una temperatura entre 90-130°C.

El siguiente es un ejemplo de un esquema de proceso que se puede utilizar para la síntesis de un compuesto de la fórmula XVI, como por ejemplo 8-bromo-*N,N*-dimetil-2-(morfolin-4-il)-4-oxo-4*H*-cromeno-6-carboxamida:

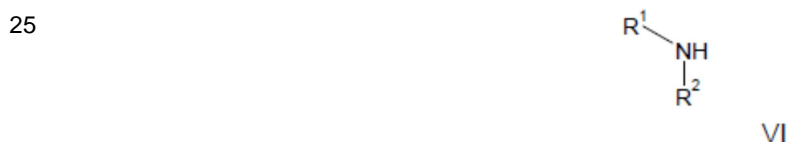


10 donde DCM es diclorometano, LiHMDS es bis(trimetil silil)amida de litio, EtOH es etanol, DIPEA es diisopropiletilamina, THF es tetrahidrofuran, Tf₂O es anhídrido trifluorometanosulfónico y TBTU es tetrafluoroborato de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio.

(b) La reacción de acoplamiento cruzado, convenientemente en presencia de un catalizador apropiado como se definió anteriormente en la presente, de un compuesto de fórmula X:



donde R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸, n y R⁹ tienen cualquiera de los significados que se definieron anteriormente excepto que cualquier grupo funcional que esté presente se protege si es necesario, convenientemente en presencia de una base apropiada, con una amina de fórmula VI:

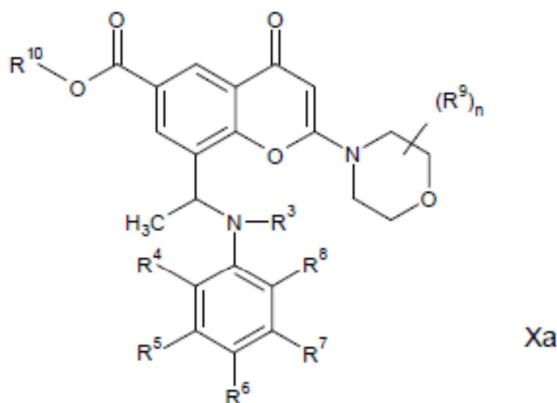


donde R¹ y R² tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente, excepto que cualquier grupo funcional que esté presente se protege si es necesario, en presencia de un agente de acoplamiento apropiado como, por ejemplo, TSTU (tetrafluoroborato de 2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio), o TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio), después de lo cual se retira cualquier grupo protector que esté presente.

La reacción se realiza convenientemente en presencia de una base apropiada. Una base apropiada es, por ejemplo, una base amina orgánica como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, N-metilmorfolina, diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, diisopropil etil amina o, por ejemplo, un carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalino térreo, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

La reacción se realiza convenientemente en presencia de un solvente o diluyente inerte apropiado como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, tetrahidrofuran, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, metanol, etanol, solventes halogenados como diclorometano, cloroformo o tetracloruro de carbono y a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de -50°C a 100°C , preferentemente en el intervalo de 0°C a 30°C .

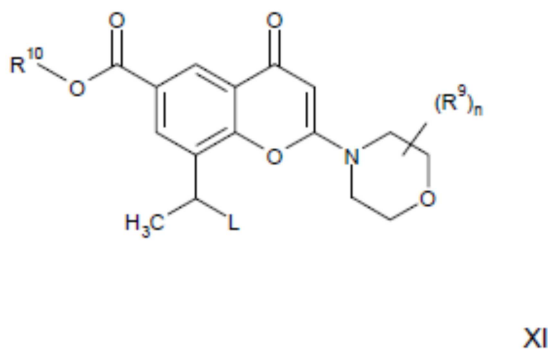
- 5 Los compuestos de fórmula X se pueden preparar, por ejemplo, mediante una reacción de saponificación, de un compuesto de fórmula Xa:



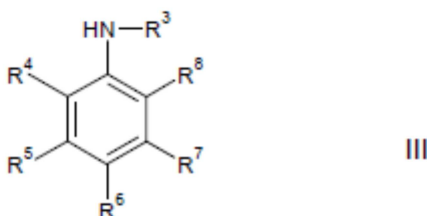
donde R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente y R^{10} es alquilo(1-6C), convenientemente metilo o etilo.

La reacción de saponificación se puede realizar por ejemplo mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula Xa con un hidróxido de metal alcalino o alcalino terreo como hidróxido de litio, potasio o sodio en un solvente apropiado como, por ejemplo, una mezcla de etanol y agua o un solvente miscible con agua, como tetrahidrofuran o dioxano, a una temperatura en el intervalo, por ejemplo de 0°C a -100°C , preferentemente en el intervalo de $20-40^{\circ}\text{C}$.

- 20 Los compuestos de fórmula Xa se pueden preparar, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de fórmula XI, convenientemente en presencia de un catalizador apropiado según se definió anteriormente:



donde n y R^9 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente, R^{10} es alquilo(1-6C), convenientemente metilo o etilo, y L es un grupo desplazable, con un derivado de amina de fórmula III.



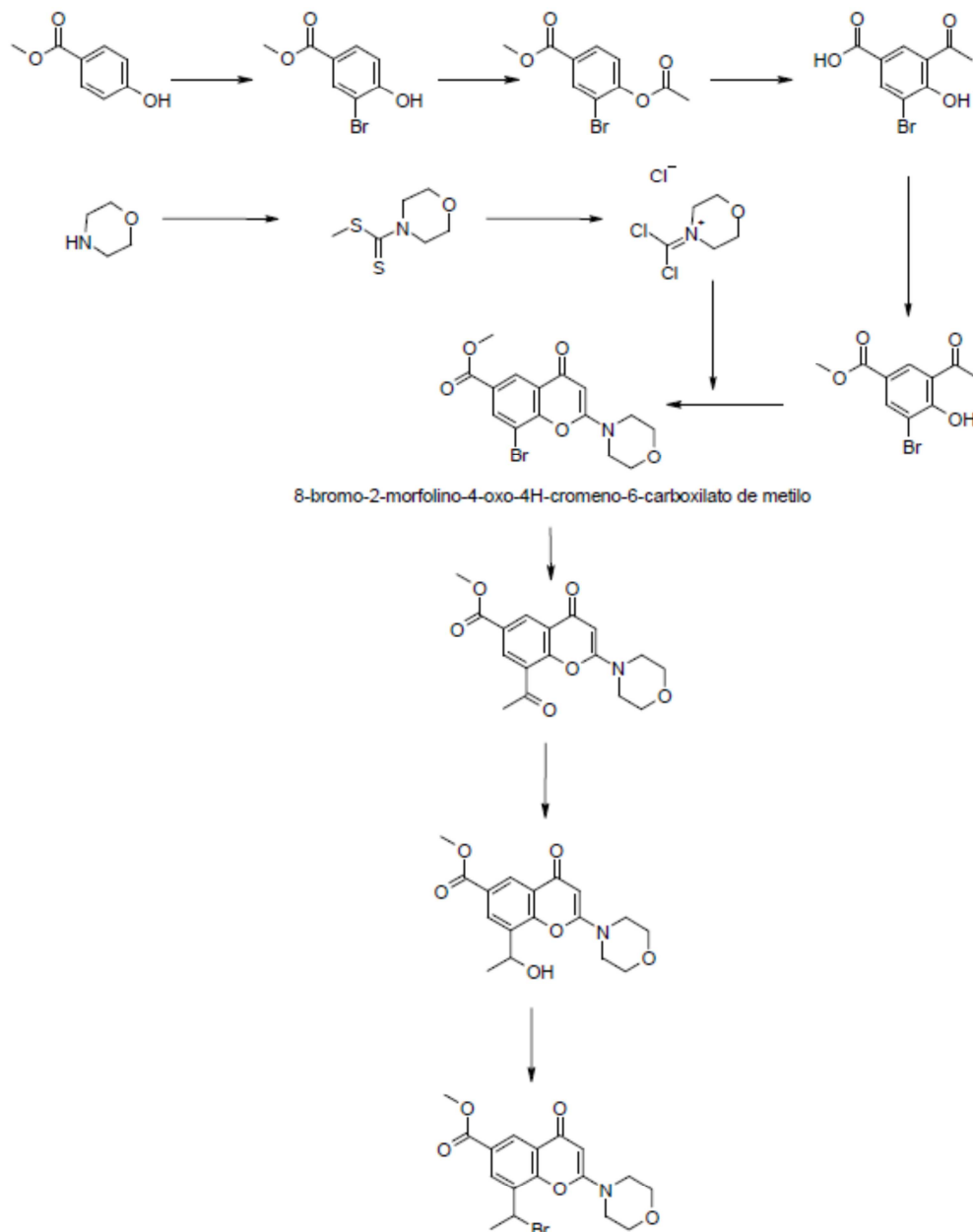
donde R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente, después de lo cual se retira cualquier grupo protector que esté presente.

Un grupo desplazable L apropiado es, por ejemplo, un grupo halógeno como cloro, bromo, grupo yodo,

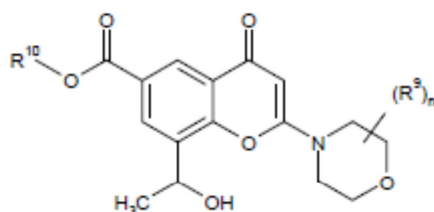
trifluorometanosulfonilo o metanosulfonilo. Convenientemente, el grupo desplazable L es bromo.

La reacción se realiza convenientemente en presencia de un solvente o diluyente inerte apropiado como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofuran, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, metanol, etanol, solventes halogenados como diclorometano, cloroformo o tetracloruro de carbono y a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de -50°C a 100°C , preferentemente en el intervalo de 0°C a 30°C .

Los compuestos de fórmula XI se pueden obtener mediante procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 2,00 de la presente, donde se presenta el método para preparar el material de partida ácido carboxílico de 8-(1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida. En particular, los compuestos de fórmula XI se pueden obtener mediante procedimientos de conformidad con el siguiente esquema:



Por ejemplo, los compuestos de fórmula XI, se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula XII:

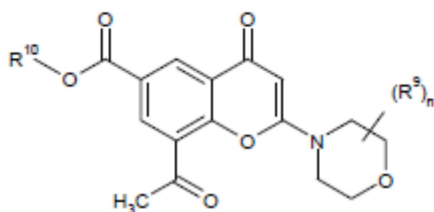


XII

donde n y R^9 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente y R^{10} es alquilo(1-6C), convenientemente metilo o etilo, con un agente como un agente halogenante, por ejemplo un agente brominante, como por ejemplo tribromuro de fósforo.

- 10 La reacción se realiza convenientemente en presencia de un solvente o diluyente inerte apropiado como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofuran, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, solventes halogenados como DCM, cloroformo o tetracloruro de carbono y a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de -50°C a 100°C , preferentemente en el intervalo de 0°C a 30°C .

- 15 Los compuestos de fórmula XII se pueden preparar, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de fórmula XIII:



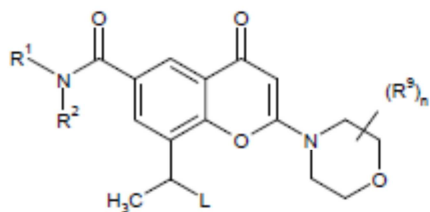
XIII

donde n y R^9 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente y R^{10} es alquilo(1-6C), convenientemente metilo o etilo, con un agente reductor como un hidruro, por ejemplo reactivo derivado de borohidruro, como borohidruro de sodio.

- 25 La reacción se realiza convenientemente en presencia de un solvente o diluyente apropiado como por ejemplo alcoholes (metano, etanol) o una mezcla de solventes que contienen alcoholes y a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de -50°C a 50°C , preferentemente en el intervalo de 0°C a 20°C .

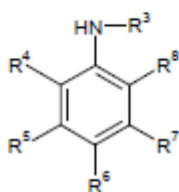
- 30 Los compuestos de fórmula XIII se pueden obtener acoplando compuestos de fórmula VIIIa con un estannano apropiado como, por ejemplo, tributil(1-etoxivinil)estannano bajo condiciones tipo Stille utilizando condiciones que se informan en la variante del proceso (a). En forma alternativa, los compuestos de fórmula XIII se pueden obtener acoplando compuestos de fórmula VIIIa con un alqueno apropiado como, por ejemplo, (1-viniloxi) butano bajo condiciones tipo Heck (ver las condiciones que se informan en la variante del proceso (a)).

(c) La reacción de acoplamiento cruzado, convenientemente en presencia de un catalizador apropiado como se definió anteriormente en la variante de proceso (b), de un compuesto de fórmula XIV:



XIV

donde R^1 , R^2 , n y R^9 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente, excepto que cualquier grupo funcional que esté presente se protege si es necesario, y L es un grupo desplazable, con un derivado de amina de fórmula III:



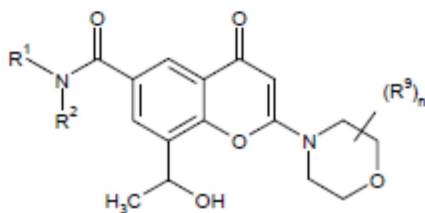
III

donde R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente, después de lo cual se retira cualquier grupo protector que esté presente.

Un grupo desplazable L apropiado es, por ejemplo, un grupo halógeno como cloro, bromo, grupo yodo, un grupo metanosulfonilo o un grupo trifluorometanosulfonilo. Convenientemente, el grupo desplazable L es bromo.

La reacción se realiza convenientemente en presencia de un solvente o diluyente inerte apropiado como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, tetrahidrofuran, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, metanol, etanol, solventes halogenados como diclorometano, cloroformo o tetracloruro de carbono y a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de -50°C a 100°C , preferentemente en el intervalo de 0°C a 50°C . Convenientemente, el solvente inerte apropiado es *N,N*-dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula XIV se pueden preparar, por ejemplo, mediante la reacción, convenientemente en presencia de un catalizador apropiado según se definió anteriormente, de un compuesto de fórmula XV:

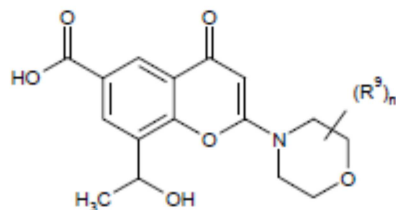


XV

donde R^1 , R^2 , n y R^9 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente, con un agente como un agente halogenante, por ejemplo un agente brominante, como por ejemplo tribromuro de fósforo. La reacción se realiza convenientemente en presencia de un solvente o diluyente inerte apropiado como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofuran, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, solventes halogenados como diclorometano, cloroformo o tetracloruro de carbono y a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de -50°C a 100°C , preferentemente en el intervalo de 0°C a 30°C .

Los compuestos de fórmula XV se pueden preparar, por ejemplo, mediante una reacción de acoplamiento cruzado, convenientemente en presencia de un catalizador apropiado según se definió anteriormente en la variante de

proceso (b), de un compuesto de fórmula XVa:



XVa

donde n y R^9 tienen cualquiera de los significados que se definieron anteriormente excepto que cualquier grupo funcional que esté presente se protege si es necesario, convenientemente en presencia de una base apropiada, con una amina de fórmula VI:



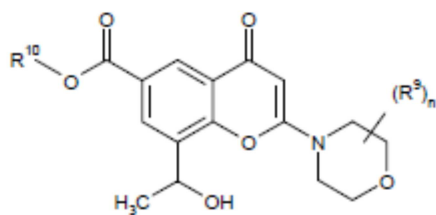
VI

donde R^1 y R^2 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente, excepto que cualquier grupo funcional que esté presente se protege si es necesario, en presencia de un agente de acoplamiento apropiado como, por ejemplo, TSTU (tetrafluoroborato de 2-(2,5-dioxipirrolidin-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio), o TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio), después de lo cual se retira cualquier grupo protector que esté presente.

La reacción se realiza convenientemente en presencia de una base apropiada. Una base apropiada es, por ejemplo, una base amina orgánica como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, *N*-metilmorfolina, diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, diisopropil etil amina o, por ejemplo, un carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalino térreo, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

La reacción se realiza convenientemente en presencia de un solvente o diluyente inerte apropiado como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, tetrahidrofuran, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, metanol, etanol, solventes halogenados como diclorometano, cloroformo o tetracloruro de carbono y a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de -50°C a 100°C , preferentemente en el intervalo de 0°C a 30°C .

Los compuestos de fórmula XVa se pueden preparar, por ejemplo, mediante una reacción de saponificación de un compuesto de fórmula XII:



XII

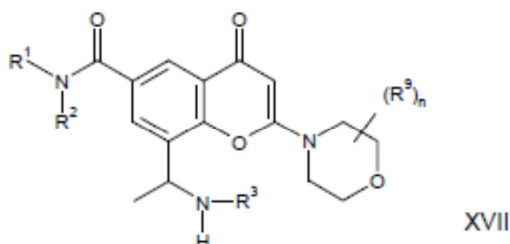
donde n y R^9 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente y R^{10} es alquilo(1-6C), convenientemente metilo o etilo.

La reacción de saponificación se puede realizar por ejemplo mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula XII con un hidróxido de metal alcalino o alcalino térreo como hidróxido de litio, potasio o sodio en un solvente apropiado como, por ejemplo, metanol o una mezcla de etanol y agua o un solvente miscible con agua, como tetrahidrofuran o dioxano, a una temperatura en el intervalo, por ejemplo de 0°C a -100°C , preferentemente en el intervalo de 20°C

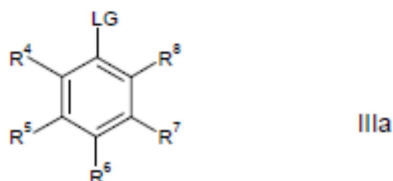
40°C.

En forma alternativa, los compuestos de fórmula XV se pueden preparar, por ejemplo mediante una reacción de reducción de un compuesto de fórmula II, donde se emplea un agente reductor apropiado, por ejemplo un borohidruro de metal como por ejemplo borohidruro de sodio. La reacción se realiza convenientemente en presencia de un solvente o diluyente apropiado, por ejemplo un alcohol como metanol o etanol o una mezcla de solventes que contienen alcoholes, generalmente en presencia de un ácido débil como ácido acético. La reacción se realiza convenientemente a una temperatura en el intervalo, por ejemplo de 0°C a 30°C.

(d) La reacción de un compuesto de fórmula XVII:



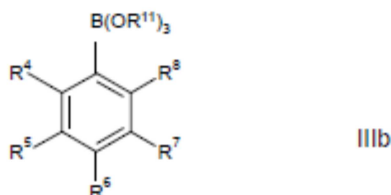
donde R¹, R², R³, n y R⁹ tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente, excepto que cualquier grupo funcional que esté presente se protege, con un compuesto de fórmula IIIa



donde R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente, y LG es un grupo saliente apropiado, como, por ejemplo, un grupo halógeno como cloro, bromo, un grupo yodo (convenientemente bromo o yodo), después de lo cual se retira cualquier grupo protector que esté presente.

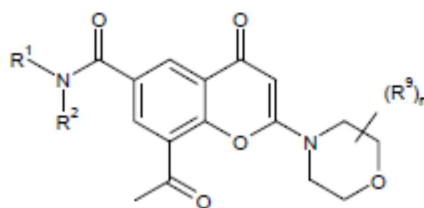
Las reacciones apropiadas de este tipo se describen como reacciones de acoplamiento Buchwald tipo paladio en 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', Segunda edición, publicado por Armin Meijere, François Diederich, Wiley-VCH, 2004, Volumen 1, p699).

En forma alternativa, los compuestos de fórmula I se pueden preparar mediante reacciones de acoplamiento tipo Chan-Lam, en las cuales se hace reaccionar un compuesto de fórmula XVII con un compuesto de fórmula IIIb:



donde, R¹¹ es alquilo(1-3C) o H. Tal reacción se cataliza convenientemente mediante una fuente de cobre, como por ejemplo acetato de cobre (II) en DCM y se realiza mediante la exposición a oxígeno atmosférico a temperatura ambiente (Tetrahedron Letters, 1998, 2933).

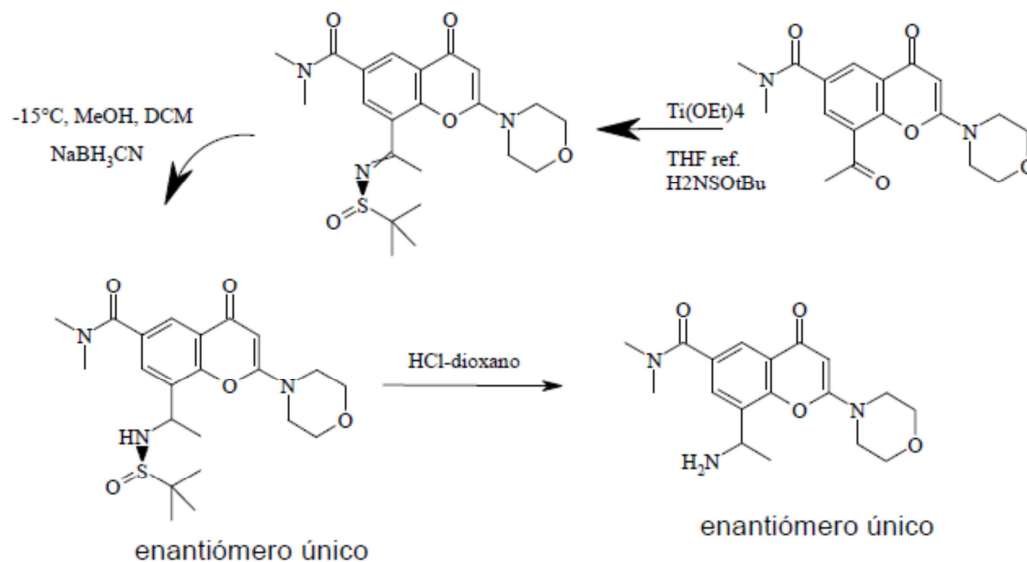
Los compuestos de fórmula XVII, se pueden preparar, por ejemplo, mediante una reacción de aminación reductiva de un compuesto de fórmula II:



II

donde R^1 , R^2 , n y R^3 tienen cualquiera de los significados que se definieron anteriormente excepto que cualquier grupo funcional que esté presente se protege si es necesario, con una amina de fórmula R^3NH_2 o un equivalente, donde R^3 tiene cualquiera de los significados mencionados anteriormente, en presencia de un agente reductor, después de lo cual se retira cualquier grupo protector que esté presente.

Cuando el compuesto de fórmula I es un enantiómero único ópticamente activo (cuyo centro quiral es el átomo de carbono al cual los grupos metilo y -N-fenil(R^4)(R^5)(R^6)(R^7)(R^8) están unidos), se podrían utilizar procedimientos análogos a los delineados en el siguiente esquema, para preparar compuestos de fórmula XVII (para más detalles de un ejemplo particular de esto, ver ejemplo 8.00 de la presente):



donde, $Ti(OEt)_4$ es titanio (IV) tetraetóxido, (R)- $H_2NSOtBu$ es (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida, DCM es diclorometano, MeOH es metanol y THF es tetrahidrofurano.

Por ejemplo, un enantiómero único, ópticamente activo de fórmula XVII, se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula II con un equivalente quiral de R^3NH_2 como una sulfinamida quiral por ejemplo, (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida, para producir una imina correspondiente. Esta reacción se realiza convenientemente en presencia de un ácido de Lewis como tetraetóxido de titanio (IV). La reacción se realiza convenientemente en presencia de un solvente o diluyente inerte apropiado como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofuran, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, solventes halogenados como diclorometano, cloroformo o tetracloruro de carbono y a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de $-50^\circ C$ a $100^\circ C$, preferentemente en el intervalo de $0^\circ C$ a $30^\circ C$.

Después se realiza la reducción de la imina correspondiente utilizando un agente reductor como un borohidruro, por ejemplo, cianoborohidruro de sodio, después de lo cual se retira cualquier grupo protector que esté presente. La reacción se realiza convenientemente en presencia de un ácido débil. Un ácido débil es, por ejemplo, ácido acético. La reacción se realiza convenientemente en presencia de un alcohol como metanol o etanol, o una mezcla de un alcohol y un solvente o diluyente inerte apropiado como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofuran, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, solventes halogenados como diclorometano, cloroformo o tetracloruro de carbono y a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de $-50^\circ C$ a $20^\circ C$, preferentemente

alrededor de -15°C.

Se debe entender que son posibles otras permutaciones de las etapas del proceso en las variantes del proceso descritas anteriormente. Por ejemplo, se puede preparar un compuesto de fórmula I utilizando procedimientos análogos a los descritos en las variantes de proceso (a) a (d), pero en los cuales la etapa final del procedimiento es la introducción del grupo morfolina-(R⁹)_n.

Se debe entender que cualquier compuesto de fórmula I obtenido mediante cualquiera de los procesos descritos anteriormente en la presente se pueden convertir en otro compuesto de fórmula I si fuera necesario. Por ejemplo, un compuesto de fórmula I donde R³ es H se puede convertir en un compuesto de fórmula I en el cual R³ es alquilo(1-3C) mediante alquilación con un agente alquilante. Por ejemplo, cuando R³ es metilo, se podría utilizar un agente alquilante apropiado como sulfato de dimetilo o yoduro de metilo. La reacción se puede realizar en presencia de una base fuerte, como por ejemplo bis(trimetilsiquil)amida de sodio opcionalmente en presencia de un éter-corona apropiado (por ejemplo 1,4,7,10,13-pentaoxaciclopentadecano, también conocido como 15-corona-5 para sodio) a baja temperatura (-78°C a 0°C) en un solvente inerte como por ejemplo THF.

Cuando se requiere una sal farmacéuticamente aceptable de un derivado de cromenona de fórmula I, por ejemplo una sal de adición de ácido, esta se puede obtener, por ejemplo, haciendo reaccionar dicho derivado de cromenona con un ácido apropiado.

Cuando se requiere un profármaco farmacéuticamente aceptable de un derivado de cromenona de fórmula I, se lo puede obtener utilizando un procedimiento convencional. Por ejemplo, se puede obtener un éster escindible *in vivo* de un derivado de cromenona de fórmula I mediante, por ejemplo, la reacción de un compuesto de fórmula I que contiene un grupo carboxi con un alcohol farmacéuticamente aceptable o mediante la reacción de un compuesto de fórmula I que contiene un grupo hidroxilo con un ácido carboxílico farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, se puede obtener una amida escindible *in vivo* de un derivado de cromenona de fórmula I, mediante, por ejemplo, la reacción de un compuesto de fórmula I que contiene un grupo carboxi con una amina farmacéuticamente aceptable o mediante la reacción de un compuesto de fórmula I que contiene un grupo amino con un ácido carboxílico farmacéuticamente aceptable.

Los entendidos en la técnica sintética orgánica también podrán apreciar que algunos de los sustituyentes de anillo en los compuestos de la presente invención se pueden introducir mediante reacciones de sustitución aromática estándar o se los puede generar mediante modificaciones convencionales del grupo funcional ya sea antes o inmediatamente luego de los procedimientos mencionados anteriormente y como tales se incluyen en el aspecto del procedimiento de la invención. Dichas reacciones y modificaciones incluyen, por ejemplo, la introducción de un sustituyente mediante una reacción de sustitución aromática, la reducción de sustituyentes, alquilación de sustituyentes, acilación de sustituyentes, amidación de sustituyentes y oxidación de sustituyentes. Los reactivos y las condiciones de reacción para dichos procedimientos son muy conocidos en la técnica química. Los ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo nitro utilizando ácido nítrico concentrado, la introducción de un grupo acilo empleando, por ejemplo, un haluro de acilo y ácido de Lewis (como tricloruro de aluminio) en las condiciones de Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquilo empleando, por ejemplo, un haluro de acilo y ácido de Lewis (como tricloruro de aluminio) en las condiciones de Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halógeno. Los ejemplos particulares de modificaciones incluyen la reducción de un grupo nitro a un grupo amino mediante, por ejemplo, la hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel o el tratamiento con calor de hierro en presencia de un ácido clorhídrico; la oxidación de alquiltio en un alquilsulfinilo o alquilsulfonylo.

Se apreciará que en algunas de las reacciones mencionadas anteriormente en la presente puede ser necesario o deseable proteger cualquier grupo sensible en los compuestos. Los entendidos en la técnica conocen las instancias en las que la protección es necesaria o deseable y métodos apropiados para la protección. Se pueden utilizar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica estándar (por ejemplo, ver T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991). Por lo tanto, si los reactivos incluyen grupos como amino, carboxi o hidroxilo, puede ser deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones aquí mencionadas.

Un grupo protector apropiado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo, un grupo alcanilo como acetilo, un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo un grupo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo o t-butoxicarbonilo, un grupo arilmetoxycarbonilo, por ejemplo benciloxycarbonilo o un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección de los grupos protectores anteriores variarán necesariamente con la elección del grupo protector. Por lo tanto, por ejemplo, un grupo acilo como un grupo alcanilo o alcoxicarbonilo o un grupo aroilo puede ser retirado, por ejemplo, por medio de hidrólisis con una base apropiada como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo litio o hidróxido de sodio. Alternativamente, se puede retirar un grupo acilo como un grupo t-butoxicarbonilo, por ejemplo, por medio del tratamiento con un ácido apropiado como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o trifluoracético y se puede retirar un grupo arilmetoxycarbonilo como un grupo benciloxycarbonilo, por ejemplo, por medio de la hidrogenación sobre un catalizador como el paladio sobre carbono, o por medio de un

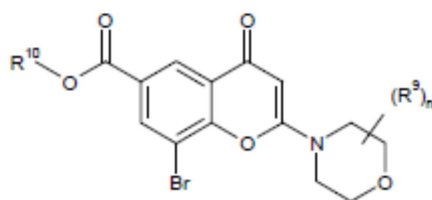
tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo tris (trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector apropiado alternativo para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloílo, el cual se lo puede retirar por medio del tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina o con hidrazina.

Un grupo protector apropiado para un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanóilo como acetilo, un grupo aroílo, por ejemplo benzoílo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección de los grupos protectores anteriores variarán necesariamente con la elección del grupo protector. Por lo tanto, por ejemplo, un grupo acilo como un grupo alcanóilo o aroílo puede ser retirado, por ejemplo, por medio de hidrólisis con una base apropiada como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o sodio. En forma alternativa, se puede retirar un grupo arilmetilo como ser un grupo bencilo, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador como paladio sobre carbono.

Un grupo protector apropiado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo esterificante, por ejemplo un grupo metilo o etilo que se puede retirar, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo t-butilo que se puede retirar, por ejemplo, mediante el tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico como ser un ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencilo que se puede retirar por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador como paladio sobre carbono.

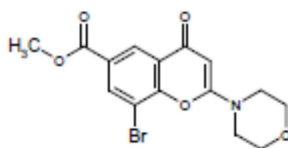
Los grupos protectores se pueden retirar en cualquier etapa conveniente de la síntesis utilizando técnicas convencionales muy conocidas en la técnica química.

Algunos de los intermediarios (por ejemplo, los compuestos de fórmula II, IV, V, VII, VIIIa, VIIIb, X, Xa, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVa, XVI, XVII) definidos en la presente son nuevos y se los proporciona como otra característica de la invención. Por ejemplo, los compuestos de fórmula VIIIa (donde n, R⁹ y R¹⁰ tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente) pueden ser útiles como intermedios en la preparación de compuestos particulares de la invención:



VIIIa

Además, el siguiente compuesto puede ser útil como intermedio en la preparación de compuestos particulares de la invención:



8-bromo-2-morfolin-4-il-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo

Ensayos biológicos

Se pueden utilizar los siguientes ensayos para medir los efectos de los compuestos de la presente invención como inhibidores de las enzimas PI 3-quinasa, como inhibidores *in vitro* de fosfo AKT (ser473) en las células MAD-MB-468, como inhibidores *in vivo* de fosfo AKT (ser473) en ratones atímicos nu/nu suizos y como inhibidores *in vivo* del crecimiento celular en ratones atímicos nu/nu suizos trasplantados con la línea celular del adenocarcinoma prostático humano, PC3.

(a) Ensayo de inhibición enzimática *in vitro*

Se evaluó la inhibición de PI3K β , PI3K α , PI3K γ y PI3K δ en un ensayo de actividad enzimática basado en la quinasa Glo con la utilización de enzimas recombinantes humanas. El ensayo mide el agotamiento de ATP después de la

incubación con enzima, PIP2 y ATP más compuesto. Se detectó ATP al final de la reacción mediante la adición de reactivo de Quinasa Glo; en esta, la Ultra Glo™ luciferasa (Promega) utiliza el ATP como un sustrato para catalizar la monooxigenación de luciferina y la generación de luz. Existe una relación directa entre la luminiscencia medida con la reacción de la Quinasa-Glo Plus y la cantidad de ATP restante en una reacción de quinasa completa y la luminiscencia guarda una relación inversa con la actividad de la quinasa. Se sometieron a prueba doce concentraciones diferentes y se graficaron los datos sin procesar de la inhibición de PI3Kb, PI3Kα, PI3Kγ y PI3Kδ frente a la concentración de inhibidor.

Detalles del método:

Se añadieron compuestos en DMSO al 100% a las placas de ensayo mediante suministro acústico.

Se añadió PI3K□ en un tampón Tris (Tris 50mM pH7,4, CHAPS al 0,05%, MDTT 2,1mM y MgCl₂10mM) y se lo dejó preincubar con compuesto durante 20 minutos antes de la adición de la solución de sustrato que contenía PIP2 y ATP. Se detuvo la reacción enzimática después de 80 minutos mediante la adición de una solución de detección de Quinasa Glo. Se dejaron reposar las placas durante 30 minutos a temperatura ambiente, después se leyeron en un instrumento Pherastar (programa Luminescence ATP 384) configurando la ganancia en el pocillo máx. La concentración final de DMSO, ATP y PIP2 en el ensayo fue del 1%, 8μM y 80μM, respectivamente.

Análisis de datos

Se calcularon los valores de la CI₅₀ utilizando un ajuste de la curva logaritmo a un paquete de regresión no lineal, ajustando los datos no procesados a la concentración de inhibidor. El valor de la CI₅₀ es la concentración de compuesto de prueba que inhibe el 50% de la actividad enzimática.

(b) Protocolo para la detección de fosfo AKT (ser473) en células MAD-MB-468

Se sembraron células MDA-MB-468 (adenocarcinoma mamario humano ATCC HTB 132) en placas de fondo plano negro de 384 pocillos Greiner 384 con un robot para cultivo celular automático (Seleco T). También, es posible mantener las células manualmente y sembrarlas en placas que utilizan multiderivación o *Wellmate*. Se sembraron las células a razón de 1500 células/pocillo en 40μl de DMEN que contenía FCS al 10% y glutamina al 1%. Se incubaron las placas celulares durante 18 horas en una incubadora a 37°C.

Se dosificaron los compuestos en las células utilizando un dispensador acústico Echo, que dispensa cantidades nl de compuesto o DMSO. Se dosificaron los compuestos en un intervalo de concentración de 12 puntos a partir de una dosis máxima de 30μM; se dosificaron 28 compuestos en una placa. Había 17 pocillos de control positivo sólo con DMSO por placa y 16 pocillos de control negativo dosificados con una concentración de compuesto de referencia que no expresaba la señal pAKT.

Se incubaron las placas a 37°C durante 2 horas, se fijaron entonces las células mediante la adición de 10μl de una solución de formaldehído al 3,7% en una campana de gases utilizando un *Wellmate*.

Después de 30 minutos para permitir la fijación, se eliminaron el fijador y el medio y se lavaron las placas con Proclin PBS/A utilizando una lavadora de placas Tecan PW384 en una campana de gases.

Se bloquearon los pocillos y se permeabilizaron con la adición de 40 μl de PBS que contenía Tween20 al 0,5% y marvel al 1% utilizando un *Wellmate* y se incubaron durante 60 minutos a temperatura ambiente.

Se eliminó la permeabilización y el tampón de bloqueo con la utilización de una lavadora de placas Tecan PW384, después se añadió una solución de anticuerpo primario 20μl con la utilización de un *Wellmate*. La solución de anticuerpo primario es una dilución de anti-fosfo AKT Ser 473 de conejo 1:500 (tecnologías de señalización celular, catálogo número #3787) en PBS/T que contenía marvel al 1% (leche en polvo) y se incubó durante la noche a 4°C.

Se lavaron las placas con una lavadora de placas Tecan PW384 tres veces con una solución salina tamponada con fosfato + Polisorbato 20 al 0,05% (v/v) y Proclin300 (Supelco). Se añadieron entonces 20μl de una solución de anticuerpos secundarios a cada pocillo utilizando un *Wellmate* y se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución de anticuerpos secundarios es una dilución 1:1000 de Alexa Fluor 488 anti-conejo (Molecular Probes cat. n.º A11008) diluida en una solución salina tamponada con fosfato + Polisorbato20 al 0,05% (v/v) que contenía marvel al 1%. Se lavaron las placas tres veces como antes, después se añadió 20μl de PBS a cada pocillo y las placas se sellaron con un sellador de placas negro.

Se leyeron las placas en un lector Acumen tan pronto como fue posible. Con este sistema es posible generar valores

de Cl_{50} y determinar la calidad de las placas a través de los pocillos de control. Se ejecutan los compuestos de referencia cada vez para evaluar el rendimiento del ensayo.

(c) Protocolo para la detección de fosfo AKT (ser473) en ratones atímicos nu/nu suizos

Se puede trasplantar s.c. a los ratones atímicos nu/nu suizos la línea celular del adenocarcinoma prostático humano PC3 (ATCC CRL1435) para determinar la actividad antitumoral de los inhibidores de PI 3-quinasa. El día 0, se inyectaron s.c. 1×10^6 células en Matrigel™ al 50% (BD Biosciences #354234) en el muslo izquierdo de los animales. Se dividieron los animales aleatoriamente en los tamaños de grupo necesarios (típicamente 5 por grupo de tratamiento) cuando los tumores alcanzaron un volumen de $\sim 400-600 \text{ mm}^3$ y se inició el tratamiento. Al finalizar, se extrajeron los tumores y se congelaron ultrarrápidamente en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80°C hasta su análisis.

Se añadió 1ml de tampón de lisis más inhibidores de fosfatasa Sigma #P2850, Sigma #P5726 (diluidos 1:100) e inhibidores de proteasa Sigma #P8340 (diluidos 1:200) a cada tumor en un tubo Fastprep. Los tumores se homogenizaron durante 1 minuto en la máquina Fastprep y después se dejaron en hielo durante 10 minutos. Se centrifugaron las muestras durante 10 minutos a 13.000 rpm en una centrifugadora refrigerada. Se colocaron entonces los lisados limpios en tubos nuevos y se utilizaron 5µl para un ensayo de determinación de proteínas. Se diluyeron todas las muestras tumorales a la misma concentración de modo de ejecutar 15µg por pista en geles Bis-Tris NuPAGE al 4-15% (Invitrogen) durante 90 minutos a 140 voltios. Se aleatorizaron las muestras de modo de minimizar los efectos del gel. Después de la transferencia a las membranas de nitrocelulosa, se bloquearon durante una hora y después se incubaron durante la noche con una dilución 1:500 de anticuerpo a AKT total (CST # 9272) o fosfo AKT-ser 473 (CST # 9271). Se lavaron las membranas de transferencia tres veces en PBST antes de la incubación durante una hora a temperatura ambiente con una dilución 1:2,000 de anticuerpo de HRP secundario antirrátón (CST # 7074). El bloqueo y el tampón de incubación de anticuerpo fue leche en polvo al 5% en PBS con polisorbato al 0,05%. Se lavaron tres veces las membranas de transferencia en PBS/T, después se visualizaron con ayuda de un kit Pierce West Dura ECL y el ChemiGenius. Se cuantificaron las bandas y se obtuvo una relación de fosfo a señal total para cada muestra. Se promediaron los controles y se normalizó la muestra de tratamiento al valor de control medio.

(d) Protocolo para la detección de la inhibición del crecimiento tumoral en ratones atímicos nu/nu suizos trasplantados con la línea celular del adenocarcinoma prostático humano PC3

Es posible trasplantar s.c. a los ratones atímicos nu/nu suizos la línea celular del adenocarcinoma prostático PC3 (ATCC CRL1435) para determinar la actividad antitumoral de los inhibidores de PI 3-quinasa. El día 0, se inyectaron s.c. 1×10^6 células en Matrigel (BDM) al 50% en el muslo izquierdo de los animales. Los animales se dividieron aleatoriamente en grupos de 10 a 15 cuando los tumores alcanzaron un volumen de $\sim 200-300 \text{ mm}^3$ y se inició el tratamiento. Se dosificó a los animales durante 2 a 4 semanas por vía peroral, intravenosa o intraperitoneal con compuesto (y opcionalmente con un inhibidor de cyp como 1-aminobenzotriazol) en un vehículo adecuado a dosis definidas. Habitualmente, los tumores se medían dos veces por semana con un calibrador y se calculaba el volumen de los tumores con la fórmula elíptica ($\pi/6 \times \text{ancho} \times \text{ancho} \times \text{largo}$).

Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de fórmula I pueden variar con el cambio estructural según lo esperado, en general, se puede demostrar la actividad de los compuestos de fórmula I a las siguientes concentraciones o dosis en una o más de las pruebas anteriores (a) y (b) :

Prueba (a): Cl_{50} frente a $PI3K\beta$ en el intervalo, por ejemplo, de 1nM a 25 µM;

Prueba (b): Cl_{50} frente a fosfo AKT celular (ser473) en células MAD-MB-468, en el intervalo, por ejemplo, de 1nM a 25 µM;

Convenientemente, los compuestos particulares de la invención poseen actividad a las siguientes concentraciones o dosis en una o más de las pruebas anteriores (a) y (b):

Prueba (a): Cl_{50} frente a $PI3K\beta$ en el intervalo, por ejemplo, de 1nM a 10 µM;

Prueba (b): Cl_{50} frente a fosfo AKT celular (ser473) en células MAD-MB-468, en el intervalo, por ejemplo, de 1nM a 20 µM;

Convenientemente, los compuestos particulares de la invención poseen actividad a las siguientes concentraciones o dosis en una o más de las pruebas anteriores (a), (b), (c) y (d) :

Prueba (a): CI_{50} frente a PI3K β en el intervalo, por ejemplo, de 1 nM a 10 μ M;

Prueba (b): CI_{50} frente a fosfo AKT celular (ser473) en células MAD-MB-468, en el intervalo, por ejemplo, de 1 nM a 20 μ M;

Prueba (c): inhibición *in vivo* >50% de fosfo AKT (ser473) en el intervalo, por ejemplo, de 1 a 200 mg/kg/día;

5 Prueba (d): actividad del xenoinjerto en el intervalo, por ejemplo, de 1 a 200 mg/kg/día.

Por ejemplo, el compuesto de cromenona divulgado como Ejemplo 1.00 posee actividad en la Prueba (a) con una CI_{50} frente a PI3K β de aproximadamente 2 nM; y actividad en la Prueba (b) con una CI_{50} frente a fosfo AKT celular (ser473) en las células MAD-MB-468 de aproximadamente 9 nM.

10 Por ejemplo, el compuesto de cromenona divulgado como Ejemplo 2.05 posee actividad en la Prueba (a) con una CI_{50} frente a PI3K β de aproximadamente 5 nM; y actividad en la Prueba (b) con una CI_{50} frente a fosfo AKT celular (ser473) en células MAD-MB-468 de aproximadamente 17 nM.

15 Por ejemplo, el compuesto de cromenona divulgado como Ejemplo 3.03 posee actividad en la Prueba (a) con una CI_{50} frente a PI3K β de aproximadamente 9 nM; y actividad en la Prueba (b) con una CI_{50} frente a fosfo AKT celular (ser473) en las células MAD-MB-468 de aproximadamente 35 (37) nM. El valor proporcionado entre paréntesis es un valor medio de CI_{50} calculado a partir de un número mayor de réplicas que las utilizadas para calcular el primer valor citado para el compuesto ejemplar proporcionado.

Por ejemplo, el compuesto de cromenona divulgado como Ejemplo 3.04 posee actividad en la Prueba (a) con una CI_{50} frente a PI3K β de aproximadamente 11 nM; y actividad en la Prueba (b) con una CI_{50} frente a fosfo AKT celular (ser473) en células MAD-MB-468 de aproximadamente 12 nM.

20 Por ejemplo, el compuesto de cromenona divulgado como Ejemplo 3.06 posee actividad en la Prueba (a) con una CI_{50} frente a PI3K β de aproximadamente 6 nM; y actividad en la Prueba (b) con una CI_{50} frente a fosfo AKT celular (ser473) en las células MAD-MB-468 de aproximadamente 9 nM.

25 Por ejemplo, el compuesto de cromenona divulgado como Ejemplo 3.06a posee actividad en la Prueba (a) con una CI_{50} frente a PI3K β de aproximadamente 3,7 μ M; y actividad en la Prueba (b) con una CI_{50} frente a fosfo AKT celular (ser473) en las células MAD-MB-468 de aproximadamente 13,5 μ M.

30 Por ejemplo, el compuesto de cromenona divulgado como Ejemplo 3.06b posee actividad en la Prueba (a) con una CI_{50} frente a PI3K β de aproximadamente 2 nM; y actividad en la Prueba (b) con una CI_{50} frente a fosfo AKT celular (ser473) en células MAD-MB-468 de aproximadamente 5 (3) nM. El valor proporcionado entre paréntesis es un valor medio de CI_{50} calculado a partir de un número mayor de réplicas de las que se utilizaron para calcular el primer valor citado para el compuesto ejemplar proporcionado.

Por ejemplo, el compuesto de cromenona divulgado como Ejemplo 3.07 posee actividad en la Prueba (a) con una CI_{50} frente a PI3K β de aproximadamente 29 nM; y actividad en la Prueba (b) con una CI_{50} frente a fosfo AKT celular (ser473) en células MAD-MB-468 de aproximadamente 0,58 μ M.

35 Por ejemplo, el compuesto de cromenona divulgado como Ejemplo 3,11 posee actividad en la Prueba (a) con una CI_{50} frente a PI3K β de aproximadamente 4 nM; y actividad en la Prueba (b) con una CI_{50} frente a fosfo AKT celular (ser473) en las células MAD-MB-468 de aproximadamente 27 nM.

40 Por ejemplo, el compuesto de cromenona divulgado como Ejemplo 4,02 posee actividad en la Prueba (a) con una CI_{50} frente a PI3K β de aproximadamente 4 nM; y actividad en la Prueba (b) con una CI_{50} frente a fosfo AKT celular (ser473) en las células MAD-MB-468 de aproximadamente 1 (2) nM. El valor proporcionado entre paréntesis es un valor medio de CI_{50} calculado a partir de un número mayor de réplicas de las utilizadas para calcular el primer valor citado para el compuesto ejemplar proporcionado.

Por ejemplo, el compuesto de cromenona divulgado como Ejemplo 3.13a posee actividad en la Prueba (a) con una CI_{50} frente a PI3K β de aproximadamente 4,5 μ M; y actividad en la Prueba (b) con una CI_{50} frente a fosfo AKT celular (ser473) en las células MAD-MB-468 de aproximadamente 4,3 μ M.

45 Por ejemplo, el compuesto de cromenona divulgado como Ejemplo 5.0a posee actividad en la Prueba (a) con una CI_{50} frente a PI3K β de aproximadamente 5 nM; y actividad en la Prueba (b) con una CI_{50} frente a fosfo AKT celular

(ser473) en las células MAD-MB-468 de aproximadamente 15 nM.

Por ejemplo, los compuestos de cromenona divulgados en los Ejemplos poseen actividad en la Prueba (a) a los niveles ilustrados en la Tabla A.

Tabla A

Ejemplo número	Inhibición de PI3K β , CI ₅₀ (μ M)
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
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

ES 2 530 943 T3

Ejemplo número	Inhibición de PI3K β , CI ₅₀ (μ M)
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
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

ES 2 530 943 T3

Ejemplo número	Inhibición de PI3K β , CI ₅₀ (μ M)
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
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

ES 2 530 943 T3

Ejemplo número	Inhibición de PI3K β , CI ₅₀ (μ M)
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
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

Ejemplo número	Inhibición de PI3K β , CI ₅₀ (μ M)
9.02b	0,007
9.03	0,064
10.01	0,012
10.02	0,011
10.03	0,009
11.00	0,021

* Este es un valor medio de CI₅₀ calculado a partir de un número mayor de réplicas que las efectivamente utilizadas para calcular el primer valor citado para el compuesto ejemplar proporcionado.

5 De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un derivado de cromenona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, según se define anteriormente aquí en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Las composiciones de la invención pueden presentarse en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo como comprimidos, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos dispersables o gránulos, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo como cremas, ungüentos, geles, o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración por inhalación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo, como una solución acuosa u oleosa estéril para dosificación intravenosa, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular) o como un supositorio para dosificación rectal.

15 Es posible obtener las composiciones de la invención mediante procedimientos convencionales utilizando excipientes farmacéuticos convencionales, conocidos en la técnica. Así, las composiciones destinadas para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o conservantes.

20 La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación unitaria variará necesariamente en función del huésped tratado y la vía de administración particular. Por ejemplo, una formulación destinada para la administración oral a humanos contendrá generalmente, por ejemplo, entre 1 mg y 1 g de agente activo (más adecuadamente, entre 1 y 250 mg, por ejemplo entre 1 y 100 mg) compuesto con una cantidad adecuada y conveniente de excipientes que varía entre alrededor de 5 y alrededor de 98 por ciento en peso de la composición total.

25 El tamaño de la dosis para fines terapéuticos o profilácticos de un compuesto de fórmula I variará naturalmente según la naturaleza y la gravedad de la patología, la edad y el sexo del animal o el paciente y la vía de administración, de conformidad con principios conocidos en el área de la medicina.

30 Al utilizar un compuesto de fórmula I para fines terapéuticos o profilácticos, generalmente se lo administrará de forma tal de que se reciba una dosis diaria en el intervalo, por ejemplo, de 1 mg/kg a 100 mg/kg en peso corporal, suministrada, si es necesario, en dosis divididas. En general, se administrarán dosis menores si se emplea la vía parenteral. Así, por ejemplo, para la administración intravenosa, generalmente se utilizará una dosis en el intervalo, por ejemplo, de 1 mg/kg a 25 mg/kg en peso corporal. De forma similar, para la administración por inhalación, se utilizará una dosis en el intervalo, por ejemplo, de 1 mg/kg a 25 mg/kg en peso corporal. Sin embargo, se prefiere la administración oral, en particular en forma de comprimido. Típicamente, las formas de dosificación unitaria contendrán alrededor de 10 mg a 0,5 g de un compuesto de esta invención.

35 Como se indica anteriormente, se sabe que las enzimas PI 3-quinasa contribuyen con la tumorigénesis mediante uno o más de los efectos de la mediación de la proliferación de las células cancerígenas y de otro tipo, la mediación de los eventos angiogénicos y la mediación de la motilidad, la migración y la invasividad de las células cancerígenas. Hemos descubierto que los derivados de cromenona de la presente invención poseen una potente actividad antitumoral que se cree que se obtiene a través de la inhibición de una o más de las enzimas PI 3-quinasa de clase I (como las enzimas PI 3-quinasa de clase Ia y/o la enzima PI 3-quinasa de clase Ib) involucradas en los pasos de transducción de señales que llevan a la proliferación y la supervivencia de las células tumorales y la invasividad y la

capacidad migratoria de las células tumorales metastásicas.

Concordantemente, los derivados de la presente invención son valiosos como agentes antitumorales, en particular, como inhibidores selectivos de la proliferación, la supervivencia, la motilidad, la diseminación y la invasividad de las células cancerígenas mamíferas que provocan la inhibición del crecimiento tumoral y la supervivencia y la inhibición del crecimiento tumoral metastásico. En particular, los derivados de cromenona de la presente invención resultan valiosos como agentes antiproliferativos y antiinvasivos para contener y/o tratar la enfermedad de tumores sólidos. En particular, se espera que los compuestos de la presente invención resulten útiles en la prevención o el tratamiento de los tumores que son sensibles a la inhibición de una o más de las múltiples enzimas PI 3-quinasa como las enzimas PI 3-quinasa de clase Ia y las enzimas PI 3-quinasa de clase Ib que están involucradas en los pasos de transducción de señales que conducen a la proliferación y la supervivencia de las células tumorales y la capacidad migratoria y la invasividad de las células tumorales metastásicas. Además, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en la prevención o el tratamiento de esos tumores mediados total o parcialmente por la inhibición de las enzimas PI 3-quinasa de clase Ia y las enzimas PI 3-quinasa de clase Ib, es decir se pueden utilizar los compuestos para producir un efecto inhibitorio de la enzima PI 3-quinasa en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento.

Como se indica anteriormente aquí, los inhibidores de las enzimas PI 3-quinasa deberían tener valor terapéutico para el tratamiento de, por ejemplo, el cáncer de mama, el cáncer colorrectal, de pulmón (inclusive el cáncer de pulmón de célula pequeña, el cáncer de pulmón de célula no pequeña y el cáncer bronquioalveolar) y de próstata, y del cáncer del ducto biliar, de huesos, vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovario, páncreas, piel, testículos, tiroides, útero, cuello uterino y vulva, y de leucemias [inclusive la leucemia linfocítica (ALL) y la leucemia mielógena crónica (CML)], el mieloma múltiple y los linfomas.

De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un derivado de cromenona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, según se define anteriormente aquí para uso como un medicamento en un animal de sangre caliente como el ser humano.

De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un derivado de cromenona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, según se define anteriormente aquí, para uso en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente como el ser humano.

De conformidad con una característica adicional de este aspecto de la invención, se proporciona un derivado de cromenona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, según se define anteriormente aquí para uso en un animal de sangre caliente como el ser humano, como un agente antiinvasivo en la contención y/o tratamiento de enfermedad de tumores sólidos.

De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un derivado de cromenona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, según se define anteriormente aquí, para la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente como el ser humano.

De conformidad con una característica adicional de este aspecto de la invención, se proporciona el uso de un derivado de cromenona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, según se define anteriormente aquí, en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente como el ser humano.

De conformidad con una característica adicional de este aspecto de la invención, se proporciona el uso de un derivado de cromenona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, según se define anteriormente aquí, en la fabricación de un medicamento para uso en un animal de sangre caliente como el ser humano, como un agente antiinvasivo en la contención y/o tratamiento de la enfermedad de tumores sólidos.

De conformidad con una característica adicional de este aspecto de la invención, se proporciona un método para producir un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente, como el ser humano, que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un derivado de cromenona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, según se define anteriormente aquí.

De conformidad con una característica adicional de este aspecto de la invención, se proporciona un método para producir un efecto antiinvasivo mediante la contención y/o el tratamiento de la enfermedad de tumores sólidos en un animal de sangre caliente, como el ser humano, que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un derivado de cromenona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, un solvato o un profármaco, según se define anteriormente aquí.

De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un derivado de cromenona de fórmula I, o

una sal farmacéuticamente aceptable de este, según se define anteriormente aquí, para uso en la prevención o el tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente como el ser humano.

5 De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un derivado de cromenona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, según se define anteriormente aquí, en la fabricación de un medicamento para uso en la prevención o el tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente como el ser humano.

10 De conformidad con una característica adicional de este aspecto de la invención, se proporciona un método para la prevención o el tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente, como el ser humano, que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un derivado de cromenona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, según se define anteriormente aquí.

De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un derivado de cromenona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, según se define anteriormente aquí, en la fabricación de un medicamento para uso en la prevención o el tratamiento de la enfermedad de tumores sólidos en un animal de sangre caliente como el ser humano.

15 De conformidad con una característica adicional de este aspecto de la invención, se proporciona un método para la prevención o el tratamiento de la enfermedad de tumores sólidos en un animal de sangre caliente, como el ser humano, que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un derivado de cromenona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, según se define anteriormente aquí.

20 De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un derivado de cromenona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, según se define anteriormente aquí, para uso en la prevención o el tratamiento de los tumores que son sensibles a la inhibición de las enzimas PI 3-quinasa (como las enzimas de clase la y/o las enzimas PI 3-quinasa de clase Ib) que están involucradas en los pasos de transducción de las señales que conducen a la proliferación, la supervivencia, la invasividad y la capacidad migratoria de las células tumorales.

25 De conformidad con una característica adicional de este aspecto de la invención, se proporciona el uso de un derivado de cromenona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, según se define anteriormente aquí, en la fabricación de un medicamento para uso en la prevención o el tratamiento de los tumores que son sensibles a la inhibición de las enzimas PI 3-quinasa (como las enzimas de clase la y/o la enzima PI 3-quinasa de clase Ib) involucradas en los pasos de transducción de las señales que conducen a la proliferación, la supervivencia, la invasividad y la capacidad migratoria de las células tumorales.

30 De conformidad con una característica adicional de este aspecto de la invención, se proporciona un método para la prevención o el tratamiento de los tumores que son sensibles a la inhibición de las enzimas PI 3-quinasa (como las enzimas de clase la y/o la enzima PI 3-quinasa de clase Ib) involucradas en los pasos de transducción de las señales que conducen a la proliferación, la supervivencia, la invasividad y la capacidad migratoria de las células tumorales que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un derivado de cromenona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, según se define anteriormente aquí.

35 De conformidad con un aspecto adicional de la invención se proporciona un derivado de cromenona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, según se define anteriormente aquí, para uso para proporcionar un efecto inhibitorio de la enzima PI 3-quinasa (como el efecto inhibitorio de la enzima PI 3-quinasa de clase la o la enzima PI 3-quinasa de clase Ib).

De conformidad con una característica adicional de este aspecto de la invención, se proporciona el uso de un derivado de cromenona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, según se define anteriormente aquí, en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto inhibitorio de la enzima PI 3-quinasa (como un efecto inhibitorio de la enzima PI 3-quinasa de clase la o la enzima PI 3-quinasa de clase Ib).

45 De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporciona también un método para producir un efecto inhibitorio de la enzima PI 3-quinasa (como un efecto inhibitorio de una enzima PI 3-quinasa de clase la o una enzima PI 3-quinasa de clase Ib) que comprende administrar una cantidad efectiva de un derivado de cromenona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, según se define anteriormente aquí.

50 Como se indica anteriormente aquí, ciertos compuestos de la presente invención, poseen sustancialmente una mayor potencia frente a las enzimas PI 3-quinasa de clase la que frente a la enzima PI 3-quinasa de clase Ib o frente a la tirosina quinasa de tipo receptor de EGF, la tirosina quinasa de tipo receptor del VEGF o las enzimas tirosina quinasa de tipo no receptor Src. Se pueden utilizar dichos compuestos que poseen suficiente potencia contra las

enzimas PI 3-quinasa de clase Ia para inhibir las enzimas PI 3-quinasa de clase Ia aunque muestran poca actividad frente a la enzima PI 3-quinasa de clase Ib o frente a la tirosina quinasa de tipo receptor del EGF, la tirosina quinasa de tipo receptor del VEGF o las enzimas tirosina quinasa de tipo no receptor Src. Es posible que estos sean útiles para la inhibición selectiva de las enzimas PI 3-quinasa de clase Ia y es probable que sean útiles para el tratamiento efectivo de, por ejemplo, los tumores promovidos por la enzima PI 3-quinasa de clase Ia.

De conformidad con este aspecto de la invención se proporciona un derivado de cromenona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, según se define anteriormente aquí, para uso en la producción de un efecto inhibitorio selectivo de la enzima PI 3-quinasa de clase Ia.

De conformidad con una característica adicional de este aspecto de la invención, se proporciona el uso de un derivado de cromenona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, según se define anteriormente aquí en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto inhibitorio selectivo de la enzima PI 3-quinasa de clase Ia.

De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporciona también un método para proporcionar un efecto inhibitorio de la enzima PI 3-quinasa de clase Ia que comprende administrar una cantidad efectiva de un derivado de cromenona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, según se define anteriormente aquí.

Por "un efecto inhibitorio selectivo de la enzima PI 3-quinasa de clase Ia" se entiende que los derivados de cromenona de fórmula I son más potentes contra las enzimas PI 3-quinasa de clase Ia que contra otras enzimas quinasa. En particular, algunos de los compuestos de conformidad con la invención son más potentes contra las enzimas PI 3-quinasa de clase Ia que contra otras quinasas como las tirosina quinasas de tipo receptor o no receptor o las serina/treonina quinasas. Por ejemplo, un inhibidor selectivo de la enzima PI 3-quinasa de clase Ia de conformidad con la invención es al menos 5 veces más potente, convenientemente al menos 10 veces más potente, más convenientemente al menos 100 veces más potente, frente a las enzimas PI 3-quinasa de clase Ia que frente a otras quinasas.

De conformidad con una característica adicional de la invención se proporciona un derivado de cromenona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, según se define anteriormente aquí para uso en el tratamiento del cáncer de mama, colorrectal, de pulmón (inclusive el cáncer de pulmón de célula pequeña, el cáncer de pulmón de célula no pequeña y el cáncer bronquioalveolar) y de próstata.

De conformidad con una característica adicional de este aspecto de la invención, se proporciona un derivado de cromenona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, según se define anteriormente aquí para uso en el tratamiento del cáncer del ducto biliar, de huesos, de vejiga, de cabeza y cuello, de riñón, de hígado, de tejido gastrointestinal, esófago, ovario, páncreas, piel, testículos, tiroides, útero, cuello uterino y vulva, y de leucemias (inclusive ALL y CML), mieloma múltiple y linfomas.

De conformidad con una característica adicional de este aspecto de la invención, se proporciona el uso de un derivado de cromenona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, según se define anteriormente aquí en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del cáncer de mama, colorrectal, de pulmón (inclusive el cáncer de pulmón de célula pequeña, el cáncer de pulmón de célula no pequeña y el cáncer bronquioalveolar) y de próstata.

De conformidad con una característica adicional de este aspecto de la invención, se proporciona el uso de un derivado de cromenona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, según se define anteriormente aquí, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del cáncer del ducto biliar, de huesos, vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovario, páncreas, piel, testículos, tiroides, útero, cuello uterino y vulva, y de leucemias (inclusive ALL y CML), mieloma múltiple y linfomas.

De conformidad con una característica adicional de este aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar el cáncer de mama, el cáncer colorrectal, de pulmón (inclusive el cáncer de pulmón de célula pequeña, el cáncer de pulmón de célula no pequeña y el cáncer bronquioalveolar) y de próstata en un animal de sangre caliente como el ser humano que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad efectiva de un derivado de cromenona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, según se define anteriormente aquí.

De conformidad con una característica adicional de este aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar el cáncer del ducto biliar, de huesos, vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovario, páncreas, piel, testículos, tiroides, útero, cuello uterino y vulva, y de leucemias (inclusive ALL y CML), mieloma múltiple y linfomas en un animal de sangre caliente como el ser humano que necesita dicho tratamiento,

que comprende administrar una cantidad efectiva de un derivado de cromenona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, según se define anteriormente aquí.

Como se indica anteriormente aquí, los efectos in vivo de un compuesto de fórmula I pueden producirse parcialmente a través de uno o más metabolitos que se forman dentro del cuerpo humano o animal después de la administración de un compuesto de fórmula I.

Los compuestos particulares de la invención poseen una mayor potencia frente a la PI 3-quinasa β que frente a cualquier otra isoforma de PI 3-quinasa de clase I como α , γ y δ .

Por lo tanto, la presente invención también contempla un método para inhibir la fosfoinositida 3-quinasa β en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, efectiva para inhibir la fosfoinositida 3-quinasa β en el paciente.

El compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puesto que es un inhibidor de PI 3-quinasa, también tiene potenciales usos terapéuticos en una diversos estados patológicos. Por ejemplo, la PI 3-quinasa desempeña un papel importante en la promoción de la proliferación del músculo liso en el árbol vascular, es decir las células del músculo liso vascular, Thyberg, 1998, *European Journal of Cell Biology* 76(1):33-42, y en los pulmones (células del músculo liso de las vías respiratorias), Krymskaya, V.P., *BioDrugs*, 2007. 21(2): 85-95. La proliferación excesiva de las células del músculo liso vascular desempeña un papel importante en la formación de las placas ateroscleróticas y en el desarrollo de la hiperplasia neointima después de procedimientos vasculares invasivos, Schwartz *et al.*, 1984, *Progress in Cardiovascular Disease* 26:355-372; Clowes *et al.*, 1978, *Laboratory Investigations* 39:141-150. Además, la proliferación excesiva de las células del músculo liso de las vías respiratorias contribuye con el desarrollo de la COPD en la consolidación del asma y la bronquitis crónica. Los inhibidores de la actividad de la PI 3-quinasa pueden, por tanto, utilizarse para prevenir la restenosis vascular, la aterosclerosis y la COPD.

Las PI 3-quinasas también desempeñan un papel importante en la regulación de las células tumorales y en la propensión de estas células para experimentar crecimiento apoptótico (Sellers *et al.*, 1999, *The Journal of Clinical Investigation* 104:1655-1661). Además, la regulación incontrolada de los productos lipídicos de PI 3-quinasa PI(3,4,5)P₃ y PI(3,4)P₂ por la fosfatasa lípida PTEN desempeña un papel importante en el progreso de una cantidad de tumores malignos en seres humanos (Leevers *et al.*, 1999, *Current Opinion in Cell Biology* 11:219-225). Se ha descrito un papel específico para la isoforma de la fosfoinositida 3-quinasa β (PI3K β) en estos tipos de cánceres (Jia S *et al.*, 2008, *Nature* 454(7205):776-9; Wee *et al.*, 2008, *PNAS* 105(35):13057-62). Por lo tanto, puede utilizarse el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puesto que es un inhibidor de PI 3-quinasa, para tratar los neoplasmas en seres humanos.

La PI 3-quinasa también desempeña un papel importante en la función de los leucocitos (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) y la función linfocitaria (Vicente-Manzanares *et al.*, 1999, *The Journal of Immunology* 163(7):4001-4012). Por ejemplo, la adhesión leucocitaria al endotelio inflamado involucra la activación de las integrinas leucocitarias endógenas mediante un proceso de señalización dependiente de PI 3-quinasas. Además, la ruptura oxidativa (Nishioka *et al.*, 1998, *FEBS Letters* 441(1):63-66 y Condliffe, A.M., *et al.*, *Blood*, 2005. 106(4):1432-40) y la reorganización citoesquelética (Kirsch *et al.*, 1999, *Proceedings National Academy of Sciences USA* 96(11):6211-6216) en los neutrófilos parece involucrar la señalización de la PI 3-quinasa. La migración de neutrófilos y el movimiento direccional también dependen de la actividad de la PI 3-quinasa (Camps, M., *et al.*, *Nat Med*, 2005. 11(9): p. 936-43 y Sadhu, C., *et al.*, *J Immunol*, 2003. 170(5): 2647-54). Así, los inhibidores de PI 3-quinasa pueden ser útiles para reducir la adhesión leucocitaria y la activación en los sitios de inflamación y, por tanto, pueden utilizarse para tratar los trastornos inflamatorios agudos y/o crónicos. La PI 3-quinasa también desempeña un papel importante en la proliferación y la activación linfocitaria, Fruman *et al.*, 1999, *Science* 283 (5400): 393-397. Debido al papel importante desempeñado por los linfocitos en las enfermedades autoinmunes, puede utilizarse un inhibidor de la actividad de la PI 3-quinasa para tratar dichos trastornos.

Es posible aplicar el tratamiento oncológico definido anteriormente en la presente como terapia única o puede involucrar, además del compuesto de la invención, una cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

(i) otros fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de estos, como se los utiliza en la oncología médica, como agentes alquilantes (por ejemplo cis-platino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfán, melfalán, temozolamida y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, gemcitabina y antifolatos como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosida e hidroxurea); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo, alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides

como taxol y taxotere e inhibidores de poloquinasa); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etoposida y teniposida, amsacrina, topotecan y camptotecina);

(ii) los agentes citostáticos como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progestógenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de aromatasas (por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 α -reductasa como finasteride;

(iii) los agentes antiinvasivos [por ejemplo, inhibidores de la familia de la c-Src quinasa como 4-(6-cloro-2,3-metilendioxi-anilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (AZD0530; solicitud de patente internacional WO 01/94341), N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[6-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-ilamino]tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661) y bosutinib (SKI-606), e inhibidores de metaloproteinasas como marimastat, inhibidores de la función receptora del activador uroquinasa plasminógeno o anticuerpos de Heparanasa];

(iv) los inhibidores de la función del factor de crecimiento: por ejemplo, dichos inhibidores incluyen los anticuerpos del factor de crecimiento y los anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo trastuzumab anti-erbB2 [Herceptin™], el anticuerpo panitumumab anti-EGFR, el anticuerpo cetuximab anti-erbB1 [Erbix, C225] y cualquier anticuerpo del receptor del factor de crecimiento o el factor de crecimiento divulgado en Stern *et al. Critical Reviews in Oncology/Haematology*, 2005, Vol. 54, págs. 11 a 29); dichos inhibidores también incluyen los inhibidores de tirosina quinasa, por ejemplo los inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo los inhibidores de la familia tirosina quinasa del EGFR como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033), inhibidores de tirosina quinasa erbB2 como lapatinib); los inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos; los inhibidores de la familia del factor de crecimiento insulínico; los inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas como imatinib y/o nilotinib (AMN107); los inhibidores de serina/treonina quinasas (por ejemplo, los inhibidores de la señalización Ras/Raf como inhibidores de la farnesil transferasa, por ejemplo sorafenib (BAY 43-9006), tipifarnib (R115777) y lonafarnib (SCH66336)), los inhibidores de señalización celular a través de quinasas MEK y/o AKT, inhibidores c-kit, los inhibidores de la quinasa abl, los inhibidores de la PI 3-quinasa, los inhibidores de la PI3 quinasa, los inhibidores de la CSF-1R quinasa, los inhibidores de la quinasa del receptor FCI (factor de crecimiento similar a insulina); los inhibidores de la aurora quinasa (por ejemplo, AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 y AX39459) y los inhibidores de quinasa dependientes de ciclina como los inhibidores de CDK2 y/o CDK4;

(v) los agentes antiangiogénicos como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular [por ejemplo, el anticuerpo del factor de crecimiento celular endotelial antivascular bevacizumab (Avastin™) y, por ejemplo, un inhibidor de la tirosina quinasa de tipo receptor del VEGF como vandetanib (ZD6474), vatalanib (PTK787), sunitinib (SU11248), axitinib (AG-013736), pazopanib (GW 786034) y 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 dentro de WO 00/47212); los compuestos como estos se divulgan en las solicitudes de patente internacional WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354 así como los compuestos que trabajan con otros mecanismos (por ejemplo, la linomida, los inhibidores de la función integrina $\alpha v \beta 3$ y la angiostatina)];

(vi) los agentes dañinos vasculares como la Combretastatina A4 y los compuestos divulgados en las solicitudes de patente internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) un antagonista del receptor de endotelina, por ejemplo zibotentán (ZD4054) o atrasentán;

(viii) las terapias antisentido, por ejemplo las dirigidas a las dianas enumeradas anteriormente, como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

(ix) los abordajes de terapia génica, inclusive por ejemplo, los abordajes para reemplazar genes aberrantes, p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrante, la GDEPT (terapia de profármaco de enzima dirigida por genes), los abordajes como los que utilizan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana y los abordajes para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o la radioterapia como terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y

(x) los abordajes inmunoterapéuticos, inclusive por ejemplo los abordajes ex vivo e in vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, como la transfección con citoquinas, como la interleuquina 2, la interleuquina 4 o el factor de estimulación de la colonia macrófago granulocítica, los abordajes para disminuir la anergia de células T, los abordajes que utilizan células inmunes transfectadas como las células dendríticas

transfectadas con citoquina, los abordajes que utilizan líneas celulares tumorales transfectadas con citoquina y los abordajes que utilizan anticuerpos antiidiotípicos.

De conformidad con este aspecto de la invención, se proporciona una combinación adecuada para uso en el tratamiento del cáncer que comprende un compuesto de fórmula I, según se define anteriormente aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y cualquiera de los agentes antitumorales enumerados en (i) – (ix) anteriores.

Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este en combinación con un agente antitumoral seleccionado de uno de los enumerados en (i) – (ix) anteriormente.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una combinación adecuada para uso en el tratamiento del cáncer que comprende un compuesto de fórmula I, según se define anteriormente aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y cualquiera de los agentes antitumorales enumerados en (i) anteriormente.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una combinación adecuada para uso en el tratamiento del cáncer que comprende un compuesto de fórmula I, según se define anteriormente aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un taxoide, como por ejemplo taxol o taxotere, convenientemente taxotere.

Aquí, cuando se utiliza el término “combinación” se entiende que este se refiere a la administración simultánea, separada o secuencial. En un aspecto de la invención, “combinación” se refiere a la administración simultánea. En otro aspecto de la invención “combinación” se refiere a una administración separada. En un aspecto adicional de la invención, “combinación” se refiere a la administración secuencial. Cuando la administración es secuencial o separada, la demora en el suministro de un segundo componente no debería invalidar el efecto beneficioso de la combinación.

De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este en combinación con un agente antitumoral seleccionado de la lista rotulada (i) a (ix) anteriormente, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este en combinación con un agente antitumoral seleccionado de uno de los enumerados en (i) a (ix) anteriormente, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento del cáncer.

De conformidad con otra característica de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este en combinación con un agente antitumoral seleccionado de uno de los enumerados en (i) – (ix) anteriormente, en la fabricación de un medicamento para uso en el cáncer en un animal de sangre caliente, como el ser humano.

Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención, se proporciona un método para tratar el cáncer en un animal de sangre caliente, como el ser humano, que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o un sal farmacéuticamente aceptable de este en combinación con un agente antitumoral seleccionado de uno de los enumerados en (i) – (ix) anteriormente.

De conformidad con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un kit que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con un agente antitumoral seleccionado de uno de los enumerados en (i) – (ix) anteriormente.

De conformidad con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un kit que comprende:

a) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este en una primera forma de dosificación unitaria;

b) un agente antitumoral seleccionado entre uno de los enumerados en (i) – (ix) anteriormente en una segunda forma de dosificación unitaria; y

c) un medio contenedor para contener dichas primera y segunda formas de dosificación.

Aunque los compuestos de fórmula I son principalmente valiosos como agentes terapéuticos para uso en un animal de sangre caliente (inclusive el ser humano), también son útiles siempre que sea necesario para inhibir los efectos

de la enzima PI 3-quinasa de clase I, en particular una enzima PI 3-quinasa de clase Ia y/o enzima PI 3-quinasa de clase Ib, más en particular una enzima PI 3-quinasa de clase Ia, que incluye PI 3-quinasa β . Así, son útiles como estándares farmacológicos para uso en el desarrollo de nuevas pruebas biológicas y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos.

5 La invención se ilustrará ahora con los siguientes ejemplos en los que, generalmente:

(i) las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir en el intervalo de 17 a 25°C y en una atmósfera de gas inerte como nitrógeno, a menos que se indique lo contrario;

(ii) las evaporaciones se realizaron mediante evaporación rotatoria o con equipos Genevac al vacío y los procedimientos de preparación se realizaron después de la eliminación de los sólidos residuales por filtración;

10 (iii) las purificaciones por cromatografía ultrarrápida se realizaron en un Armen Glider Flash : Spot II Ultimate (Armen Instrument, Saint-Ave, Francia) utilizando cartuchos de sílice Si60 fase normal Merck preempaquetados (granulometría : 15 a 40 o 40 a 63µm) obtenidos de Merck, Darmstad, Alemania;

(iv) se realizó la cromatografía preparativa en un instrumento Waters (600/2700 o 2525) equipado con un espectrómetro de masas ZMD o ZQ ESCi y una columna en fase inversa Waters X-Terra o una Waters X-Bridge o
15 una Waters SunFire (C-18, sílice de 5 micrones, diámetro de 19 mm, largo de 100 mm, tasa de flujo de 40 mL / minuto) utilizando mezclas decrecientemente polares de agua (con carbonato de amonio al 0,2%) y acetonitrilo como eluyente;

(v) los rendimientos, cuando explicitados, no son necesariamente los máximos obtenibles;

(vi) en general, se confirmaron las estructuras de los productos finales de fórmula I mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear (NMR); los valores de los cambios químicos de la NMR se midieron en escala delta [se determinaron los espectros de la resonancia magnética protónica con un instrumento Bruker Avance 500 (500 MHz)]; las medidas se tomaron a temperatura ambiente, a menos que se indique lo contrario; se utilizaron las siguientes abreviaturas: s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuartete; m, multiplete; dd, doblete de dobletes; ddd, doblete de doblete de doblete; dt, triplete de doblete; bs, señal ancha;

(vii) en general, también se caracterizaron los productos finales de fórmula I mediante espectrometría de masas seguido de cromatografía líquida (LCRS); la LCRS se llevó a cabo con un Waters Alliance HT (2790 & 2795) equipado con un espectrómetro de masas Waters ZQ ESCi o ZMD ESCi y una columna C18 X Bridge de 5µm (2,1 x 50 mm) a una tasa de flujo de 2,4 mL/min, utilizando un sistema de disolventes de A al 95% + C al 5% C a B al 95% + C al 5% durante 4 minutos, donde A = agua, B = metanol, C = metanol:agua 1:1 (que contenía carbonato de amonio al 0,2%);
30

(viii) en general, los intermediarios no se caracterizaron por completo y se determinó la pureza mediante cromatografía de capa fina, masa espectral, HPLC y/o análisis por NMR;

(ix) se determinaron los espectros de difracción de rayos X en polvo (con un Bruker D4 Analytical Instrument) fijando una muestra del material cristalino en un soporte de oblea en un cristal de sílica único (SSC) Bruker y esparciendo la muestra en una capa fina con ayuda del portaobjetos. Se centrifugó la muestra a 30 revoluciones por minuto (para mejorar las estadísticas de conteo) y se irradió con rayos X generados con un tubo de enfoque largo y fino de cobre operado a 40kV y 40mA con una longitud de onda de 1,5418 angstroms. Se hizo pasar la fuente de rayos X colimados a través de una ranura de divergencia variable automática fijada en V20 y la radiación reflejada se dirigió a través de una ranura antidispersión de 5,89mm y una ranura detectora de 9,55mm. Se expuso la muestra durante 0,03 segundos por incremento 0,00570° 2-theta (modo de exploración continua) en un intervalo de 2 grados a 40 grados 2-theta en modo theta-theta. El tiempo de ejecución fue de 3 minutos y 36 segundos. El instrumento fue equipado con un detector sensible a las posiciones (Lynxeye). El control y la captura de datos se realizó con una Dell Optiplex 686 NT 4,0 Workstation que operaba con software Diffrac+. Los expertos en la técnica de la difracción de rayos X en polvo entenderán que la intensidad relativa de los picos puede verse afectada, por ejemplo, por granos mayores a 30 micrones y relaciones aspectuales no unitarias que pueden afectar el análisis de las muestras. El experto en la técnica también entenderá que la posición de los reflejos también puede verse afectada por la altura precisa a la cual la muestra reposa en el difractómetro y la calibración cero de este. La planaridad superficial de la muestra también puede producir un leve efecto. Por consiguiente, no deberían tomarse los datos del patrón de difracción presentados como valores absolutos;

(x) Se realizó la calorimetría diferencial de barrido utilizando un instrumento Q1000 DSC de TA Instruments. Típicamente, se calentaron menos de 5mg del material contenido en un molde de aluminio estándar equipado con una tapa en un intervalo de temperatura de 25°C a 300°C a una tasa de calentamiento constante de 10°C por

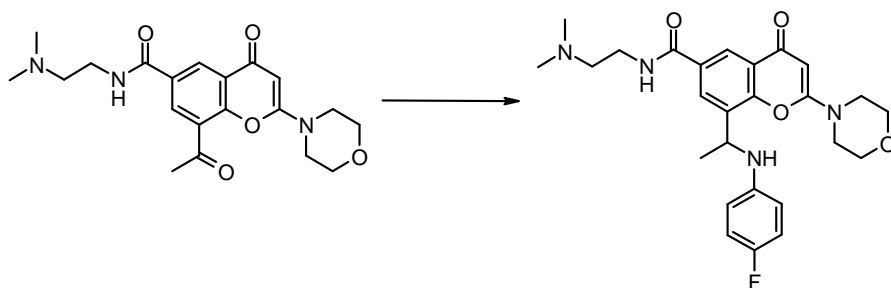
minuto. Se utilizó una purga de gas con nitrógeno a una tasa de flujo de 50 mL por minuto; y

(xi) se utilizaron las siguientes abreviaturas:

	ac.	acuoso
	CDCl ₃	deuterocloroformo
5	CHCl ₃	cloroformo
	DCM	diclorometano
	DEA	dietilamina
	DIPEA	N-etil-N-isopropilpropan-2-amina
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
10	DMSO	dimetilsulfóxido
	DSC	calorimetría diferencial de barrido
	DTAD	diazen-1,2-dicarboxilato de (E)-di- <i>tert</i> -butilo
	EDCI	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	Éter	dietiléter
15	%ee	exceso enantiomérico porcentual
	HOPO	n-óxido de 2-hidroxi-piridina
	IPA	alcohol isopropílico
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
20	MTBE	éter metil <i>tert</i> -butílico
	NMP	1-metil-2-pirrolidona
	sat.	saturado
	sol.	solución
	THF	tetrahidrofuran
25	TEA	triethylamina
	TBTU	tetrafluoroborato de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio
	TSTU	tetrafluoroborato de 2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio

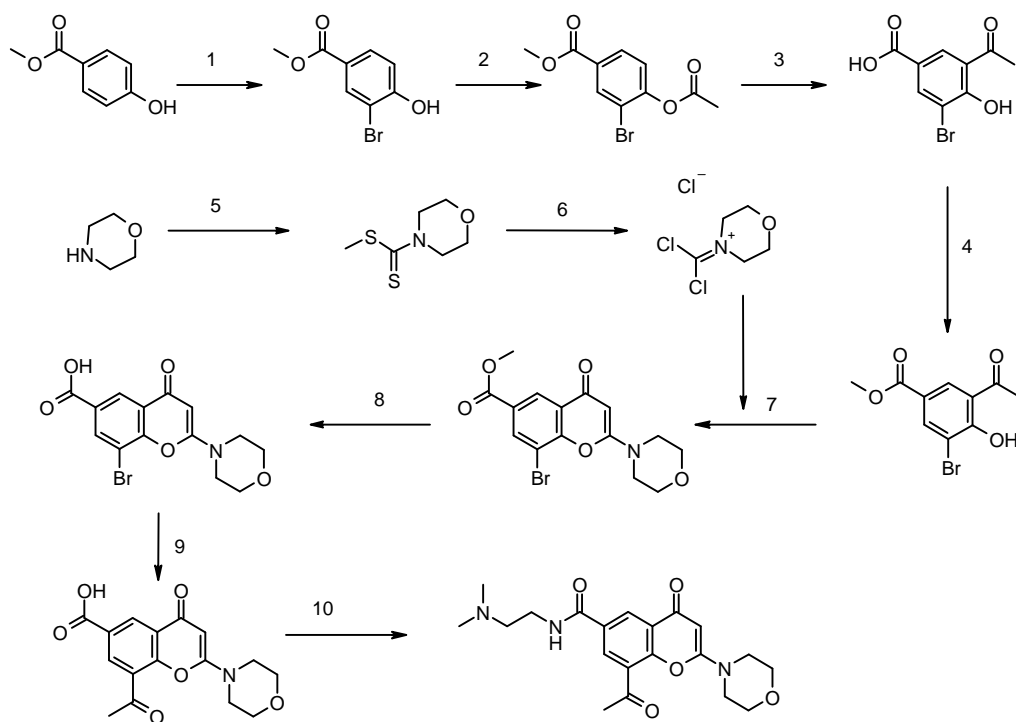
Ejemplo 1.00

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



Se agregó cloruro de titanio(IV) (0,129 mL, 0,13 mmol) a una suspensión 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) y trietilamina (0,108 mL, 0,77 mmol) en DCM (2 mL) bajo nitrógeno a 10°C. La solución resultante se agitó a 23°C durante 2 días. Se agregó una solución saturada de carbonato de sodio y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar la imina bruta. La imina se diluyó con DCM y MeOH y se agregaron ácido acético (0,030 mL, 0,52 mmol) y cianotrihidroborato de sodio (32,4 mg, 0,52 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó una solución de carbonato de sodio y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 5% en DCM seguido de amoníaco metanólico al 5% (7 N) en DCM. El solvente se evaporó a sequedad y se realizó una segunda purificación en una HPLC preparativa utilizando una columna Waters X-Terra de fase inversa (C-18, sílice de 5 micrones, diámetro de 19 mm, 100 mm de largo, tasa de flujo de 40 mL / minuto) y mezclas polares decrecientes de agua (que contenían un 0,2% de carbonato de amonio) y acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar un sólido blanco que se trituró en MTBE y se secó al vacío para proporcionar N-(2-(dimetilamino)etil)-8-(1-(4-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (73,0 mg, 58,6 %). Espectro de masa: $M+H^+$ 483. Espectro 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, 1H), 5,56 (s, 1H), 6,40 (dd, 2H), 6,81 (dd, 2H), 6,91 (bs, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,34 (d, 1H).

La 8-acetil-N-(2-(dimetilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida que se usa como material de partida se preparó como se indica a continuación:



Etapas 1

A una suspensión agitada de 4-hidroxibenzoato de metilo (180 g, 1183 mmol) en DCM (3 L) se agregó por goteo

bromo (64 mL, 1242 mmol) bajo nitrógeno y a 0°C y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 36 hrs. Se agregó una solución de tiosulfato de sodio (500 mL de a 10% solución) mientras se mantenía la temperatura en el entorno de los 15°C seguido por la adición de MeOH (250 mL). La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró a sequedad para proporcionar 3-bromo-4-hidroxibenzoato de metilo (290 g) como un sólido blanco. Espectro de masa: [M-H]⁺ 229.

Etapas 2

A una suspensión agitada de 3-bromo-4-hidroxibenzoato de metilo (270 g, 1168 mmol) en DCM (1,5 L) se agregó piridina (150 mL). Se agregó por goteo cloruro de acetilo (87 mL, 1227 mmol) a temperatura ambiente y bajo nitrógeno. La mezcla se dejó en agitación durante 2 hrs a temperatura ambiente. Se agregó agua (1 L) seguido de HCl 2N hasta pH 1. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad para proporcionar 4-acetoxi-3-bromobenzoato de metilo (300 g, 94 %) como un polvo blanco. Espectro NMR: (DMSO-d₆) 2,34 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 7,47 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,20 (d, 1H).

Etapas 3

A 4-acetoxi-3-bromobenzoato de metilo (150 g, 549,3 mmol) se agregó tricloruro de aluminio (220 g, 1647,9 mmol) y la mezcla se calentó a 140°C en ausencia del solvente durante 3h. Después de enfriarse a temperatura ambiente el sólido se trituró y se agregó cuidadosamente a agua (1,5 L), agitándose. Se agregó HCl (250mL, 12N) y la agitación se mantuvo durante 30 mins. El sólido que se obtuvo se recogió por filtración, se lavó con agua (2 x 2L) y se secó durante la noche para proporcionar ácido 3-acetil-5-bromo-4-hidroxibenzoico (120 g, 84 %) como un polvo amarillo. Espectro de masa: [M-H]⁺ 258.

Etapas 4

A una suspensión agitada de ácido 3-acetil-5-bromo-4-hidroxibenzoico (240 g, 926 mmol) en MeOH (2 L) se agregó por goteo dicloruro sulfuroso (68 mL, 926,5 mmol) bajo nitrógeno y la mezcla se calentó a 80°C durante 3h. La mezcla de reacción concentrada se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró para proporcionar un compuesto bruto, que se purificó sobre sílice, eluyendo con un 70% de DCM en éter de petróleo. Los solventes se evaporaron a sequedad para proporcionar 3-acetil-5-bromo-4-hidroxibenzoato de metilo (108 g, 42,7 %) como un polvo blanco. Espectro de masa: [M-H]⁺ 229.

Etapas 5

A una solución agitada de morfolina (201 mL, 2295 mmol) en agua (2 L) se agregó disulfuro de carbono (0,138 L, 2295,67 mmol) bajo nitrógeno. Se agregó por goteo hidróxido de sodio (96 g, 2410 mmol en solución en 1 L de agua). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1h y se enfrió a 5°C con un baño de hielo y se agregó por goteo sulfato de dimetilo (217 mL, 2295 mmol). La mezcla se agitó 1 hr a temperatura ambiente, el sólido que se obtuvo se recogió por filtración, se lavó con agua (2 x 1L) y se secó al vacío sobre pentóxido de fósforo a 50°C para proporcionar morfolina-4-carboditioato de metilo (360 g, 88 %). Espectro NMR: (CDCl₃): 2,68 (s, 3H), 3,71-3,84 (m, 4H), 4,02 (bs, 2H), 4,30 (bs, 2H).

Etapas 6

Se insufló gas de cloro (455 g, 6417 mmol) a través de una solución de morfolina-4-carboditioato de metilo (170 g, 959 mmol) en DCM (1,5 L) durante un periodo de 2 hrs, mientras se mantenía la temperatura en el entorno de los 10-15°C. Una vez que la adición de cloro se completó, la agitación se mantuvo durante 1,5 hr adicionales mientras ocurrió precipitación. Se pasó nitrógeno a través de la mezcla durante 30min. El sólido se recogió por filtración bajo nitrógeno, se lavó con DCM y se almacenó bajo nitrógeno en la heladera. De esta manera se obtuvo cloruro de 4-(diclorometileno)morfolin-4-io (180 g, 92 %) como un sólido higroscópico blanco.

Etapas 7

A una solución agitada de 3-acetil-5-bromo-4-hidroxibenzoato de metilo (106 g, 388 mmol) en tolueno (1L) se agregó por goteo (dietiloxonio)trifluoroborato (0,201 L, 1630 mmol), bajo nitrógeno. La solución resultante se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente, se agregó cloruro de 4-(diclorometileno)morfolin-4-io (143 g, 698 mmol) y se calentó la mezcla a 90°C durante 12h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se agregó dietil éter (1,5 L) y el sólido se recogió por filtración. Este sólido se suspendió en MeOH (1L) y la mezcla se calentó a 50°C durante 2h.

Después de enfriarse a temperatura ambiente, el sólido se recogió por filtración, se solubilizó en DCM (1 L) y se lavó

con agua y una solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad para proporcionar 8-bromo-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (68,0 g, 47,6 %) como un sólido blancuzco. Espectro de masa: $M+H^+$ 368. Este intermediario también puede prepararse mediante una ruta alternativa (ver a continuación).

5 **Etapas 8**

Se agregó hidróxido de sodio (4,35 mL, 8,69 mmol) a una suspensión agitada de 8-bromo-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (1,6 g, 4,35 mmol) disuelto en MeOH (30 mL). La suspensión resultante se agitó a 23°C durante 16 hrs. La mezcla se diluyó con agua y el pH se ajustó a 3 con HCl 2N. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó sobre pentóxido de fósforo durante la noche para proporcionar ácido 8-bromo-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (1,30 g, 84 %) como un sólido beige. Espectro de masa: $M+H^+$ 356.

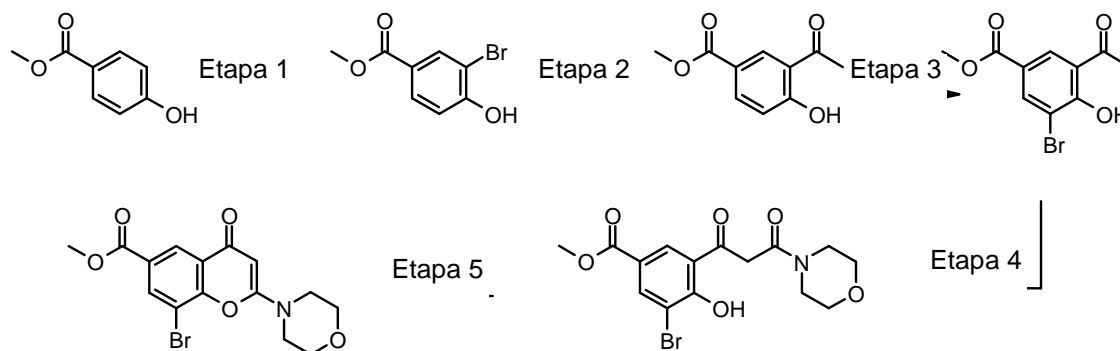
15 **Etapas 9**

Se agregó cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (12,78 mg, 0,02 mmol) a una mezcla agitada de ácido 8-bromo-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (215 mg, 0,61 mmol) y tributil(1-etoxivinil)stannano (0,226 mL, 0,67 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y la mezcla se purgó con nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100°C durante 3 hrs. Se agregó HCl 2N (0,5 mL), la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 25 minutos, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El producto se diluyó con dietil éter y pentano para proporcionar un sólido, que se recogió por filtración y se lavó con éter/pentano para proporcionar ácido 8-acetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (200 mg, 104 %) como un sólido beige. Espectro de masa: $M+H^+$ 318.

20 **Etapas 10**

A una suspensión de ácido 8-acetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (470 mg, 1,48 mmol) en DCM (10 mL) a temperatura ambiente, se agregaron DIPEA (0,284 mL, 1,63 mmol) y TSTU (491 mg, 1,63 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos, se agregó N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina (0,171 mL, 1,56 mmol) y la agitación se mantuvo durante una hora adicional. La mezcla se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 5 a 10% de metanol en DCM y con 10% de amoníaco metanólico (7 N) en DCM. El solvente se evaporó a sequedad para proporcionar 8-acetil-N-(2-(dimetilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (352 mg, 61,3 %) como un sólido beige. Espectro de masa: $M+H^+$ 388.

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



30 **Etapas 1**

Se agregó por goteo dibromo (0,185 L, 3614,92 mmol) a una suspensión agitada de 4-hidroxibenzoato de metilo (500 g, 3286 mmol) en DCM (4 L) a 0°C bajo N₂. La mezcla se dejó en agitación durante 24 hrs a temperatura ambiente bajo N₂ (se necesita captar HBr). Se agregó una solución de metabisulfito de sodio (62,5 g, 329 mmol) en 2L de agua mientras se mantenía la temperatura en el entorno de los 15°C, seguido de 500 mL de MeOH. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró a sequedad para proporcionar 3-bromo-4-hidroxibenzoato de metilo (710 g, 94%) como un sólido blanco. Espectro NMR (CDCl₃): 3,89 (s, 3H), 5,95 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,19 (d, 1H).

35 **Etapas 2**

A una solución desgasificada de 3-bromo-4-hidroxibenzoato de metilo (350 g, 1514,87 mmol) en etanol (3 L) se agregaron 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) y diacetoxipaladio (8,50 g, 37,9 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a 70°C durante la noche. La reacción se enfrió, se filtró y se concentró el filtrado. El sólido resultante se solubilizó con DCM (2L) y se agregó HCl 4N (1,14 L, 4544 mmol) bajo agitación. La agitación se mantuvo durante 2hrs, la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró para proporcionar un sólido que se agitó en dietil éter (5 L) durante 2hrs. El sólido se filtró y se concentró el filtrado a sequedad para proporcionar 3-acetil-4-hidroxibenzoato de metilo (240 g, 82%) como un polvo beige. Espectro de masa: [M-H]⁻ 193.

Etapa 3

A una solución agitada de 3-acetil-4-hidroxibenzoato de metilo (240 g, 1236 mmol) en DCM (2 L) se agregó piridina (0,400 L, 4944 mmol) seguido de la adición por goteo de dibromo (0,070 L, 1360 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs, se enfrió a 5°C y se agregó por goteo HCl 4N (0,927 L, 3708 mmol). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró para proporcionar un sólido marrón que se agitó en éter/éter de petróleo (1:1, 1L) durante 1hr. El sólido se recogió por filtración y se secó para proporcionar 3-acetil-5-bromo-4-hidroxibenzoato de metilo (270 g, 80%) como un polvo beige.

Etapa 4

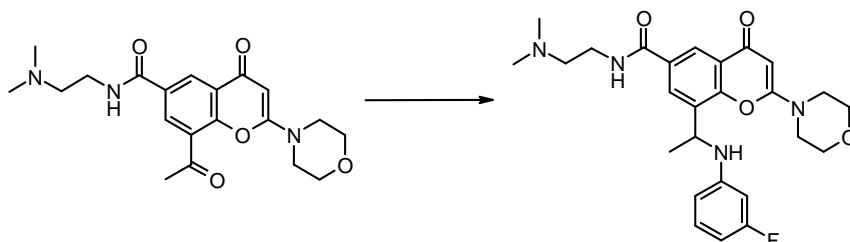
A una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,41 L, 1406 mmol) a -65°C bajo nitrógeno se agregó por goteo 3-acetil-5-bromo-4-hidroxibenzoato de metilo (120 g, 439 mmol) en THF (1,2 L). La solución se dejó calentar a 0°C y se mantuvo a esa temperatura durante 1 hr. La solución se volvió a enfriar a -65°C y se agregó cloruro de morfolina-4-carbonilo (0,055 L, 483 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs y se enfrió a -30°C, se agregaron DCM (1,5 L) y agua (1 L) seguido de la adición por goteo de HCl 6N (500 mL) y HCl 2N (300 mL) hasta un pH 7. La solución acuosa se extrajo con DCM (3X). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El producto en bruto se trituro en MTBE para obtener 3-bromo-4-hidroxi-5-(3-morfolino-3-oxopropanoil)benzoato de metilo (153 g, 90%) como un sólido beige. Espectro de masa: M+H⁺ 388.

Etapa 5

Se agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (0,755 L, 4487 mmol) a una solución agitada de 3-bromo-4-hidroxi-5-(3-morfolino-3-oxopropanoil)benzoato de metilo (433 g, 1122 mmol, material reunido de varias partidas) disuelto en 1,2-dicloroetano (1 L) a temperatura ambiente bajo nitrógeno (exotermia). La solución resultante se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla se evaporó parcialmente y el residuo se diluyó con MeOH (1,6 L) a 0°C (exotermia) y se agitó durante 1 hr a temperatura ambiente. El solvente se evaporó nuevamente y el residuo se diluyó en DCM, se desactivó con una solución saturada acuosa de carbonato de sodio y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se trituro bajo MTBE (2x), acetato de etilo (1x) y MTBE (1x). El sólido se secó para proporcionar 8-bromo-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (208 g, 50%) como un sólido beige. Espectro de masa: M+H⁺ 370.

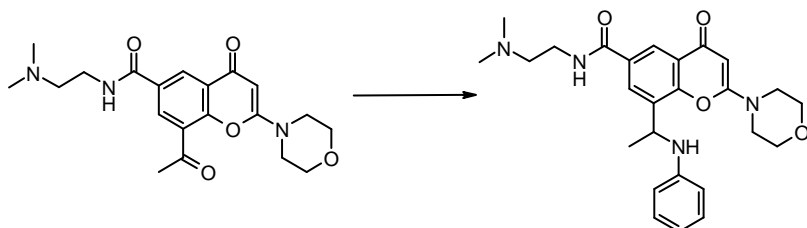
Ejemplo 1.01

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

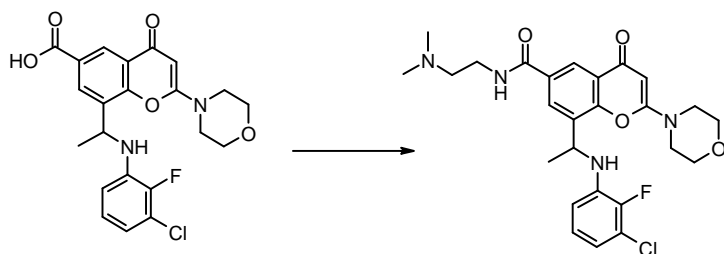


N-(2-(dimetilamino)etil)-8-(1-(3-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida se preparó utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1.00 (28,0 mg, 18,7 %). Espectro de masa: M+H⁺ 483. Espectro NMR: (CDCl₃) 1,62 (d, 3H), 2,27 (s, 6H), 2,52 (t, 2H), 3,44-3,58 (m, 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).

Ejemplo 1.02

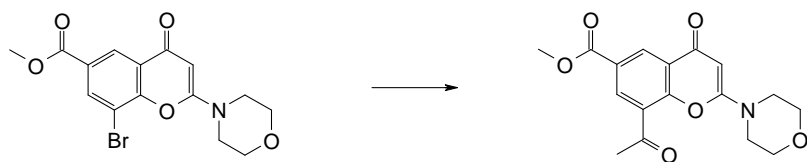
N-(2-(dimetilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(fenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida

- 5 N-(2-(dimetilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(fenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida se preparó utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1.00 (36,0 mg, 25 %). Espectro de masa: $M+H^+$ 465. Espectro 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).

Ejemplo 2.00**8-(1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida**

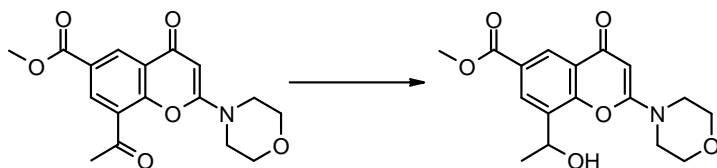
- 10 Se agregó tetrafluoroborato de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (73,3 mg, 0,23 mmol) a una solución agitada de ácido 8-(1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (85 mg, 0,19 mmol), 4-metilmorfolina (0,052 mL, 0,48 mmol) y N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina (0,025 mL, 0,23 mmol) disuelto en NMP (1,2 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 2 hrs. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa utilizando una columna Waters SunFire de fase inversa (C-18, sílice de 5 micrones, diámetro de 19 mm, 100 mm de largo, tasa de flujo de 40 mL / minuto) y mezclas polares decrecientes de agua (que contenían 0,2% de carbonato de amonio) y acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron, se trituraron con dietil éter y se secaron para proporcionar 8-(1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (59,2 mg, 60,2 %) como un sólido blanco. Espectro de masa: $M+H^+$ 517. Espectro NMR: ($DMSO-d_6$) 1,57 (d, 3H), 2,15 (s, 6H), 2,37 (t, 2H), 3,26-3,34 (m parcialmente oculto 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, 1H), 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).
- 15
- 20

El ácido 8-(1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico, utilizado como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

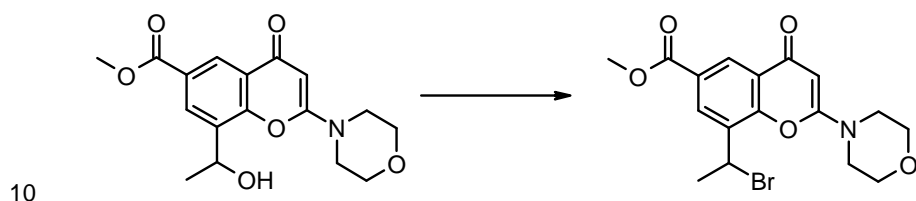


- 25 A una suspensión agitada de 8-bromo-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (40 g, 108 mmol, como se describe en el ejemplo 1.00) en dioxano (300 mL) se agregó triButil(1-etoxivinil)stannano (38,5 mL, 114 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (3,05 g, 4,35 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno y se calentó a 90°C durante la noche. Se agregaron más triButil(1-etoxivinil)stannano (20 mL) y cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (1,5 g) y la mezcla de reacción calentó durante 3 hrs adicionales. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se agregó HCl 2N (81 mL, 163 mmol) y la suspensión oscura se calentó a 45°C durante 30 min. Se evaporó el dioxano al vacío, el residuo se disolvió en DCM y se agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio hasta pH 4. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró para proporcionar un compuesto bruto que se trituró en dietiléter, se filtró y se secó para proporcionar 8-acetil-2-morfolino-4-oxo-4H-
- 30

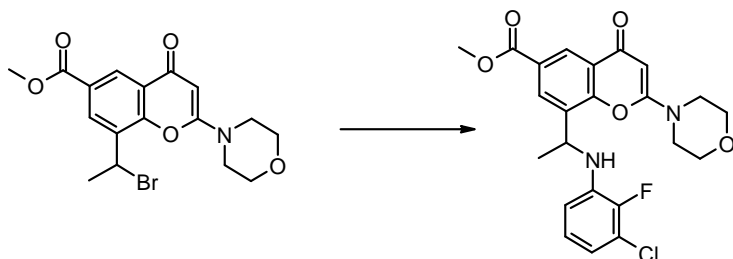
cromeno-6-carboxilato de metilo (25,0 g, 69,5 %) como un sólido blancuzco. Espectro de masa: $M+H^+$ 332.



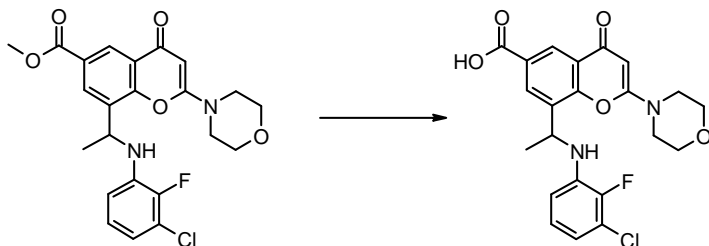
5 Se agregó tetrahidroborato de sodio (82 mg, 2,16 mmol) a una solución de 8-acetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (650 mg, 1,96 mmol) en metanol (20 mL) y DCM (10 mL) a -10°C . Después de 15 min de agitación a -10°C , la mezcla de reacción se inactivó con agua (25 mL). Los extractos volátiles se eliminaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se trituró con dietiléter y el sólido recogió por filtración para proporcionar 8-(1-hidroxietil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (500 mg, 76 %) como un sólido marrón, que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional. Espectro de masa: $M+H^+$ 334.



15 Se agregó tribromofosfina (1,65 mL, 1,65 mmol) a una suspensión agitada de 8-(1-bromoetil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (500 mg, 1,50 mmol) en DCM (10 mL) en un baño de hielo bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 hrs. La reacción no se completó y se agregó tribromofosfina adicional (0,300 mL, 0,30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 hrs adicionales. El solvente se evaporó, el residuo se suspendió en agua y hielo y una solución de carbonato de sodio se agregó cuidadosamente hasta pH 6. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y con dietiléter y se secó para proporcionar 8-(1-bromoetil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (470 mg, 79 %) como un sólido beige oscuro. Espectro de masa: $M+H^+$ 398.



20 Se agregó 3-cloro-2-fluoroanilina (0,239 mL, 2,17 mmol) a una suspensión agitada de 8-(1-bromoetil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (215 mg, 0,54 mmol) disuelto en DCM (3 mL) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó durante 16 hrs y la temperatura se incrementó a 50°C durante 16 hrs. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con metanol 5% en DCM. El solvente se evaporó a sequedad para proporcionar 8-(1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (206 mg, 82 %) como un sólido blanco. Espectro de masa: $M+H^+$ 461.

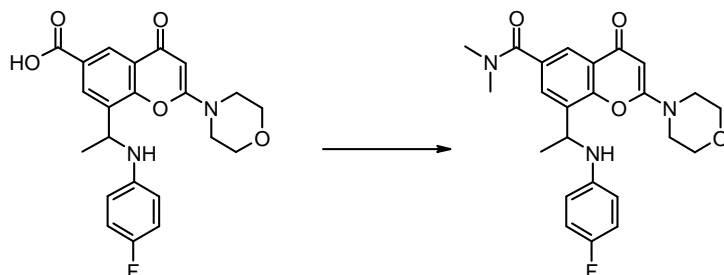


Se agregó hidróxido de sodio (0,217 mL, 0,43 mmol) a una solución agitada de 8-(1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (200 mg, 0,43 mmol) disuelto en MeOH (2 mL). La solución

resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs. Se agregó THF y la solución resultante se agitó a 50°C durante 8 hrs. El pH se ajustó a 3 con HCl 2N, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se diluyó con H₂O. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar ácido 8-(1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (171 mg, 88 %) como un sólido blanco. Espectro de masa: M+H⁺ 447.

Ejemplo 2.01

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



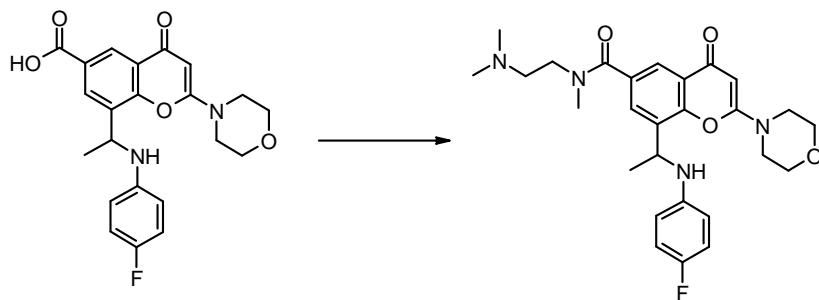
Se hizo reaccionar ácido 8-(1-(4-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (82 mg, 0,20 mmol) con dimetilamina (0,119 mL, 0,24 mmol) utilizando un procedimiento similar al que se describe en el ejemplo 2.00 para proporcionar 8-(1-(4-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (53 mg, 60,7 %) como un sólido blanco. Espectro de masa: M+H⁺ 440.

Espectro 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, 1H), 5,60 (s, 1H), 6,27 (d, 1H), 6,46 (dd, 2H), 6,84 (dd, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,77 (d, 1H).

El ácido 8-(1-(4-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico, utilizado como material de partida, se preparó utilizando un procedimiento similar al que se describe en el ejemplo 2.00. Espectro de masa: M+H⁺ 413.

Ejemplo 2.02

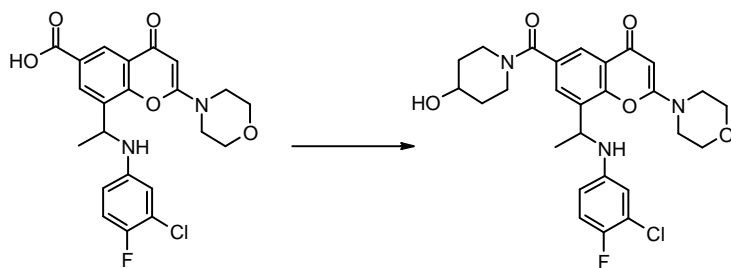
N-(2-(dimetilamino)etil)-8-(1-(4-fluorofenilamino)etil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



Se hizo reaccionar ácido 8-(1-(4-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (80 mg, 0,19 mmol) con N1,N1,N2-trimetiletano-1,2-diamina (0,030 mL, 0,23 mmol) utilizando un procedimiento similar al que se describe en el ejemplo 2.00 para proporcionar N-(2-(dimetilamino)etil)-8-(1-(4-fluorofenilamino)etil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (15,0 mg, 15,6 %) como un sólido blanco. Espectro de masa: M+H⁺ 497. Espectro 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, 1H), 6,46 (dd, 2H), 6,84 (dd, 2H), 6,54 (d, 1H), 6,73 (d, 1H).

Ejemplo 2.03

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

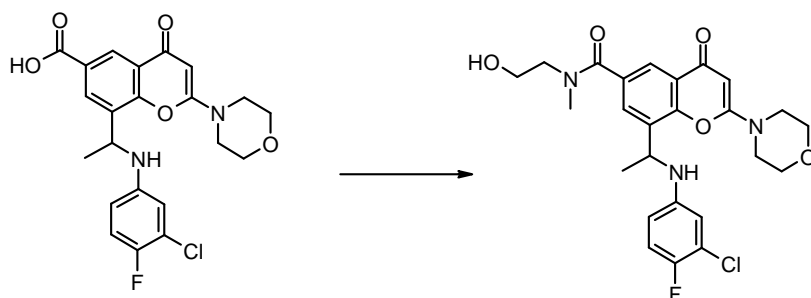


Se hizo reaccionar ácido 8-(1-(3-cloro-4-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (125 mg, 0,28 mmol) con piperidin-4-ol (34,0 mg, 0,34 mmol) utilizando un procedimiento similar al que se describe en el ejemplo 2.00 para proporcionar 8-(1-(3-cloro-4-fluorofenilamino)etil)-6-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona (110 mg, 74,2 %) como un sólido blanco. Espectro de masa: $M+H^+$ 530. Espectro NMR: (DMSO_d₆) 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).

El ácido 8-(1-(3-cloro-4-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico, utilizado como material de partida, se preparó utilizando un procedimiento similar al que se describe en el ejemplo 2.00. Espectro de masa: $M+H^+$ 447.

Ejemplo 2.04

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

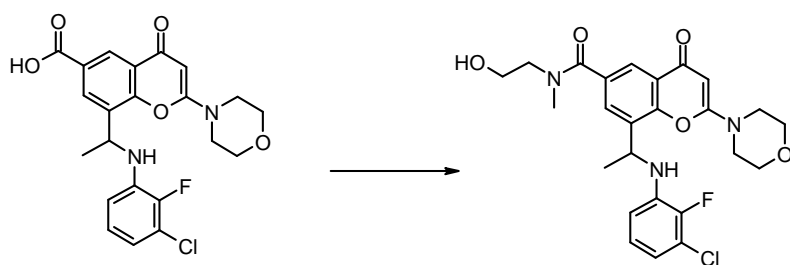


Se hizo reaccionar ácido 8-(1-(3-cloro-4-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (78 mg, 0,17 mmol) con 2-(metilamino)etanol (0,017 mL, 0,21 mmol) utilizando un procedimiento similar al que se describe en el ejemplo 2.00 para proporcionar 8-(1-(3-cloro-4-fluorofenilamino)etil)-N-(2-hidroxietil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (60,0 mg, 68,2 %) como un sólido blanco. Espectro de masa: $M+H^+$ 504. Espectro NMR: (DMSO_d₆) a 323 °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, 1H), 6,61 (dd, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,80 (d, 1H).

El ácido 8-(1-(3-cloro-4-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico, utilizado como material de partida, se preparó utilizando un procedimiento similar al que se describe en el ejemplo 2.0. Espectro de masa: $M+H^+$ 447.

Ejemplo 2.05

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

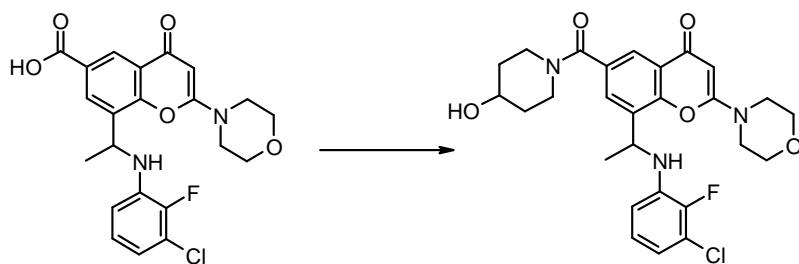


Se hizo reaccionar ácido 8-(1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (130 mg, 0,29 mmol) con 2-(metilamino)etanol (0,028 mL, 0,35 mmol) utilizando un procedimiento similar al que se describe en el ejemplo 2.00 para proporcionar 8-(1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (65,0 mg, 44,3 %) como un sólido blanco. Espectro de masa: $M+H^+$ 504. Espectro NMR: (DMSO_d₆) 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, 1H), 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).

El ácido 8-(1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico, utilizado como material de partida, se preparó utilizando un procedimiento similar al que se describe en el ejemplo 2.00. Espectro de masa: $M+H^+$ 447.

Ejemplo 2.06

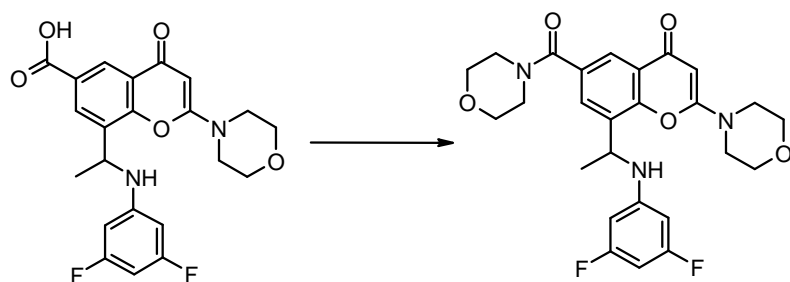
8-(1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-6-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona



Se hizo reaccionar ácido 8-(1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (130 mg, 0,29 mmol) con piperidin-4-ol (35,3 mg, 0,35 mmol) utilizando un procedimiento similar al que se describe en el ejemplo 2.00 para proporcionar 8-(1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-6-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona (101 mg, 65,5 %) como un sólido blanco. Espectro de masa: $M+H^+$ 530. Espectro NMR: (DMSO_d₆) a 323 °K: 1,24 (bs, 2H), 1,62 (d, 3H), 1,63 (bs, 2H), 2,99 (bs, 2H), 3,19 (bs parcialmente oculta 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, 1H), 6,64 (ddd, 1H), 6,82 (ddd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,77 (d, 1H).

Ejemplo 2.07

8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona



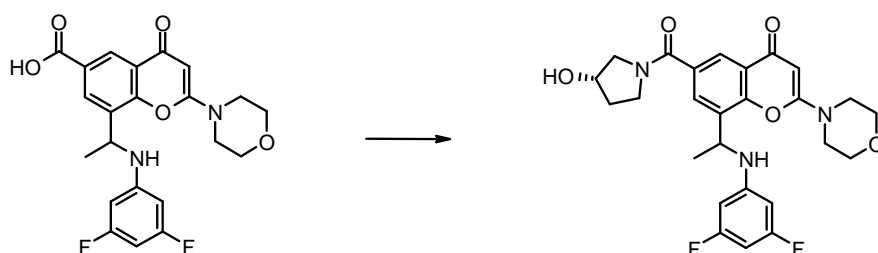
Se agregó TSTU (84 mg, 0,28 mmol) a ácido 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (100 mg, 0,14 mmol) a 25 °C y DIPEA (0,049 mL, 0,28 mmol) disuelta en DCM (1 mL). La solución resultante se agitó a 25°C durante 2 hrs. Se agregó morfolina (0,037 mL, 0,42 mmol). La solución resultante se agitó

a 25°C durante 30 minutos y se concentró. El producto un bruto se diluyó con 1 mL de DMA y se purificó mediante HPLC preparativa utilizando una columna Waters X-Bridge de fase inversa (C-18, sílice de 5 micrones, diámetro de 19 mm, 100 mm de largo, tasa de flujo de 40 mL/minuto) y mezclas polares decrecientes de agua (que contenían un 0,2% de carbonato de amonio) y acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad, se trituraron en dietil éter y recogieron por filtración para proporcionar 8-(1-(3,5-difluorofenilamino) etil)-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona (63,0 mg, 90 %) como un sólido amarillo. Espectro de masa: $M+H^+$ 500. Espectro NMR: ($DMSO-d_6$) 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).

- El ácido 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico, utilizado como material de partida, se preparó utilizando un procedimiento similar al que se describe en el ejemplo 2.00.

Ejemplo 2.08

8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-6-((S)-3-hidroxipirrolidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona (enantiómero 2)



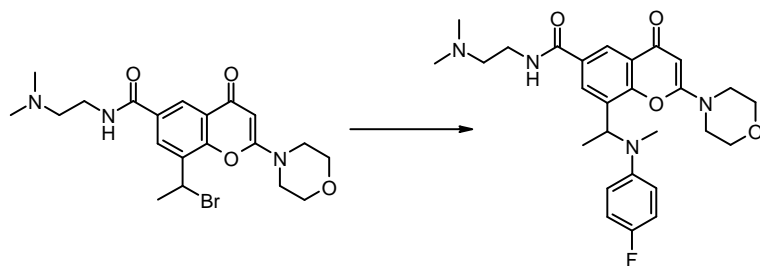
enantiómero 2

enantiómero 2

Se agregó en una porción EDCI (102 mg, 0,53 mmol) a ácido 8-(1-(3,5-difluorofenilamino) etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (200 mg, 0,35 mmol, enantiómero 2 ($[\alpha]_{20}^D$ -102°, que se describe como un material de partida en el ejemplo 7.0a), (S)-pirrolidin-3-ol (0,043 mL, 0,53 mmol) y HOPO (47,1 mg, 0,42 mmol) disueltos en DCM (2 mL) en un recipiente con tapa rosca. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y a 50°C durante 30 min. Se agregó más EDCI (~50 mg) para completar la reacción. La solución se lavó con una solución 10% ac. de ácido cítrico, agua, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40g) eluyendo con un 0 a 10% de MeOH en DCM. El solvente se evaporó a sequedad para proporcionar 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-6-((S)-3-hidroxipirrolidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona (95 %) como una espuma blancuzca. Espectro de masa: $M+H^+$ 500. Espectro NMR: ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo 3.00

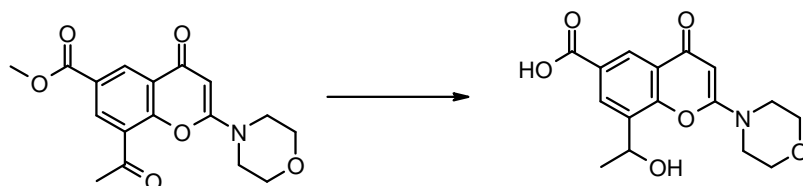
N-(2-(dimetilamino)etil)-8-(1-((4-fluorofenil)(metil)amino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



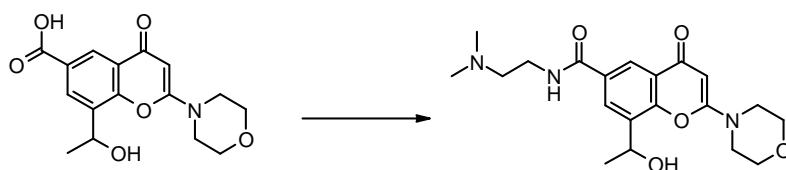
Una solución de hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (85 mg, 0,16 mmol) y 4-fluoro-N-metilaniolina (0,077 mL, 0,64 mmol) en NMP (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y a 45°C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura

ambiente y se purificó mediante HPLC preparativa utilizando una columna Waters X-Bridge de fase inversa (C-18, sílice de 5 micrones, diámetro de 19 mm, 100 mm de largo, tasa de flujo de 40 mL / minuto) y mezclas polares decrecientes de agua (que contenían 0,2% de carbonato de amonio) y acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad. El residuo se trituró en dietil éter, se recogió por filtración y se secó para proporcionar N-(2-(dimetilamino)etil)-8-(1-((4-fluorofenil)(metil)amino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (42,0 mg, 53,1 %) como un sólido blanco. Espectro de masa: $M+H^+$ 497. Espectro NMR: ($CDCl_3$) 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).

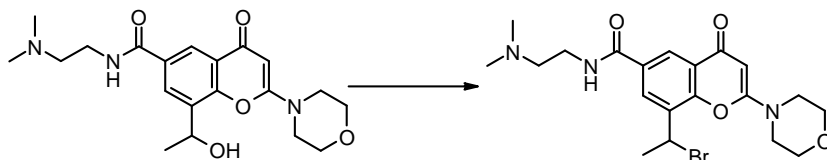
El hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, utilizado como material de partida, se preparó como se indica a continuación:



A una suspensión de 8-acetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (193 mg, 0,41 mmol, como se describe en el ejemplo 2.00) en metanol (2 mL) se agregó a $-15^{\circ}C$ tetrahidrobórato de sodio (15,4 mg, 0,41 mmol). La suspensión resultante se agitó a $-15^{\circ}C$ durante 20 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de NaOH 2N (0,408 mL, 0,82 mmol) y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hr. Se agregó más NaOH (0,408 mL, 0,82 mmol) y se continuó agitando durante otros 15 min. Se agregó HCl (0,917 mL, 1,83 mmol) para ajustar el pH a 2-3. El precipitado resultante se diluyó con aproximadamente 1 mL de agua, se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo, dietil éter y se secó a un peso constante para proporcionar ácido 8-(1-hidroxietil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (122 mg, 94 %) como un sólido anaranjado que se utilizó sin purificación adicional. Espectro de masa: $M+H^+$ 320.

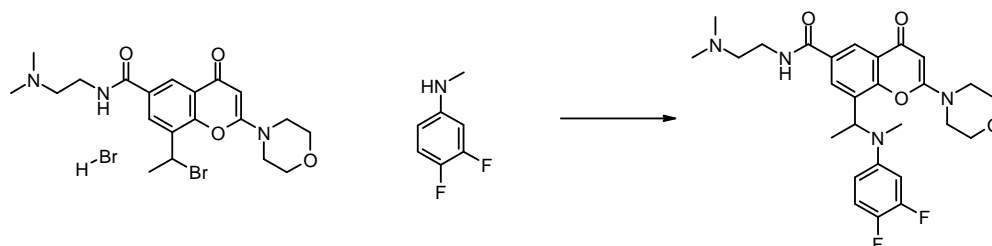


Se agregó en porciones TSTU (104 mg, 0,34 mmol) a $25^{\circ}C$ a ácido 8-(1-hidroxietil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (110 mg, 0,34 mmol) y DIPEA (0,066 mL, 0,38 mmol) suspendida en DCM (1 mL) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a $25^{\circ}C$ durante 1,5 hrs. Se agregó N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina (0,038 mL, 0,34 mmol) y la mezcla se agitó a $25^{\circ}C$ durante 30 minutos. La mezcla se vertió en una columna de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con amoníaco metanólico al 5% (7 N) en DCM. El solvente se evaporó a sequedad, el residuo se trituró en dietil éter, se recogió por filtración y se secó para proporcionar N-(2-(dimetilamino)etil)-8-(1-hidroxietil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (80 mg, 0,205 mmol, 59,6 %) como un sólido blancuzco. Espectro de masa: $M+H^+$ 390.

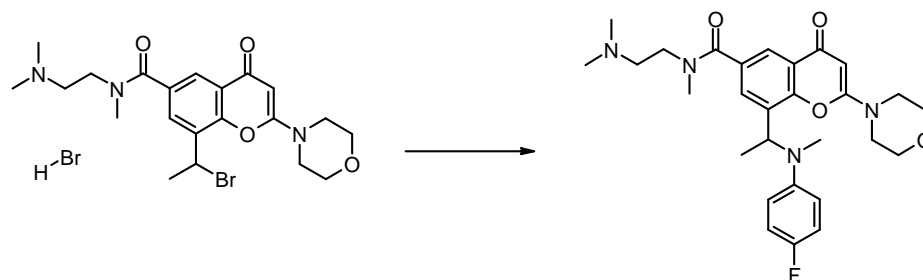


A una solución de tribromofosfina 1M en DCM (0,154 mL, 0,15 mmol) a $25^{\circ}C$, se agregó por goteo N-(2-(dimetilamino)etil)-8-(1-hidroxietil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (60 mg, 0,15 mmol) suspendida en DCM (1 mL). Esta suspensión se agitó a $25^{\circ}C$ durante 4 días. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con dietil éter y se secó para proporcionar hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (98 mg, >100 %) como un sólido blanco, que se utilizó sin purificación adicional. Espectro de masa: $M+H^+$ 454.

Ejemplo 3.01

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

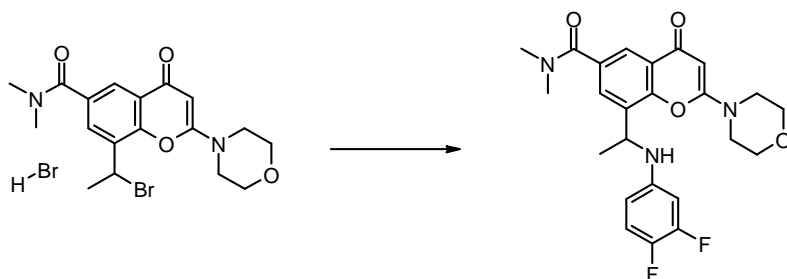
Se hizo reaccionar 3,4-difluoro-N-metilanilina (161 mg, 1,13 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (150 mg, 0,28 mmol) utilizando un procedimiento similar al que se describe en el ejemplo 3.00 para proporcionar 8-(1-((3,4-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (66,0 mg, 45,6 %). Espectro de masa: $M+H^+$ 515. Espectro NMR: ($DMSO-d_6$) 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 oculto por H_2O , 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, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,74 (t, 1H).

Ejemplo 3.02**N-(2-(dimetilamino)etil)-8-(1-((4-fluorofenil)(metil)amino)etil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida**

Se hizo reaccionar 4-fluoro-N-metilanilina (82 mg, 0,66 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (90 mg, 0,16 mmol) utilizando un procedimiento similar al que se describe en el ejemplo 3.00 para proporcionar 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 %) como un sólido blanco. Espectro de masa: $M+H^+$ 511. Espectro 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).

El hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, utilizado como material de partida, se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el material de partida en el ejemplo 3.00 salvo que se usó N1,N1,N2-trimetiletano-1,2-diamina en lugar de N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina.

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



5 Se hizo reaccionar 3,4-difluoroanilina (0,105 mL, 1,06 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (130 mg, 0,27 mmol) utilizando un procedimiento similar al que se describe en el ejemplo 3.00 para proporcionar 8-(1-(3,4-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (35,0 mg, 28,8 %) como un sólido blanco. Espectro de masa: $M+H^+$ 458. Espectro NMR: (DMSO- d_6) 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).

Una partida mayor del compuesto racémico anterior se resolvió mediante HPLC quiral preparativa utilizando las siguientes condiciones:

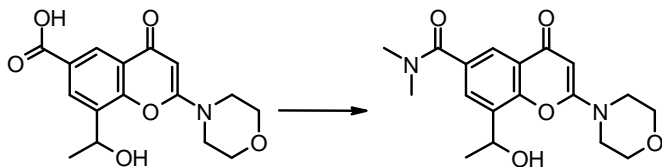
Columna	CelluCoat 250 x 50 10 μ m
Eluyente	Heptano/EtOH/TEA 50/50/0,1
Temperatura de horno	Ambiente
Flujo	118 mL/min
Longitud de onda	300 nm
Conc. de la muestra	50 mg/ml Heptano/EtOH 1/1
Cantidad de inyección	600 mg

Se separó 2,19 g de compuesto racémico utilizando las condiciones anteriores para proporcionar:

Enantiómero de primera elución 1100 mg (**Ejemplo 3.03a**) $[\alpha]_{20}^D$: +119° (99,1% ee) en MeCN

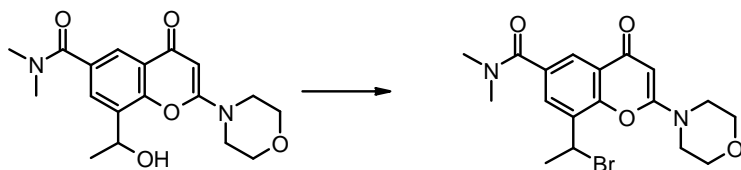
Enantiómero de segunda elución 1090 mg (**Ejemplo 3.03b**) $[\alpha]_{20}^D$: -120° (99,3% ee) en MeCN

15 El hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, utilizado como material de partida, se preparó como se indica a continuación:



20 Se agregó en porciones TSTU (108 mg, 0,36 mmol) a ácido 8-(1-hidroxi)etil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (115 mg, 0,36 mmol, como se describe en el ejemplo 3.00) y DIPEA (0,069 mL, 0,40 mmol) suspendida en DCM (1 mL) a 25°C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1,5 hrs. Se agregó dimetilamina (0,180 mL, 0,36 mmol) y la agitación se mantuvo durante 30 min adicionales. La mezcla se vertió en una columna de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con amoníaco metanólico al 5% (7 N) en diclorometano. El solvente se evaporó a sequedad. El residuo se trituró en dietil éter, se recogió por filtración y se secó para proporcionar 8-(1-hidroxi)etil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (123 mg, 0,355

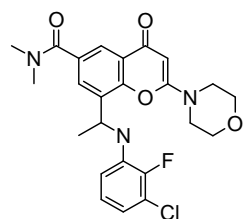
mmol, 99 %) como un sólido blancuzco. Espectro de masa: $M+H^+$ 347.



- 5 A una solución de tribromofosfina 1M en CH_2Cl_2 (0,346 mL, 0,35 mmol) a 25°C, se agregó por goteo 8-(1-hidroxietil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (120 mg, 0,35 mmol) suspendida en DCM (1 mL). La suspensión resultante se agitó a 25°C durante 4 días. La goma resultante se trituro en éter para proporcionar un precipitado que se recogió por filtración, se lavó con éter y se secó a un peso constante para proporcionar hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (140 mg, 82 %) como un sólido blanco, que se utilizó sin purificación adicional. Espectro de masa: $M+H^+$ 409.

Ejemplo 3.04

- 10 **8-(1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida**



- 15 Se hizo reaccionar 3-cloro-2-fluoroanilina (0,179 mL, 1,63 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (200 mg, 0,41 mmol, como se describe en el ejemplo 3.03) utilizando un procedimiento similar al que se describe en el ejemplo 3.00 para proporcionar 8-(1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (121 mg, 62,6 %) como un sólido blanco. Espectro de masa: $M+H^+$ 474. Espectro 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).

- 20 Una partida mayor del compuesto racémico anterior se resolvió mediante HPLC quiral preparativa utilizando las siguientes condiciones:

Columna	Chiralpak IC 21 x 250mm, 5 μ m
Eluyente	DCM/isopropanol 1:1
Temperatura de horno	Ambiente
Flujo	20 mL/min
Longitud de onda	220 nm
Conc. de la muestra	50 mg/mL en DCM/MeOH 1:1
Inyección	100 mg

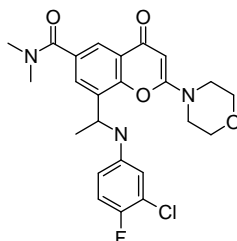
1,8 g de compuesto racémico se separó utilizando las condiciones anteriores para proporcionar:

Enantiómero de primera elución 741 mg (**Ejemplo 3.04a**) $[\alpha]_{20}^D$: +159° (>98% ee) en MeCN

Enantiómero de segunda elución 622 mg (**Ejemplo 3.04b**) $[\alpha]_{20}^{D} -159^{\circ}$ (>98% ee) en MeCN

Ejemplo 3.05

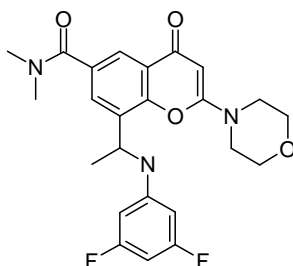
8-(1-(3-cloro-4-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



- 5 Se hizo reaccionar 3-cloro-4-fluoroanilina (238 mg, 1,63 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (200 mg, 0,41 mmol, como se describe en el ejemplo 3.03) para proporcionar 8-(1-(3-cloro-4-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (122 mg, 63,1 %) como un sólido blanco. Espectro de masa: $M+H^{+}$ 474. Espectro NMR: (DMSO_d₆) 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).
- 10

Ejemplo 3.06

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



- 15 A una suspensión de hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (3,63 g, 7,41 mmol, como se describe en el ejemplo 3.03) en DMF (35 mL) bajo nitrógeno se agregó 3,5-difluoroanilina (3,82 g, 29,62 mmol). La solución amarilla resultante se agitó a 50°C durante 5 hrs. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 1 a 7 % de metanol en DCM. El solvente se evaporó a sequedad para proporcionar 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (2,32 g, 68,5 %) como un sólido amarillo claro. Espectro de masa: $M+H^{+}$ 458. Espectro 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).
- 20

Este compuesto racémico se resolvió mediante HPLC quiral preparativa utilizando las siguientes condiciones:

Instrumento	Gilson Prep (cabezas de 200 mL)
Columna	Merck 50 mm 20 µm Chiralpak IC
Eluyente	MeCN/MeOH/DEA 90/10/0,2
Temperatura de horno	Ambiente
Flujo	60 mL/min
Longitud de onda	254 nm

ES 2 530 943 T3

Conc. de la muestra 12 mg/mL en MeCN/MeOH/DEA 90/10/0,5

Volumen de inyección 30 mL

Tiempo de ejecución 50 min

Enantiómero de primera elución (temperatura ambiente: 10,8 min) 0,820 g (**Ejemplo 3.06a**) $[\alpha]_{20}^D = +121,8^\circ$ en EtOH.

Enantiómero de segunda elución (temperatura ambiente: 15,4 min) 0,923 g (**Ejemplo 3.06b**) $[\alpha]_{20}^D = -122,6^\circ$ en EtOH.

- 5 Los tiempos de retención (temperatura ambiente) son de separación HPLC analítica post quirál (1 mL/min, 20 μ m Chiralpak AD MeCN/MeOH/DEA 90/10/0,5).

El enantiómero de segunda elución (Ejemplo 3.06b) se cristalizó en etanol antes de secarse bajo condiciones ambiente para proporcionar la forma A del material. Esta forma se determinó que era cristalina mediante XRPD (ver figura A) y que tenía los siguientes picos característicos de difracción de rayos X en polvo:

Ángulo 2-Theta (2 θ)	% Intensidad
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

10

Se realizó también el análisis DSC de la forma A (figura B) y mostró un evento inicial con un inicio a 125,8°C y un pico a 129,2°C, seguido de un evento exotérmico antes de una fusión con un inicio de 223,8°C y un pico a 226,7°C.

15

La forma B del material se produjo mediante la suspensión de la forma A del material en acetonitrilo, etilacetato o metanol. Se colocó en un recipiente con una barra de agitación magnética aproximadamente 20 mg del material original con cada uno de los solventes y se agregó aproximadamente 2 ml del solvente. El recipiente se selló con una tapa y se dejó en agitación sobre una bandeja de agitación magnética. Después de 3 días, la muestra se eliminó de la bandeja, se retiró la tapa y la suspensión se dejó secar bajo condiciones ambiente antes de analizarse mediante XRPD y DSC. Se determinó que esta forma (forma B) era cristalina mediante XRPD (figura C) y se observó que era diferente a la forma A. Esta forma tenía los siguientes picos característicos de difracción de rayos X en polvo:

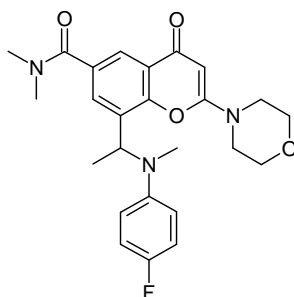
20

Ángulo 2-Theta (2θ)	% Intensidad
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
22,4	18,9

El análisis DSC (figura D) mostró que la forma B del material tenía un punto de fusión de 225,8°C (inicio).

Ejemplo 3.07

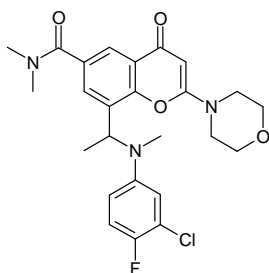
5 8-(1-((4-fluorofenil)(metil)amino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



Se hizo reaccionar 4-fluoro-N-metilanilina (204 mg, 1,63 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (200 mg, 0,41 mmol, como se describe en el ejemplo 3.03), utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3.00, para proporcionar 8-(1-((4-fluorofenil)(metil)amino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (96 mg, 51,9 %) como un sólido blanco. Espectro de masa: M+H⁺ 454. Espectro NMR: (DMSO-d₆) 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 oculto por H₂O, 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).

Ejemplo 3.08

15 8-(1-((3-cloro-4-fluorofenil)(metil)amino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



Se hizo reaccionar 3-cloro-4-fluoro-N-metilnilina (260 mg, 1,63 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (200 mg, 0,41 mmol, como se describe en el ejemplo 3.03), utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3.00, para proporcionar 8-(1-((3-cloro-4-fluorofenil) (metil)amino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (107 mg, 53,7 %) como un sólido blanco. Espectro de masa: $M+H^+$ 488. Espectro NMR: (DMSO_d₆) 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 oculto por H₂O, 2H), 3,42-3,49 (ms, 2H), 3,49-3,57 (m, 2H), 5,54 (s, 1H), 5,55 (q, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,87 (d, 1H).

Ejemplos 3.09-3.13

Para la preparación de los compuestos de los ejemplos 3.09 a 3.13 (que se muestran en la tabla I), se suspendieron la anilina apropiada (1,20 mmol) e hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (0,123 g, 0,3 mmol) en NMP (1,0 mL) y se selló en un tubo. La reacción se purgó con argón y se calentó a 75°C durante un período de 15 hrs. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa utilizando una columna Waters X-Bridge de fase inversa (C-18, sílice de 5 micrones, diámetro de 19 mm, 100 mm de largo, tasa de flujo de 40 mL / minuto) y mezclas polares decrecientes de agua (que contenían un 0,2% de carbonato de amonio y acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad.

Tabla I

Ej.	Estructura	Nombre del reactivo	Producto	Masa del producto (g)	Rendimiento (%)	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		2,3-difluoroanilina	8-(1-(2,3-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida	0,059	43,0	458

Ej.	Estructura	Nombre del reactivo	Producto	Masa del producto (g)	Rendimiento (%)	MH+
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
3.13		2,3,5-trifluoroanilina	N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida	0,049	74	476

Notas A continuación se proporcionan datos característicos adicionales de los productos.

Ejemplo 3.09:

5 Espectro 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).

Ejemplo 3.10:

Espectro 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).

Ejemplo 3.11:

10 Espectro 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).

Ejemplo 3.12:

Espectro 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).

Ejemplo 3.13:

Espectro 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).

Se preparó una partida más grande de este compuesto y se separaron los enantiómeros como se indica a continuación:

Instrumento	Kronlab
Columna	Amicon 100 mm Chiralpak IC 20 µm
Eluyente	DCM/EtOH/HOAc/TEA 50/50/0,2/0,1
Temperatura de horno	Ambiente
Flujo	350 ml/min
Longitud de onda	254 nm
Conc. de la muestra	4,0 g/100 ml en DCM/EtOH 50/50
Volumen de inyección	50 mL
Tiempo de ejecución	20 min

Se sometió a cromatografía 4,2 g del compuesto del ejemplo 3.13 en 2 inyecciones utilizando las condiciones anteriores. Cada enantiómero se disolvió en MeOH y se cargó a una columna SCX. La columna se lavó con MeOH y el producto se eluyó con amoníaco 7 M en MeOH. Los solventes se evaporaron para proporcionar un cristal que se agregó con MTBE (75 mL) durante 48 hrs hasta que se volvió un polvo blanco y sólido. Este se recogió por filtración, se lavó con MTBE y se secó al vacío a 50°C.

Enantiómero de primera elución: 2,0 g aislados $[\alpha]_{20}^D$: +50° en DCM (enantiómero 1) **Ejemplo 3.13a.**

Enantiómero de segunda elución: 1,9 g aislados $[\alpha]_{20}^D$: -50° en DCM (enantiómero 2) **Ejemplo 3.13b.**

El enantiómero de segunda elución (Ejemplo 3.13b) se cristalizó en DCM, antes de secarse bajo condiciones ambiente para proporcionar la forma A del material. Esta forma se determinó que era cristalina mediante XRPD (ver figura E) y que tenía los siguientes picos característicos de difracción de rayos X en polvo:

Angulo 2-Theta (2θ)	% Intensidad
20,0	100,0
18,0	80,2
14,0	62,0

Ángulo 2-Theta (2θ)	% Intensidad
19,4	51,8
23,2	29,7
23,8	29,4
10,8	28,4
19,1	28,2
11,2	24,4
27,8	21,8

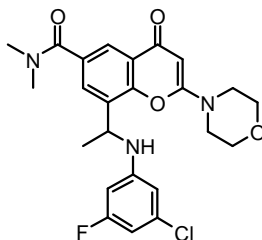
También se realizó el análisis DSC de la forma A (figura F) y mostró que este material tenía un punto de fusión de 156,0°C (inicio).

- 5 La forma B del material se produjo mediante la suspensión de la forma A del material en una mezcla de agua/metanol. Se colocó aproximadamente 20 mg del material original en un recipiente con una barra de agitación magnética y se agregaron aproximadamente 100 mL de metanol y 2 mL de agua, el recipiente se selló con una tapa y se dejó en agitación sobre una bandeja de agitación magnética. Después de 3 días, la muestra se eliminó de la bandeja, se retiró la tapa y la suspensión se dejó secar bajo condiciones ambiente antes de analizarse mediante XRPD y DSC. Esta forma (forma B) se determinó que era cristalina mediante XRPD (figura G) y se observó que era diferente a la forma A. La forma tenía los siguientes picos característicos de difracción de rayos X en polvo:
- 10

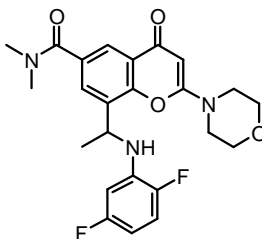
Ángulo 2-Theta (2θ)	% Intensidad
6,2	100,0
7,0	20,4
10,3	10,0
22,4	8,3
15,9	7,7
20,4	7,5
27,2	6,9
12,4	6,6
18,7	6,3
12,8	6,3

Este material tuvo un inicio de desolvatación a 98,6°C (inicio) (ver figura H) y el análisis termogravimétrico mostró que el material tenía una masa coherente con 1:1 de solvato de metanol (figura I).

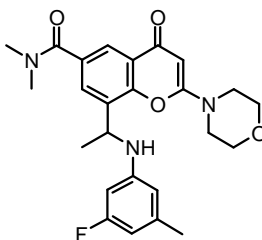
Ejemplo 3.14

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

Se hizo reaccionar 3-cloro-5-fluoroanilina (0,074 mL, 0,73 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (0,09 g, 0,18 mmol) utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3.03 para proporcionar 8-(1-(3-cloro-5-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (0,065 g, 75%) como un sólido blanco. Espectro de masa: $M+H^+$ 474. Espectro NMR ($CDCl_3$): 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).

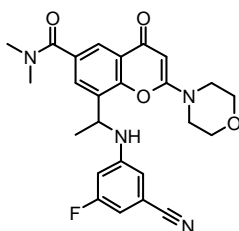
Ejemplo 3.15**8-(1-(2,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida**

Se hizo reaccionar 2,5-difluoroanilina (0,074 mL, 0,73 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (0,09 g, 0,18 mmol) utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3.03 para proporcionar 8-(1-(2,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (0,055 g, 66%) como un sólido blanco. Espectro de masa: $M+H^+$ 458. Espectro NMR ($DMSO-d_6$): 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, 1H), 5,61 (s, 1H), 6,19-1,33 (m, 2H), 6,43 (d, 1H), 7,01-7,09 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,79 (d, 1H).

Ejemplo 3.16**8-(1-(3-fluoro-5-metilfenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida**

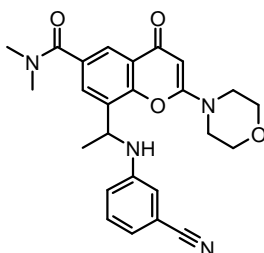
Se hizo reaccionar 3-fluoro-5-metilanilina (0,091 mL, 0,82 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (0,1 g, 0,20 mmol) utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3.03 para proporcionar 8-(1-(3-fluoro-5-metilfenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (0,053 g, 57%) como un sólido blanco. Espectro de masa: $M+H^+$ 454.

Espectro NMR ($CDCl_3$): 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).

Ejemplo 3.17**8-(1-(3-ciano-5-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida**

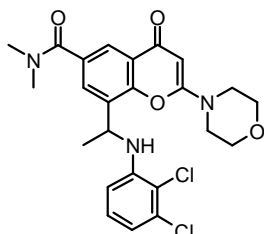
5 Se hizo reaccionar 3-amino-5-fluorobenzonitrilo (0,111 g, 0,82 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (0,1 g, 0,20 mmol) utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3.03 para proporcionar 8-(1-(3-ciano-5-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (0,052 g, 55%) como un sólido blanco. Espectro de masa: $M+H^+$ 465.

Espectro 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).

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

15 Se hizo reaccionar 3-aminobenzonitrilo (96 mg, 0,82 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (0,1 g, 0,20 mmol) utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3.03 para proporcionar 8-(1-(3-cianofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (44 mg, 48%) como un sólido blanco. Espectro de masa: $M+H^+$ 447,

Espectro 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, 1H), 8,13 (d, 1H).

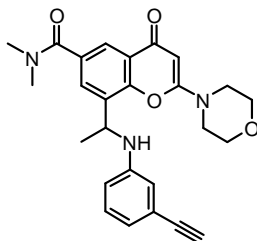
Ejemplo 3.19**20 8-(1-(2,3-diclorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida**

25 Se hizo reaccionar 2,3-dicloroanilina (0,097 mL, 0,82 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (0,1 g, 0,20 mmol) utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3.03 para proporcionar 8-(1-(2,3-diclorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (51 mg, 51%) como un sólido blanco. Espectro de masa: $M+H^+$ 490,

Espectro NMR (CDCl₃): 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).

Ejemplo 3.20

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



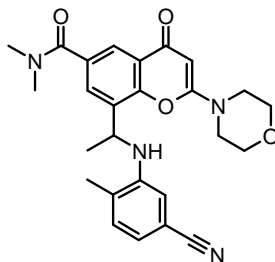
5

Se hizo reaccionar 3-etinilanilina (0,083 mL, 0,73 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (0,09 g, 0,18 mmol) utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3.03 para proporcionar 8-(1-(3-etinilfenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (52 mg, 64%) como un sólido blanco. Espectro de masa: M+H⁺ 446,

10 Espectro 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).

Ejemplo 3.21

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

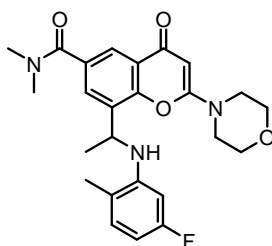


15 Se hizo reaccionar 3-amino-4-metilbenzonitrilo (108 mg, 0,82 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (100mg, 0,20 mmol) utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3.03 para proporcionar 8-(1-(5-ciano-2-metilfenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (50 mg, 53%) como un sólido blanco. Espectro de masa: M+H⁺ 461.

20 Espectro NMR (DMSO-d₆): 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, 1H), 7,79 (d, 1H).

Ejemplo 3.22

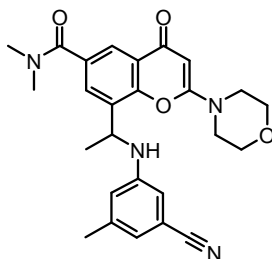
8-(1-(5-fluoro-2-metilfenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



Se hizo reaccionar 5-fluoro-2-metilnilina (102 mg, 0,82 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (100mg, 0,20 mmol) utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3.03 para proporcionar 8-(1-(5-fluoro-2-metilfenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (56 mg, 61%) como un sólido blanco. Espectro de masa: M+H+ 454. Espectro NMR (DMSO_d₆): 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).

Ejemplo 3.23

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

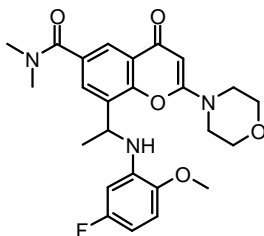


Se hizo reaccionar 3-amino-5-metilbenzonitrilo (108 mg, 0,82 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (100mg, 0,20 mmol) utilizando un procedimiento análogo similar al que se describe en el ejemplo 3.03 para proporcionar 8-(1-(3-ciano-5-metilfenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (45 mg, 48%) como un sólido blanco. Espectro de masa: M+H+ 461.

Espectro 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, 1H), 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).

Ejemplo 3.24

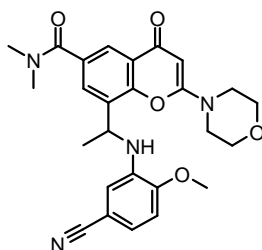
8-(1-(5-fluoro-2-metoxifenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



Se hizo reaccionar 5-fluoro-2-metoxianilina (115 mg, 0,82 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (100mg, 0,20 mmol) utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3.03 para proporcionar 8-(1-(5-fluoro-2-metoxifenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (54 mg, 56%) como un sólido blanco. Espectro de masa: M+H+ 470. Espectro 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, 1H), 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).

Ejemplo 3.25

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

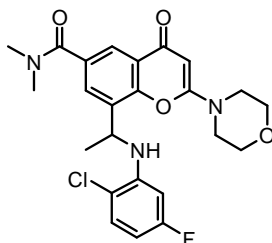


Se hizo reaccionar 3-amino-4-metoxibenzonitrilo (121 mg, 0,82 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (100mg, 0,20 mmol) utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3.03 para proporcionar 8-(1-(5-ciano-2-metoxifenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (50 mg, 51%) como un sólido blanco. Espectro de masa: M+H+ 477.

Espectro 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).

Ejemplo 3.26

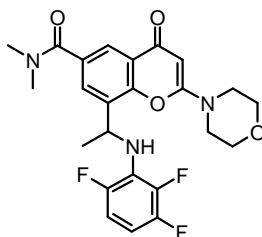
8-(1-(2-cloro-5-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



Se hizo reaccionar 2-cloro-5-fluoroanilina (119 mg, 0,82 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (100mg, 0,20 mmol) utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3.03 para proporcionar 8-(1-(2-cloro-5-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (45 mg, 47%) como un sólido blanco. Espectro de masa: M+H+ 474. Espectro 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, 1H), 5,99 (d, 1H), 6,27 (dd, 1H), 6,40 (ddd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,80 (d, 1H).

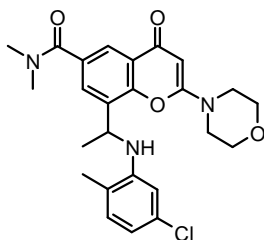
Ejemplo 3.27

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

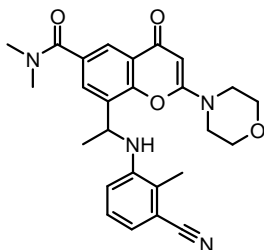


Se hizo reaccionar 2,3,6-trifluoroanilina (0,086 mL, 0,82 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (100mg, 0,20 mmol) utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3.03 para proporcionar N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,6-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida (42 mg, 43%) como un sólido blanco. Espectro de masa: M+H+ 476. Espectro 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).

Ejemplo 3.28

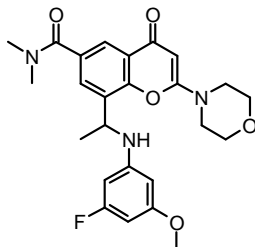
8-(1-(5-cloro-2-metilfenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida

Se hizo reaccionar 5-cloro-2-metilanolina (0,098 mL, 0,82 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (100mg, 0,20 mmol) utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3.03 para proporcionar 8-(1-(5-cloro-2-metilfenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (56 mg, 58%) como un sólido blanco. Espectro de masa: M+H+ 470. Espectro 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).

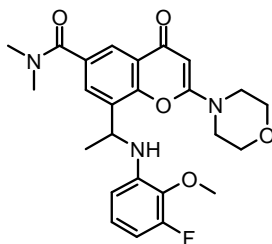
Ejemplo 3.29**8-(1-(3-ciano-2-metilfenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida**

Se hizo reaccionar 3-amino-2-metilbenzonitrilo (108 mg, 0,82 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (100mg, 0,20 mmol) utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3.03 para proporcionar 8-(1-(3-ciano-2-metilfenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (52 mg, 55%) como un sólido blanco. Espectro de masa: M+H+ 461.

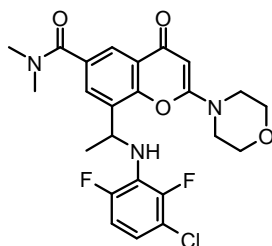
Espectro NMR (DMSO_d₆): 1,61 (d, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,65 (bs, 3H), 2,92 (bs, 3H), 3,50-3,64 (m, 4H), 3,70-3,79 (m, 4H), 5,05-5,14 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,81 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,78 (d, 1H).

Ejemplo 3.30**8-(1-(3-fluoro-5-metoxifenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida**

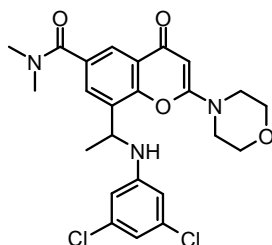
Se hizo reaccionar 3-fluoro-5-metoxianilina (115 mg, 0,82 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (100mg, 0,20 mmol) utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3.03 para proporcionar 8-(1-(3-fluoro-5-metoxifenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (60 mg, 63%) como un sólido blanco. Espectro de masa: M+H+ 470. Espectro 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).

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

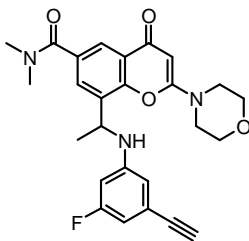
Se hizo reaccionar 3-fluoro-2-metoxianilina (115 mg, 0,82 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (100mg, 0,20 mmol) utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3.03 para proporcionar 8-(1-(3-fluoro-2-metoxifenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (57 mg, 60%) como un sólido blanco. Espectro de masa: M+H+ 470. Espectro NMR (DMSOd₆): 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, 1H), 6,72(ddd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,78 (d, 1H).

Ejemplo 3.32**8-(1-(3-cloro-2,6-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida**

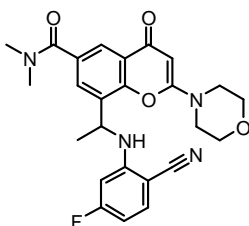
Se hizo reaccionar 3-cloro-2,6-difluoroanilina (133 mg, 0,82 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (100mg, 0,20 mmol) utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3.03 para proporcionar 8-(1-(3-cloro-2,6-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (47 mg, 47 %) como un sólido blanco. Espectro de masa: M+H+ 492. Espectro NMR (DMSOd₆): 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).

Ejemplo 3.33**8-(1-(3,5-diclorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida**

Se hizo reaccionar 3,5-dicloroanilina (132 mg, 0,82 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (100mg, 0,20 mmol) utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3.03 para proporcionar 8-(1-(3,5-diclorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (75 mg, 75%) como un sólido blanco. Espectro de masa: M+H+ 490. Espectro 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, 1H), 6,50 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,81 (d, 1H).

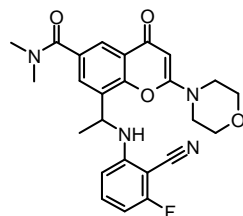
Ejemplo 3.34**8-(1-(3-etinil-5-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida**

Se hizo reaccionar 3-etinil-5-fluoroanilina (165 mg, 1,22 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (100 mg, 0,20 mmol) utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3.03 para proporcionar 8-(1-(3-etinil-5-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (80 mg, 56 %) como un sólido blanco. Espectro de masa: M+H+ 464. Espectro NMR (DMSO_d₆): 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).

Ejemplo 3.35**8-(1-(2-ciano-5-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida**

Se hizo reaccionar 2-amino-4-fluorobenzonitrilo (111 mg, 0,82 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (100 mg, 0,20 mmol) utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3.03 para proporcionar 8-(1-(2-ciano-5-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (40 mg, 42%) como un sólido blanco. Espectro de masa: M+H+ 465.

Espectro 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).

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

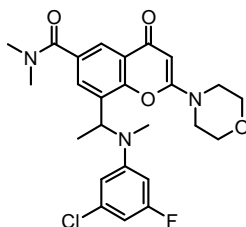
Se hizo reaccionar 2-amino-6-fluorobenzonitrilo (111 mg, 0,82 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (100 mg, 0,20 mmol) utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3.03.

El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un 0 a 10% de MeOH en DCM. El solvente se evaporó a sequedad. El aceite resultante se cristalizó a partir de acetato de etilo para proporcionar 8-(1-(2-ciano-3-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (45,0 mg, 64,3 %) como un sólido blanco. Espectro de masa: M+H+ 465. Espectro 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).

Ejemplo 3.37

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



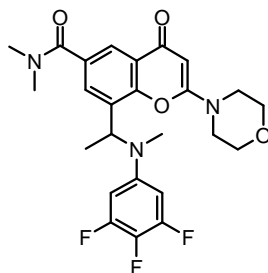
5

Se hizo reaccionar 3-cloro-5-fluoro-N-metilanilina (195 mg, 1,22 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (150 mg, 0,31 mmol) utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3.03 para proporcionar 8-(1-((3-cloro-5-fluorofenil)(metil)amino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (38 mg, 25%) como un sólido blanco. Espectro de masa: M+H+ 488. Espectro 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 oculto 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).

10

Ejemplo 3.38

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



15

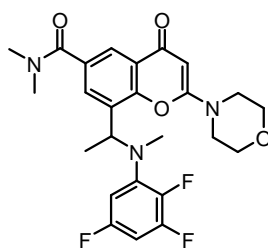
Se hizo reaccionar 3,4,5-trifluoro-N-metilanilina (197 mg, 1,22 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (150 mg, 0,31 mmol) utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3.03 para proporcionar N,N-dimetil-8-(1-(metil(3,4,5-trifluorofenil)amino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (54,0 mg, 36,1 %) como un sólido blanco. Espectro de masa: M+H+ 490.

20

Espectro NMR (DMSO_d₆): 1,54 (d, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,91 (bs, 3H), 3,00 (bs, 3H), 3,24-3,31 (m parcialmente oculto por H₂O, 2H), 3,33-3,42 (m parcialmente oculto 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).

Ejemplo 3.39

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



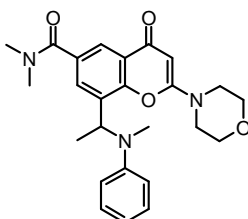
25

Se hizo reaccionar 2,3,5-trifluoro-N-metilnilina (197 mg, 1,22 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (150 mg, 0,31 mmol) utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3.03 para proporcionar N,N-dimetil-8-(1-(metil(2,3,5-trifluorofenil)amino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (12 mg, 8%) como un sólido blanco. Espectro de masa: M+H+ 490.

- 5 Espectro 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 oculto 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).

Ejemplo 3.40

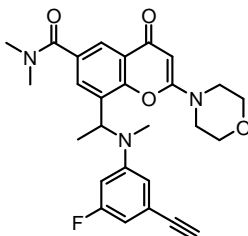
N,N-dimetil-8-(1-(metil(fenil)amino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



- 10 Se hizo reaccionar N-metilnilina (153 mg, 1,43 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (175 mg, 0,36 mmol) utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3.03 para proporcionar N,N-dimetil-8-(1-(metil(fenil)amino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (57 mg, 37 %) como un sólido blanco. Espectro de masa: M+H+ 436. Espectro NMR (DMSO_d₆): 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 oculto por H₂O, 2H), 3,36-3,42 (m, 2H), 3,42-3,49 (m, 2H), 5,52 (s, 1H), 5,55 (q, 1H), 6,66 (t, 1H), 6,84 (d, 2H), 7,19 (t, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,87 (d, 1H).
- 15

Ejemplo 3.41

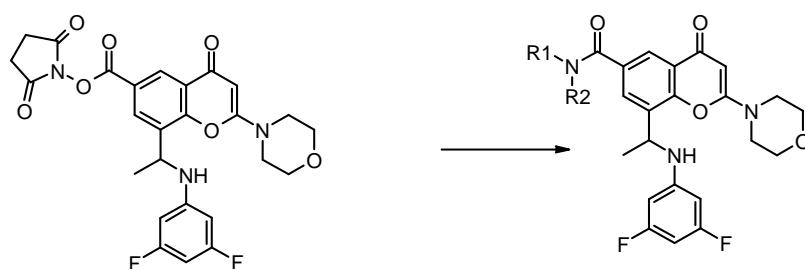
8-(1-((3-etinil-5-fluorofenil)(metil)amino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



- 20 Se agitaron 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (185 mg, 0,37 mmol), N,N-dietilnilina (174 µl, 1,10 mmol) y 3-etinil-5-fluoro-N-metilnilina (60 mg, 0,40 mmol) en DMF (1043 µl) a 50°C durante 2 días.

- 25 La purificación se realizó utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3.03 para proporcionar 8-(1-((3-etinil-5-fluorofenil)(metil)amino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (60 mg, 34%) como un sólido blanco. Espectro de masa: M+H+ 478. Espectro NMR (DMSO_d₆): 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 oculto por H₂O, 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).

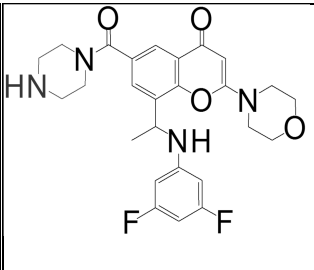
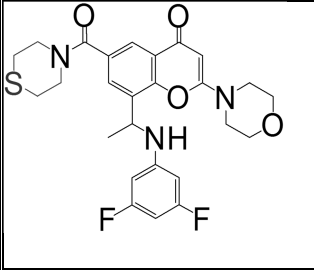
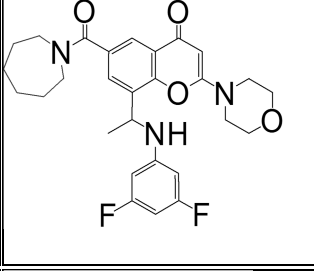
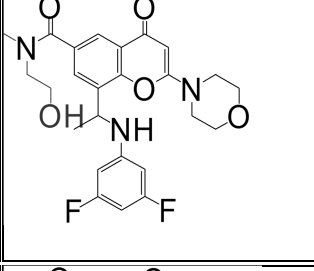
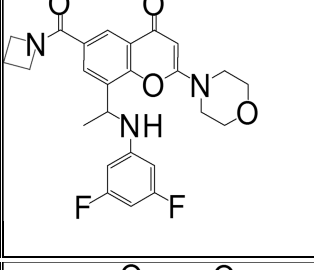
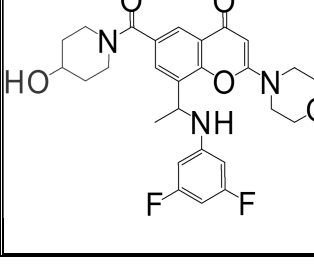
Ejemplos 4.01 - 4.26



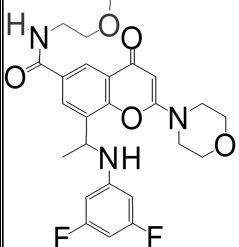
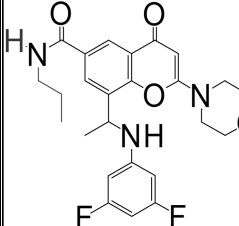
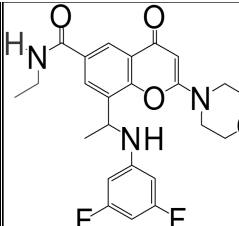
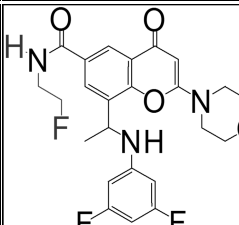
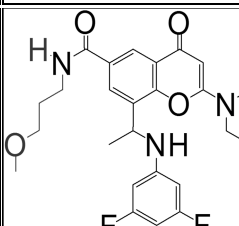
Se introdujeron 0,17 mmoles de una solución preparada previamente de 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo en 26 recipientes, donde cada uno contenía la amina apropiada (0,51 mmol) para cada compuesto ejemplar (como se muestra en la columna "Nombre de reactivo" en la tabla II). La solución resultante se agitó a 35°C durante 2 hrs, se concentró a sequedad y se diluyó con DMF (1,5 mL). La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa utilizando una columna Waters X-Bridge de fase inversa (C-18, sílice de 5 micrones, diámetro de 19 mm, 100 mm de largo, tasa de flujo de 40 mL / minuto) y mezclas polares decrecientes de agua (que contenían un 0,2% de carbonato de amonio) y acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto deseado.

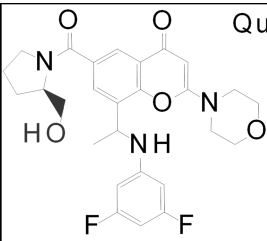
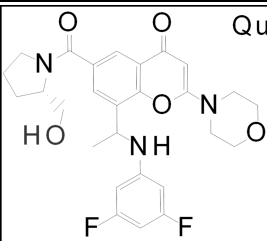
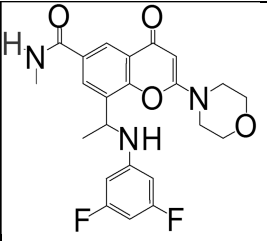
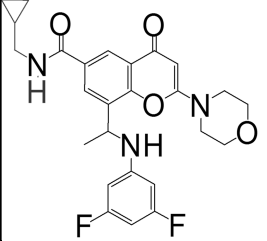
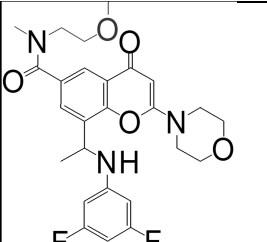
Tabla II

EJ.	Estructura	Nombre del reactivo	Producto	Masa del producto (mg)	Rendimiento %	MH+
4.01		dietilamina	8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dietil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida	46	56,2	486
4.02		pirrolidina	8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-6-(pirrolidina-1-carbonil)-4H-cromeno-4-ona	54	65,1	484
4.03		1-metil piperazina	8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-6-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona	60	68,3	513

EJ.	Estructura	Nombre del reactivo	Producto	Masa del producto (mg)	Rendimiento %	MH+
4.04		terc-butil piperazina-1-carboxilato (2 etapas)	8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-6-(piperazina-1-carbonil)-4H-cromeno-4-ona	39	46,0	499
4.05		tiomorfolina	8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-6-(tiomorfolina-4-carbonil)-4H-cromeno-4-ona	52	58,6	516
4.06		azepano	6-(azepane-1-carbonil)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona	56	64,1	512
4.07		2-(metilamino) etanol	8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida	52	62,5	488
4.08		azetidina	6-(azetidina-1-carbonil)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona	48	59,8	470
4.09		piperidin-4-ol	8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-6-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona	55	63,3	514

EJ.	Estructura	Nombre del reactivo	Producto	Masa del producto (mg)	Rendimiento %	MH+
4.10		piperidina	8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-6-(piperidina-1-carbonil)-4H-cromeno-4-ona	51	60,3	498
4.11		N-metil etanamina	8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N-etil-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida	51	63,9	472
4.12		Hidrocloruro de azetidin-3-ol	8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-6-(3-hidroxiazetidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona	50	60,9	486
4.13		Hidrocloruro de 3-fluoroazetidina	8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona	49	58,9	488
4.14		2-aminoetanol	8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N-(2-hidroxietil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida	49	61,0	474

EJ.	Estructura	Nombre del reactivo	Producto	Masa del producto (mg)	Rendimiento %	MH+
4.15		2-metoxietanamina	8-(1-(3,5-difluorofenilamino)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-difluorofenilamino)etil)-N-propil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida	44	54	472
4.17		Hidrocloruro de etanamina	8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N-etil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida	33	42	458
4.18		Hidrocloruro de 2-fluoroetanamina	8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N-(2-fluoroetil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida	43	53,3	476
4.19		3-metoxi propan-1-amina	8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N-(3-metoxipropil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida	40	46,5	502

EJ.	Estructura	Nombre del reactivo	Producto	Masa del producto (mg)	Rendimiento %	MH+
4.20		(R)-pirrolidin-2-ilmetanol	8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-6-((R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona	53	60,7	514
4.21		(S)-pirrolidin-2-ilmetanol	8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-6-((S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona	52	59,3	514
4.22		metanamina	8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida	22	29,5	444
4.23		ciclopropil-metanamina	N-(ciclopropilmetil)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida	53	63,8	484
4.24		2-metoxi-N-metil etanamina	8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N-(2-metoxietil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida	53	62,4	502

EJ.	Estructura	Nombre del reactivo	Producto	Masa del producto (mg)	Rendimiento %	MH+
4.25		Hidrocloreto de 1,4-oxazepano	8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-6-(1,4-oxazepano-4-carbonil)-4H-cromeno-4-ona	49	56,3	514
4.26		4-metoxi piperidina	8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-6-(4-metoxipiperidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona	58	64,9	528

Notas A continuación se proporcionan datos característicos adicionales de los productos.

Ejemplo 4.01: Espectro 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).

5 **Ejemplo 4.02:** Espectro 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 oculto 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).

10 **Ejemplo 4.03:** Espectro 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, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,78 (d, 1H).

Ejemplo 4.04: Espectro NMR: (DMSO_d₆) 1,52 (d, 3H), 2,43 (bs, 2H), 2,69 (bs, 2H), 3,00 (bs, 2H), 3,46 (bs parcialmente oculta 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).

La eliminación del grupo de protección de terc-butil-carboxilato se realizó como se indica a continuación:

15 La solución bruta se lavó con una solución de 10% de ácido cítrico (pH~4), agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se agregó HCl (4N en dioxano; 1066 µl, 4,27 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los restos volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en un 10% de amoníaco metanólico en DCM (5 mL). Los elementos insolubles se eliminaron por filtración. El filtrado se concentró y el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa como se describe anteriormente.

20 **Ejemplo 4.05 :** Espectro NMR: (DMSO_d₆) 1,52 (d, 3H), 2,32 (bs, 2H), 2,66 (bs, 2H), 3,45 (bs parcialmente oculta 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).

25 **Ejemplo 4.06 :** Espectro NMR: (DMSO_d₆) 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 oculto por H₂O, 1H), 3,51-3,70 (m, 5H), 3,71-3,79 (m, 4H), 4,97-5,06 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 6,14 (dd, 2H), 6,23 (ddd, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,73 (d, 1H).

Ejemplo 4.07: Espectro NMR: (DMSO_d₆) a 323 °K: 1,54 (d, 3H), 2,90 (bs, 3H), 3,20 (bs parcialmente oculta por H₂O, 2H), 3,47 (bs, 2H), 3,51-3,64 (m, 4H), 3,71-3,79 (m, 4H), 4,61 (bs, 1H), 4,97-5,05 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 6,15 (dd, 2H),

6,20 (ddd, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,84 (d, 1H).

Ejemplo 4.08: Espectro NMR: (DMSO_{d6}) 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).

5 **Ejemplo 4.09:** Espectro NMR: (DMSO_{d6}) 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).

10 **Ejemplo 4.10:** Espectro NMR: (DMSO_{d6}) a 323 °K: 1,39 (bs, 4H), 1,54 (d, 3H), 1,54-4,64 (m, 2H), 3,31 (bs parcialmente oculta 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, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,79 (d, 1H).

Ejemplo 4.11: Espectro NMR: (DMSO_{d6}) a 323 °K: 0,96 (bs, 3H), 1,54 (d, 3H), 2,85 (bs, 3H), 3,23 (bs parcialmente oculta 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).

15 **Ejemplo 4.12:** Espectro 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).

Ejemplo 4.13: Espectro 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 (dddd, 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).

20 **Ejemplo 4.14:** Espectro 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).

25 **Ejemplo 4.15:** Espectro NMR: (DMSO_{d6}) 1,52 (d, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,35-3,42 (m parcialmente oculto 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).

Ejemplo 4.16: Espectro 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).

30 **Ejemplo 4.17 :** Espectro 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).

Ejemplo 4.18: Espectro 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).

35 **Ejemplo 4.19:** Espectro 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 oculto 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).

Ejemplo 4.20 : Espectro 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).

40 **Ejemplo 4.21:** Espectro 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).

Ejemplo 4.22: Espectro NMR: (DMSO_{d6}) 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, 1H), 6,14 (dd, 2H), 6,22 (ddd, 1H), 7,03 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,67 (q, 1H).

45 **Ejemplo 4.23:** Espectro NMR: (DMSO_{d6}) 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),

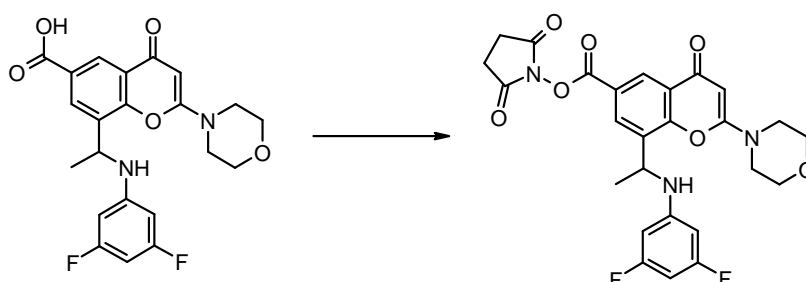
7,05 (d, 1H), 8,09(d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,86 (t, 1H).

Ejemplo 4.24 : Espectro NMR: (DMSO_d₆) a 323 °K: 1,52 (d, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,02-3,50 (m parcialmente oculto 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, 1H), 7,52(d, 1H), 7,78 (d, 1H).

- 5 **Ejemplo 4.25:** Espectro NMR: (DMSO_d₆) 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).

Ejemplo 4.26: Espectro NMR: (DMSO_d₆) 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).

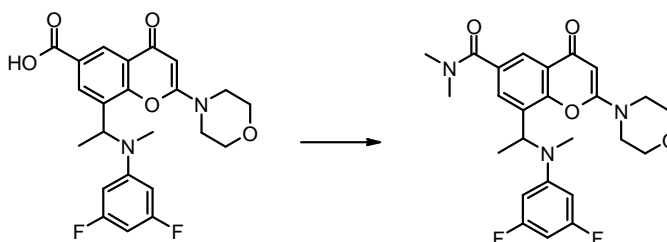
- 10 El 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo utilizado como material de partida para la preparación de los compuestos de los Ejemplos 4.01- 4.26 se preparó como se indica a continuación:



- 15 Se agregó TSTU (2,098 g, 6,97 mmol) a temperatura ambiente a ácido 8-(1-(3,5-difluorofenilamino) etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (que se produjo utilizando un procedimiento similar al descrito en la síntesis del ácido 8-(1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico en el ejemplo 2.00; 2,5 g, 3,49 mmol) y DIPEA (1,214 mL, 6,97 mmol) en DCM (25 mL). La solución resultante se agitó durante 2 hrs. Esta solución de intermediario se utilizó como tal en la etapa siguiente.

Ejemplo 5.0

- 20 **8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil) amino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida**



- 25 Se agregó en una porción tetrafluoroborato de 2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (2,134 g, 7,09 mmol) a una solución agitada de ácido 8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (2,1 g, 4,73 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,646 mL, 9,45 mmol) en DCM (20 mL) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 90 mins. Se agregó dimetilamina (4,73 mL, 9,45 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregaron agua y DCM, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeCN (1:1) y un 0 a 10% de MeOH en DCM. El solvente se evaporó a sequedad para proporcionar una espuma que cristalizó a partir de acetato de etilo (10 mL). Se agregó éter (10 mL) para completar la cristalización y el sólido blanco se recogió por filtración y se secó para proporcionar 8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (1,65 g, 74%). Espectro de masa: M+H⁺ 472. Espectro NMR (DMSO_d₆): 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 oculto 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).
- 30

Este compuesto racémico se resolvió mediante HPLC quiral preparativa utilizando las siguientes condiciones:

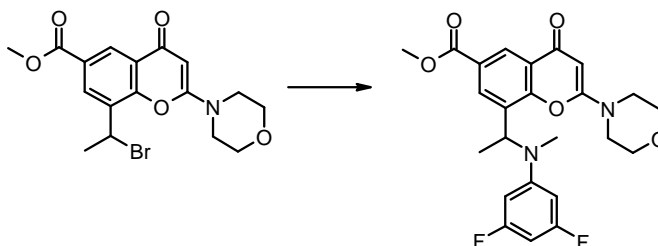
Columna	Chiralpak IA ; 21 x 250mm, 5 μ
Eluyente	CO ₂ /MeOH 75:25
Temperatura de horno	40°C
Flujo	60 mL/min
Longitud de onda	220 nm
Conc. de la muestra	50 mg/mL en MeOH
Inyección	50 mg

Se separó 1,5 g de racémico utilizando las condiciones anteriores para proporcionar:

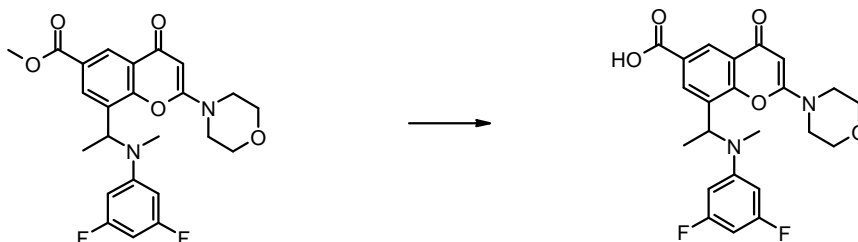
Enantiómero de primera elución 0,7 g (ee>98%) (**Ejemplo 5.0a**) [α]_{20°}^D: +5° en MeCN

5 Enantiómero de segunda elución 0,7 g (ee>98%) (**Ejemplo 5.0b**) [α]_{20°}^D: -5° en MeCN

El ácido 8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico, utilizado como material de partida, se preparó como se indica a continuación:



- 10 Se agregó yoduro de potasio (1,521 g, 9,16 mmol) a una suspensión de 8-(1-bromoetil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (3,3 g, 8,33 mmol, como se describe en el ejemplo 2.00) y 3,5-difluoro-N-metilanilina (3,58 g, 24,99 mmol) en CHCl₃ (16 mL) y MeOH (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el aceite oscuro resultante se trituroó con dietil éter para proporcionar un sólido que se recogió por filtración. Este sólido se suspendió en agua y el pH se ajustó a 6-7 con NaOH 2N. El producto en bruto se filtró y se lavó con éter, se secó y se purificó mediante
- 15 cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un 0 a 10% de MeOH en DCM. El solvente se evaporó a sequedad para proporcionar 8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (3,1 g, 81 %) como un sólido blanco. Espectro de masa: M+H⁺ 459.



- 20 Se agregó por goteo NaOH 2N (6,54 mL, 13,1 mmol) a una suspensión agitada de 8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (3 g, 6,54 mmol), en THF (30 mL)/MeOH (30 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, el pH se ajustó a 3 con una solución ac. de HCl 2M. Los solventes se eliminaron y el precipitado blanco se recogió por filtración, se lavó con agua, se secó y lavó con acetato de etilo y éter para proporcionar

ácido 8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (2,5 g, 86 %) que se utilizó sin purificación adicional.

Espectro de masa: $M+H^+$ 445.

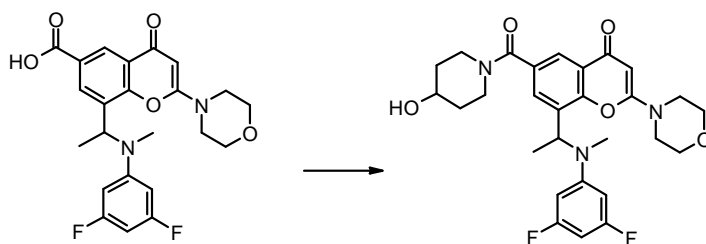
El compuesto del ejemplo 5.0a también puede prepararse utilizando el siguiente método alternativo:

- 5 Se agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (1N en THF) (26,2 mL, 26,23 mmol) a una solución agitada de 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (6 g, 13,12 mmol, que se preparó como se describe en el ejemplo 3.06b; $[\alpha]_{20}^D = -122,6^\circ$ en EtOH) disuelta en THF anhidro (60 mL) a -60°C bajo argón. La solución roja clara se dejó calentar a -10°C durante un período de 15 minutos y se enfrió a -60°C antes de agregar sulfato de dimetilo (2,482 mL, 26,23 mmol). La solución amarilla clara resultante se dejó calentar a 0°C y se agitó durante 15 minutos.

La mezcla de reacción se volvió a enfriar a -10°C antes de agregar una solución ac. sat. de NH_4Cl (30 mL) seguido de la extracción con DCM. El producto en bruto (7g) se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un 0 a 15% de EtOH en DCM/acetato de etilo (1/1) y 15% de EtOH en DCM. El solvente se evaporó a sequedad para proporcionar (4,2 g, 8,91 mmol, 67,9 %) como una espuma blancuzca.

15 Ejemplo 5.01

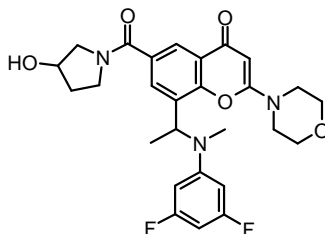
8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona



- Se agregó tetrafluoroborato de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (113 mg, 0,35 mmol) a una solución 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) y piperidin-4-ol (36 mg, 0,35 mmol) disueltos en NMP (1,2 mL). La solución resultante se agitó a 23°C durante 2 hrs. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa utilizando un sistema Waters SunFire. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron, se trituraron con éter y se secaron para proporcionar 8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona (90 mg, 58%) como un sólido blanco. Espectro de masa: $M+H^+$ 528. Espectro 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, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,54 (q, 1H), 6,36 (t, 1H), 6,50 (d, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,87 (d, 1H).

Ejemplo 5.02

8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-(3-hidroxipirrolidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona

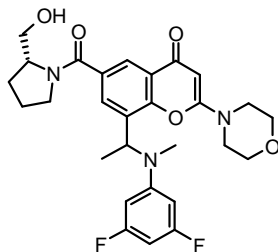


- Este compuesto se preparó utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 5.01. Se usó pirrolidin-3-ol (0,028 mL, 0,35 mmol) en lugar de piperidin-4-ol para proporcionar 8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-(3-hidroxipirrolidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona (80 mg, 53%) como un sólido blanco. Espectro de masa: $M+H^+$ 514. Espectro NMR (DMSO-d_6 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).

Ejemplo 5.03

8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-((R)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona



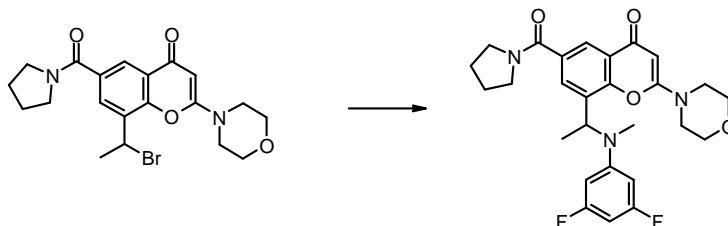
5

Este compuesto se preparó utilizando un procedimiento similar al que se describe en el ejemplo 5.01. Se usó (R)-pirrolidin-2-ilmetanol (0,035 mL, 0,35 mmol) en lugar de piperidin-4-ol para proporcionar 8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-((R)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona (81 mg, 53%) como un sólido blanco. Espectro de masa: $M+H^+$ 528. Espectro 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).

10

Ejemplo 6.0

8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-2-morfolino-6-(pirrolidina-1-carbonil)-4H-cromeno-4-ona



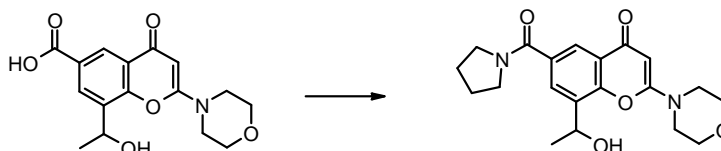
15

Se agitaron 3,5-difluoro-N-metilaniлина (222 mg, 1,55 mmol), hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-2-morfolino-6-(pirrolidina-1-carbonil)-4H-cromeno-4-ona (200 mg, 0,39 mmol) y yoduro de potasio (64,3 mg, 0,39 mmol) en CHCl₃ (0,8 mL) y MeOH (0,2 mL) a 20°C durante 25 hrs. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se diluyó con DCM (30 mL), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar el producto en bruto. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un 2 a 4% de MeOH en DCM. El solvente se evaporó a sequedad para proporcionar una espuma que se disolvió en acetonitrilo-agua y se concentró al vacío para proporcionar 8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-2-morfolino-6-(pirrolidina-1-carbonil)-4H-cromeno-4-ona (115 mg, 60 %) como un sólido blanco. Espectro de masa: $M+H^+$ 498. Espectro 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).

20

25

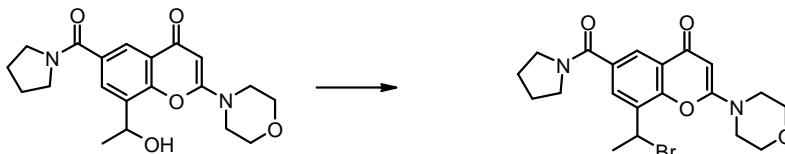
El hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-2-morfolino-6-(pirrolidina-1-carbonil)-4H-cromeno-4-ona, utilizado como material de partida, se preparó como se indica a continuación:



30

Se agregó en porciones tetrafluoroborato de 2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (3,34 g, 11,09 mmol) a 25°C a ácido 8-(1-hidroxi-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (1,77 g, 5,54 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (2,028 mL, 11,64 mmol) suspendida en DCM (15 mL) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 5 hrs. Se agregó pirrolidina (1,388 mL, 16,63 mmol) a la mezcla y la mezcla resultante se

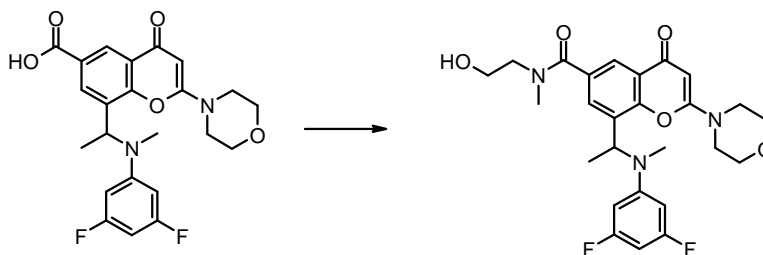
agitó a 25°C durante la noche. La mezcla se vertió en una columna de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con un 2 a 7% de metanólico amoníaco (7 N) en DCM. El solvente se evaporó a sequedad, el residuo se trituró en etilacetato (10 mL), se recogió por filtración y se secó para proporcionar 8-(1-hidroxietil)-2-morfolino-6-(pirrolidina-1-carbonil)-4H-cromeno-4-ona (1,66 g, 80%) como un sólido beige. Espectro de masa: M+H⁺ 373.



A una solución de tribromofosfina (0,491 mL, 5,22 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 mL) a 10°C se agregó por goteo 8-(1-hidroxietil)-2-morfolino-6-(pirrolidina-1-carbonil)-4H-cromeno-4-ona (1,62 g, 4,35 mmol) suspendida en 1,2-dicloroetano (18 mL) bajo nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente bajo agitación y se diluyó con dietil éter (18 mL). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con dietil éter y se secó a un peso constante para proporcionar hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-2-morfolino-6-(pirrolidina-1-carbonil)-4H-cromeno-4-ona (2,45 g, 100 %) como un sólido blanco, que se utilizó sin purificación adicional. Espectro 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).

Ejemplo 7.0

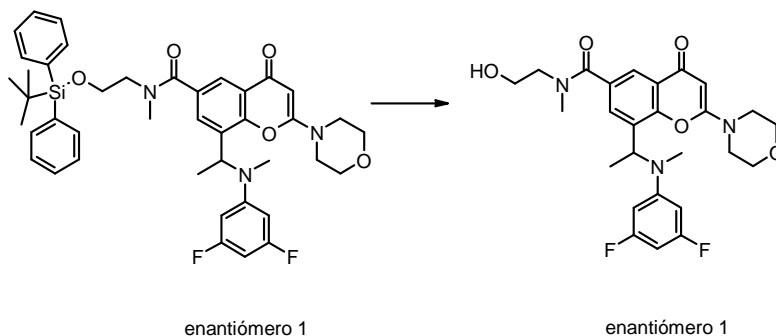
8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N-(2-hidroxietil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



Se agregó en una porción TBTU (108 mg, 0,34 mmol) a una solución 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) y 2-(metilamino)etanol (0,027 mL, 0,34 mmol) en DMF (1 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa utilizando una columna de fase inversa (C-18, sílice de 5 micrones, diámetro de 19 mm, 100 mm de largo, tasa de flujo de 40 mL / minuto) y mezclas polares decrecientes de agua (que contenían un 0,2% de carbonato de amonio) y acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N-(2-hidroxietil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (90 mg, 64%) como un sólido blancuzco. Espectro de masa: M+H⁺ 502. Espectro NMR (DMSO-d₆ 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).

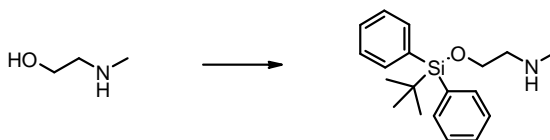
Ejemplo 7.0a

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



Se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (0,568 mL, 0,57 mmol) a una solución agitada de N-(2-(terc-butildifenilsililo)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) disuelto en THF (2 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y la solución resultante se agitó durante 16 hrs. La mezcla se evaporó a sequedad, se diluyó con DCM y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un 5 a 7% de MeOH en DCM. El solvente se evaporó a sequedad, la goma se trituró en éter/pentano, el sólido se recogió por filtración y se secó para proporcionar 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%), como un sólido blanco. Espectro de masa: $M+H^+$ 502, $[\alpha]_{20}^D$: -9° en MeCN.

El N-(2-(terc-butildifenilsililoxi)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, se preparó como se indica a continuación:



A una solución de 2-(metilamino)etanol (2,14 mL, 26,6 mmol) en DCM (60 mL) se agregó trietilamina (4,1 mL, 29,3 mmol), N,N-dimetilpiridin-4-amina (1,63 g, 13,3 mmol) y terc-butilclorodifenilsilano (7,6 mL, 29,3 mmol). La reacción se agitó durante la noche a 40°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se inactivó con agua (20 mL) y éter (100 mL). La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un 0 a 10% de MeOH en DCM. El solvente se evaporó a sequedad para proporcionar 2-(terc-butilclorodifenilsililo)-N-metiletanamina (4,4 g, 53%) como un aceite incoloro. Espectro 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).

Se preparó ácido 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico como se describe en el ejemplo 2.00 y los dos enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral preparativa utilizando las siguientes condiciones:

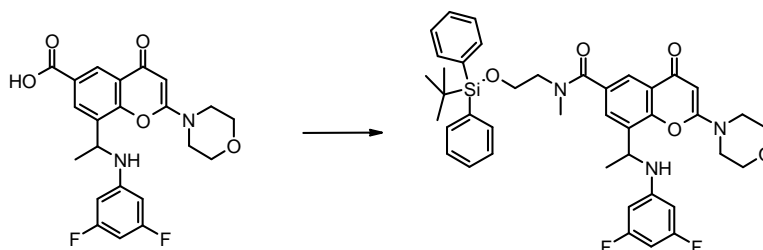
Instrumento	Kronlab
Columna	100mm Chiralpak IC 20µm
Eluyente	DCM/IPA/HOAC/TEA 50/50/0,2/0,1
Temperatura de horno	Ambiente
Flujo	350ml/min
Longitud de onda	254 nm, 280 nm
Conc. de la muestra	4,5g/100ml en DCM/IPA 50/50

Instrumento	Kronlab
Volumen de inyección	100 mL
Tiempo de ejecución	40 min

48,1 g de compuesto racémico se separó utilizando las condiciones anteriores para proporcionar:

Enantiómero de primera elución 24 g (fortaleza 76%) $[\alpha]_{20}^D$: +115° en MeCN (enantiómero 1)

Enantiómero de segunda elución 24,1 g (fortaleza 81%) $[\alpha]_{20}^D$: -102° en MeCN (enantiómero 2)



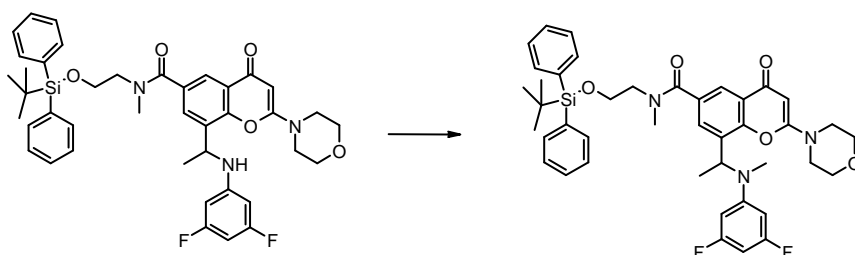
enantiómero 1

enantiómero 1

5

10

Se agregó hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (135 mg, 0,71 mmol) en una porción a ácido 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (200 mg, 0,35 mmol, enantiómero 1; $[\alpha]_{20}^D$: +115°), 2-(terc-butildifenilsililoxi)-N-metiletanamina (221 mg, 0,71 mmol) y N-óxido de 2-hidroxi-piridina (78 mg, 0,71 mmol) disuelto en DCM (2 mL) bajo argón. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se evaporó a sequedad, se agregó agua y el producto se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, el solvente se evaporó para proporcionar N-(2-(terc-butildifenilsililoxi)etil)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (94%) como un sólido blanco. Espectro de masa: $M+H^+$ 726.



enantiómero 1

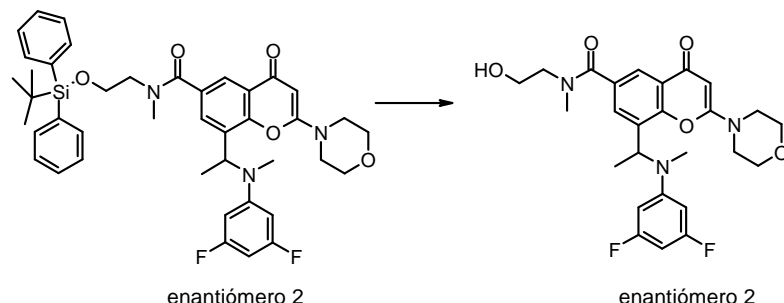
enantiómero 1

15

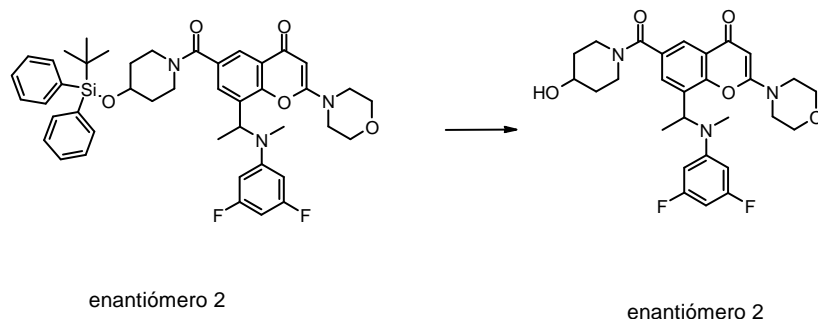
20

25

Se agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (0,539 mL, 0,54 mmol) a una solución agitada de N-(2-(terc-butildifenilsililoxi)etil)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (230 mg, 0,32 mmol) disuelta en THF seco (3 mL). La solución se agitó durante un período de 10 minutos a -20°C bajo nitrógeno. Se agregó sulfato de dimetilo (0,051 mL, 0,54 mmol) a la mezcla y se permitió que la suspensión resultante alcanzara la temperatura ambiente durante 1h30 bajo nitrógeno. Se agregó una solución ac. sat. de NH_4Cl y la mezcla de reacción se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El producto en bruto se diluyó con DCM y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con alcohol etílico al 4% en DCM. El solvente se evaporó a sequedad para proporcionar N-(2-(terc-butildifenilsililoxi)etil)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, enantiómero 1 (210 mg, 90%), como un sólido blanco. Espectro de masa: $M+H^+$ 740.

Ejemplo 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)**

- 5 Este compuesto se preparó utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 7.0a pero utilizando ácido 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico, enantiómero 2 ($[\alpha]_{20}^D$: -102°). De este modo N-(2-(terc-butildifenilsililo)etil)-8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, enantiómero 2 (1,8 g, 2,43 mmol), proporcionó 8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N-(2-hidroxietil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, enantiómero 2 (0,985 g, 80 %), como un sólido blanco ($[\alpha]_{20}^D$: +10° in MeCN). Espectro de masa: $M+H^+$ 502. Espectro NMR (DMSO- d_6): 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, 1H), 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).

Ejemplo 7.01a**8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona (enantiómero 2)**

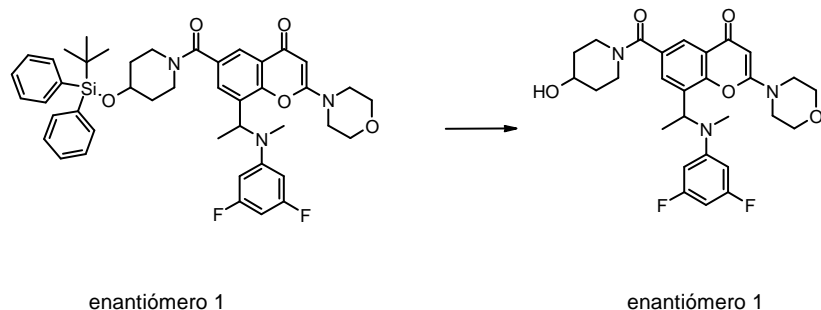
- Se agregó por goteo fluoruro de tetrabutilamonio (1N en THF) (7,83 mL, 7,83 mmol) a una solución agitada de 6-(4-(terc-butildifenilsililo)piperidina-1-carbonil)-8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona (3g, 3,92 mmol, enantiómero 2 en el ejemplo 7.0a, $[\alpha]_{20}^D$: -102°) disuelto en THF (20 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y se agitó durante 2 hrs. La mezcla se evaporó a sequedad, se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (80 g) eluyendo con un 3 a 7% de MeOH en DCM. El solvente se evaporó a sequedad para proporcionar una espuma que se trituró en éter (2-5 mL). El sólido resultante blanco se recogió por filtración y se secó para proporcionar 8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona enantiómero 2 (1,7 g, 82%) como un sólido blanco. Espectro de masa: $M+H^+$ 528, $[\alpha]_{20}^D$: +7° en MeCN.

La preparación de la 8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona racémica se describe en el ejemplo 5.01.

- El 6-(4-(terc-butildifenilsililo)piperidina-1-carbonil)-8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona, enantiómero 2, utilizado como material de partida, se preparó utilizando un procedimiento análogo al descrito en la síntesis del material de partida en el ejemplo 7.0a. Espectro de masa: $M+H^+$ 766.

Ejemplo 7.01b

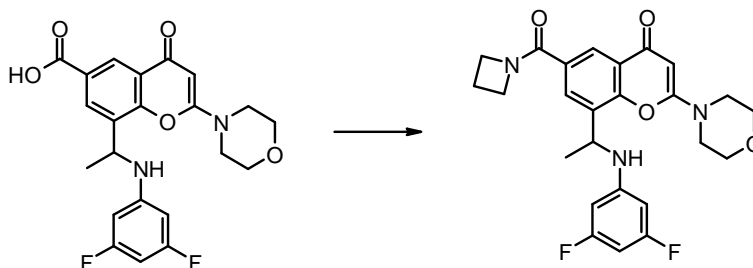
8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona
(enantiómero 1)



5 Este compuesto se preparó utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 7.01a salvo que el material de partida ácido quiral fue ácido 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico, enantiómero 1 ($[\alpha]_{20}^D$: +115°) del ejemplo 7.0a. De esta manera se obtuvo: 8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona, enantiómero 1 (45 mg, 69%), como un sólido blanco. $[\alpha]_{20}^D$: -3° en MeCN. Espectro de masa: M+H⁺ 528.

10 Ejemplo 7.02

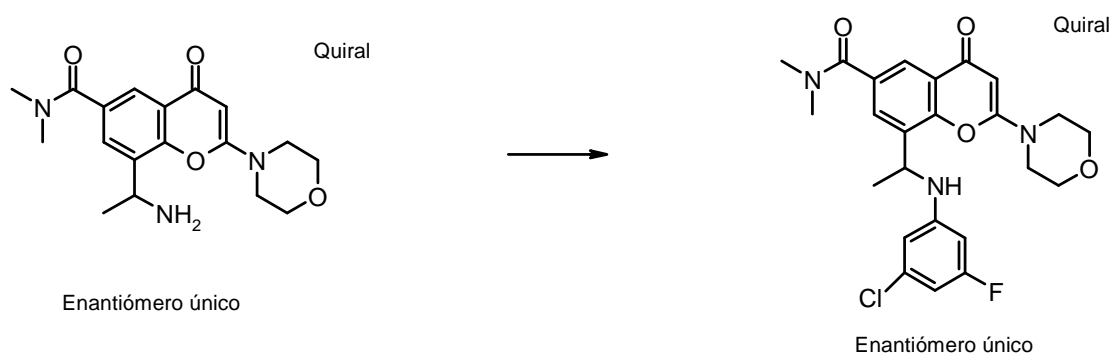
6-(azetidina-1-carbonil)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona (enantiómero 2)



Se agregó en porciones tetrafluoroborato de 2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (409 mg, 1,36 mmol) a una suspensión del enantiómero 2 del ácido 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico ($[\alpha]_{20}^{D_{20}}: -102^\circ$, enantiómero 2, ver Ejemplo 7.0a) (450 mg, 1,05 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,310 mL, 1,78 mmol) en DCM (5 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 hrs. Se agregó azetidina (0,211 mL, 3,14 mmol) a la mezcla y la agitación se mantuvo durante la noche. La mezcla se diluyó con DMF y se concentró para eliminar el DCM. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa en un sistema Waters X-Bridge. Las fracciones se evaporaron a sequedad para proporcionar un sólido blanco 6-(azetidina-1-carbonil)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona (300 mg, 61%). Espectro de masa: $M+H^+$ 470, $[\alpha]_{20}^{D_{20}}: -113^\circ$ en MeCN. Espectro NMR ($DMSO-d_6$): 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, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,02 (d, 1H).

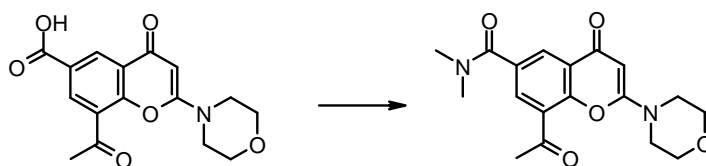
Ejemplo 8.0

25 8-(1-(3-cloro-5-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (enantiómero único)



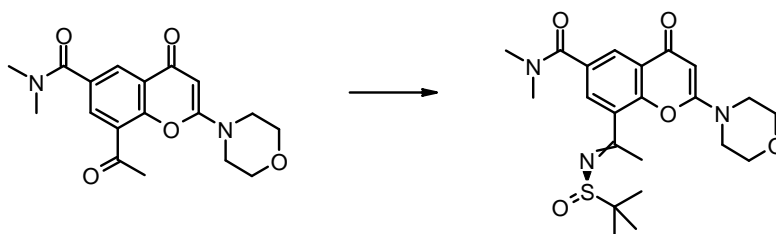
A una mezcla de 8-(1-aminoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (350 mg, 1,01 mmol, enantiómero único, $[\alpha]_{20}^D$: +35° en acetonitrilo), carbonato de cesio (1288 mg, 3,95 mmol), (9,9-dimetil-9H-xantena-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (147 mg, 0,25 mmol) y 1-bromo-3-cloro-5-fluorobenceno (467 mg, 2,23 mmol) en 1,4-dioxano desgasificado (2ml), se agregó tris(dibencilidaneacetona)dipaladio (70 mg, 0,08 mmol). La suspensión se calentó en un recipiente sellado a 95°C durante 16 hrs. La mezcla de reacción se filtró a través una almohadilla corta de dicalite y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un 0 a 8% isopropanol en DCM. El solvente se evaporó a sequedad, el producto se trituró con dietil éter - DCM (9:1), se recogió por filtración y se secó para proporcionar 8-(1-(3-cloro-5-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (320 mg; 67%) como un sólido amarillo transparente. Espectro de masa: $M+H^+$ 474, $[\alpha]_{20}^D$: -138°. Espectro 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).

La 8-(1-aminoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (enantiómero único, $[\alpha]_{20}^D$: +35° en acetonitrilo), utilizada como material de partida, se preparó como se indica a continuación:



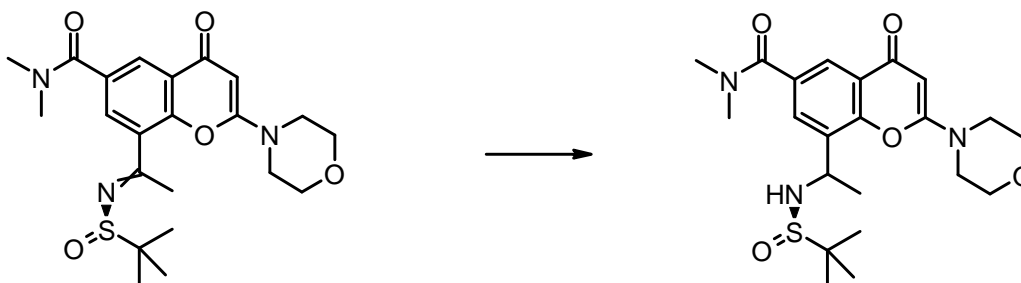
Se agregó N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (9,4 mL, 53,9 mmol) a ácido 8-acetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (5,7g, 18 mmol) en DCM (100 mL). Cinco minutos después se agregaron hidrocloreto de dimetilamina (2,9 g, 35,9 mmol) y tetrafluoroborato de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (6,92 g, 21,6 mmol). La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un 0 a 5% de MeOH / DCM. El solvente se evaporó a sequedad para proporcionar 8-acetil-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (2,75 g, 46 %) como un sólido amarillo.

Espectro de masa: $M+H^+$ 345.



Se agregó tetraetoxititanio (12,5 g, 46,5 mmol) a una solución agitada de 8-acetil-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (4 g, 11,6 mmol) y (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida (2,48 g, 20,4 mmol) en THF (100 mL) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó bajo reflujo durante 24 hrs. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se desactivó con salmuera (100ml) y se diluyó con acetato de etilo. El precipitado se eliminó por filtración sobre celite y se lavó con acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (dos veces), salmuera, se secaron sobre

sulfato de magnesio y concentraron a sequedad para proporcionar 2 g del producto deseado. Se recuperó más producto (2,8g) de la fase acuosa mediante extracción DCM. Las dos partidas se combinaron para proporcionar 8-(1-(terc-butilsulfonilimino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (4,5 g, 87 %) como una espuma amarilla, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Espectro de masa: M+H+ 448.



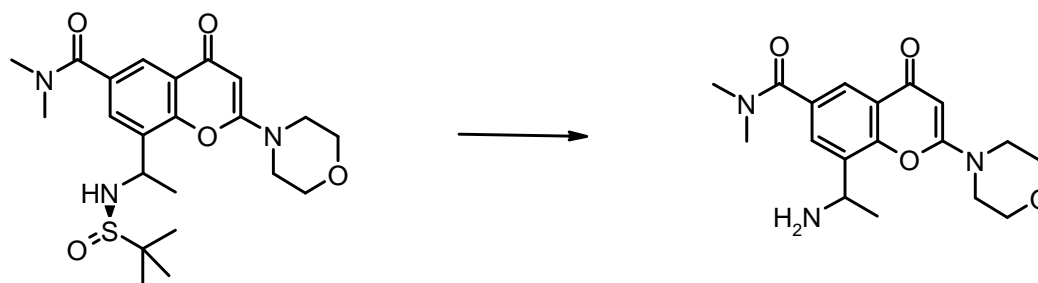
5

La 8-(1-(terc-butilsulfonilimino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida se diluyó en DCM (35 mL) y se agregó MeOH (35 mL), ácido acético (4,6 mL, 80,4 mmol) y cianotrihidroborato de sodio (1,9 g, 30,2 mmol) a -15°C. La mezcla resultante se agitó a -15°C durante 5 hrs y se dejó calentar a 0°C. Se agregó una sol. sat. de Na₂CO₃ a 0°C hasta pH~ 8-9 y se extrajo con DCM (x2). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna SiO₂, 15-40 µm-150 g Merck) eluyendo con un 5 a 15% de EtOH en DCM. Las fracciones que contenían producto impuro se concentraron y se volvieron a purificar utilizando el mismo sistema. Las fracciones que contenían 8-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida puro se combinaron y el solvente se evaporó a sequedad para proporcionar 2,48 g, (5,52 mmol, 54,9 %) como una espuma blanca. Las fracciones que contenían una mezcla de diastereoisómeros se combinaron, se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa en un sistema Waters X-Bridge. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar una partida adicional de 8-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (0,25 g, 0,556 mmol, 5,53 %) como una espuma blanca. Estas dos partidas (2,48 g) y (0,25 g) se combinaron para proporcionar 8-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (2,73 g, 60%, exceso diastereomérico >95%). Espectro de masa: M+H+ 450.

10

15

20



Enantiómero único

Enantiómero único

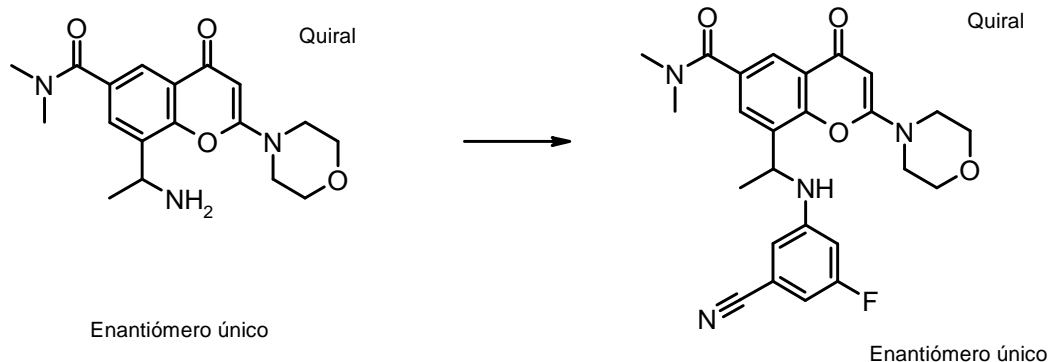
25

Se agregó cloruro de hidrógeno en dioxano 4M (15 mL, 60,1 mmol) a 8-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (2,7 g, 6,0 mmol) disuelta en dioxano (40 mL). La suspensión blanca resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se recogió por filtración, se lavó con dietil éter y se secó. Se disolvió en una sol. de amoníaco metanólico al 5% (7 N) en DCM (200 mL) y se agitó durante 5 minutos. El precipitado (NH₄Cl) se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a sequedad para proporcionar 8-(1-aminoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (enantiómero único, 1,85 g, 89%) como un sólido blancuzco. Espectro de masa: M+H+ 346, [α]_D²⁰: +35° en acetonitrilo.

30

Ejemplo 8.01

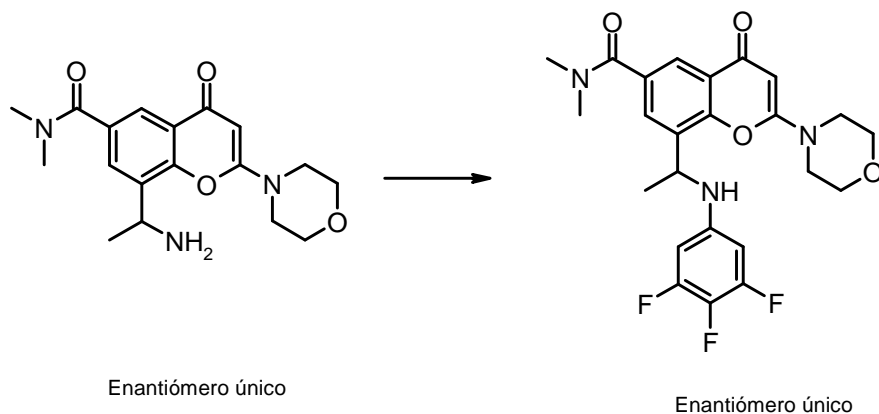
8-(1-(3-ciano-5-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (enantiómero único)



Se hizo reaccionar 8-(1-aminoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (300 mg, 0,87 mmol, $[\alpha]_{20}^D$: +35° en acetonitrilo) con 3-bromo-5-fluorobenzonitrilo (382 mg, 1,91 mmol) utilizando un procedimiento similar al que se describe en el ejemplo 8.00. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un 0 a 5% de MeOH en DCM seguido de HPLC preparativa en un sistema Waters X-Bridge. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 8-(1-(3-ciano-5-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (330 mg, 82%) como un transparente sólido blanco. Espectro de masa: M+H+ 465, $[\alpha]_{20}^D$: -128° en MeCN. Espectro NMR (CDCl₃): 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).

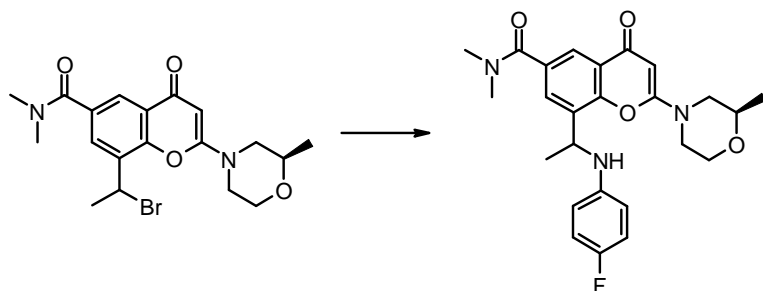
Ejemplo 8.02

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



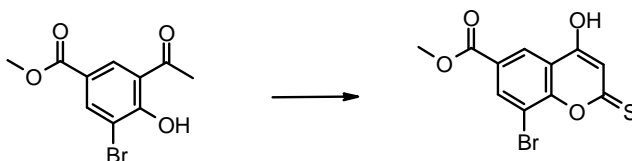
Se pesaron 8-(1-aminoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (232 mg, 0,67 mmol, $[\alpha]_{20}^D$: +35° en acetonitrilo), ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico (236 mg, 1,34 mmol), hidrato de diacetoxicobre (148 mg, 0,74 mmol) y tamices moleculares 4A (1 g) en un recipiente. Se agregaron dicloroetano (4 mL) y piridina (0,109 mL, 1,34 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días bajo una atmósfera de oxígeno. La mezcla se diluyó con DCM, se filtró a través una almohadilla de celite, el filtrado se lavó con una sol. ac. de NaOH 0,5N y la fase acuosa se extrajo con DCM. Los orgánicos combinados se secaron sobre magnesio sulfato y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un 0 a 10% de MeOH en acetato de etilo/DCM (1:1). El solvente se evaporó a sequedad para proporcionar N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(3,4,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida enantiómero único (100 mg, 31%) como una espuma blanca. Espectro de masa: M+H+ 476, $[\alpha]_{20}^D$: -108° en MeCN. Espectro 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, 1H), 4,79-4,88 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 6,03 (dd, 2H), 7,70 (d, 1H), 8,12 (d, 1H).

Ejemplo 9.0

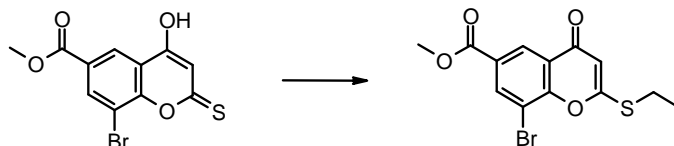
8-(1-(4-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida

Se agitaron hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (150 mg, 0,30 mmol) y 4-fluoroanilina (0,113 mL, 1,19 mmol) en DMA (1mL) a temperatura ambiente durante 4 hrs. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa utilizando una columna de fase inversa (C-18, sílice de 5 micrones, diámetro de 19 mm, 100 mm de largo, tasa de flujo de 40 mL / minuto) y mezclas polares decrecientes de agua (que contenían un 0,2% de carbonato de amonio) y acetonitrilo como eluyente. Una purificación adicional se realizó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un 0 a 10% de MeOH en DCM. El solvente se evaporó a sequedad para proporcionar a aceite que se trituró con pentano para proporcionar 8-(1-(4-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (80 mg, 59%) como un sólido blanco. Espectro 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).

El hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, utilizado como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

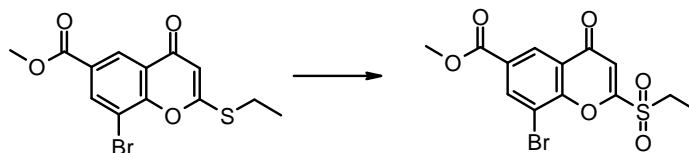


A una suspensión de 3-acetil-5-bromo-4-hidroxibenzoato de metilo (75 g, 258 mmol) en THF (350 mL) a -50°C bajo nitrógeno se agregó bis(trimetilsilil)amida de sodio (1M en THF) (904 mL, 903,58 mmol) durante un periodo de 15 min. La solución oscura se dejó calentar a -5-0°C y se agitó durante 1h. Se agregó en una porción disulfuro de carbono (24,8 mL, 413 mmol) a la solución a -20°C. La mezcla se dejó calentar a RT y se agitó durante 24hrs. La mezcla de reacción se enfrió a -50°C, se desactivó lentamente con una sol. ac. al 15% de H₂SO₄ (750 mL) (se necesita captar el H₂S que se forma). La reacción se extrajo 3 veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Este residuo se trituró con DCM (500 mL), se recogió por filtración, se lavó con éter y se secó al vacío para proporcionar 8-bromo-4-hidroxi-2-tioxo-2H-cromeno-6-carboxilato de metilo (33,5 g, 41%) como un sólido amarillo. El filtrado se evaporó y la goma oscura resultante trituró con acetato de etilo (300 mL) para proporcionar un sólido que se recogió por filtración, se lavó con éter y se secó al vacío para proporcionar una segunda partida de 8-bromo-4-hidroxi-2-tioxo-2H-cromeno-6-carboxilato de metilo (17,5 g, 22%) como un sólido anaranjado. Espectro de masa: [M-H]⁻ 314 para ambas partidas.

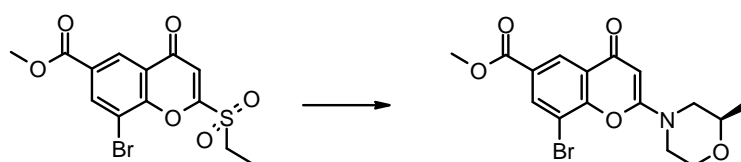


Se agregó yodoetano (2,04 mL, 25,54 mmol) a una suspensión agitada de 8-bromo-4-hidroxi-2-tioxo-2H-cromeno-6-carboxilato de metilo (2,3 g, 7,30 mmol) y carbonato de potasio (1,21 g, 8,76 mmol) en acetona (100 mL) bajo argón. La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2 hrs. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre agua y DCM. La capa acuosa se extrajo en DCM y los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un 0 a 10% de acetato de etilo en DCM. El solvente se evaporó a sequedad para proporcionar 8-bromo-2-(etilthio)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (1,8 g, 72%) como un

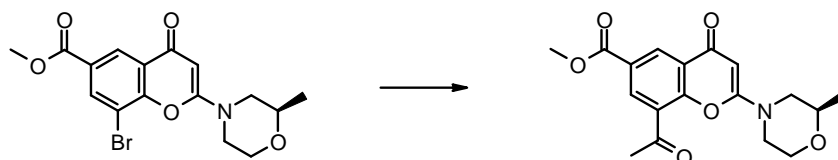
sólido anaranjado. Espectro de masa: $M+H^+$ 343.



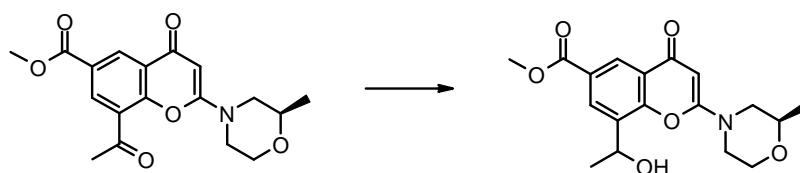
A una solución agitada de 8-bromo-2-(etilthio)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (1,8 g, 5,24 mmol) en DCM (40 mL) se agregó por goteo ácido 3-clorobenzoperoxoico (2,59 g, 10,49 mmol) mientras se mantenía la temperatura en el entorno de los 20°C con un baño de enfriamiento y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2hrs. La solución se enfrió a -15°C, el sólido se filtró y se lavó con DCM frío. El filtrado se lavó con una solución de pentahidrato de sulfato de sodio (0,651 g, 2,62 mmol) en 30mL H₂O y dos veces con una solución de NaHCO₃. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para proporcionar 8-bromo-2-(etilsulfonyl)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (1,85 g, 94 %) como un polvo rojo que consistía aproximadamente de una mezcla 70:30 sulfona/sulfóxido que se utilizó como tal en la etapa siguiente.



Una mezcla de hidrocloreto de (R)-2-metilmorfolina (0,436 g, 3,17 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,184 mL, 6,80 mmol) en DCM (5 mL) se agregó por goteo a una solución agitada de 8-bromo-2-(etilsulfonyl)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (0,85 g, 2,27 mmol) en DCM (10 mL) a 10°C bajo argón. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 hrs. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1M, las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un 0 a 10% de MeOH en DCM. El solvente se evaporó a sequedad para proporcionar, después de la trituración con éter, 8-bromo-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (0,760 g, 88 %) como una espuma amarilla pálida. Espectro de masa: $M+H^+$ 382. La reacción se repitió en una escala similar antes de continuar con la etapa siguiente.

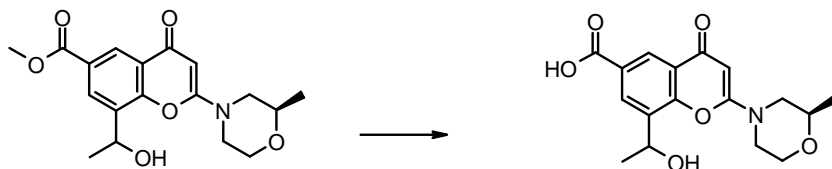


Se desgasificaron 8-bromo-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (1,45 g, 3,79 mmol), bis(trifenilfosfina) cloruro de paladio (II) (0,107 g, 0,15 mmol) y tributil(1-etoxivinil)stannano (1,346 mL, 3,98 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL), se purgó con argón y se calentó hasta 90°C durante 4 hrs. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó HCl 2N (1,9 mL, 3,79 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 1h. La mezcla de reacción se concentró, se suspendió en agua, se neutralizó con NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El producto en bruto se trituró con n-heptano, se filtró y se volvió a triturar con éter, se filtró y se secó para proporcionar 8-acetil-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (1,15 g, 88 %) como un sólido gris. Espectro de masa: $M+H^+$ 346.



A una solución de 8-acetil-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (1,15 g, 3,33 mmol) en MeOH (20 mL)/DCM (10 mL) se agregó tetrahidrobórato de sodio (0,139 g, 3,66 mmol) a -10°C. Después de 15 min, la mezcla de reacción se inactivó con agua (50 mL). Los extractos volátiles se eliminaron y la capa acuosa se extrajo

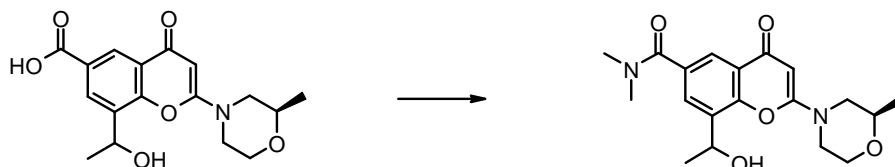
dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se trituró con MTBE/DCM (9/1) y recogió por filtración para proporcionar 8-(1-hidroxietil)-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (1,0 g, 86%) como un sólido gris, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Espectro de masa: $M+H^+$ 348.



5

Se agregó NaOH (3,56 mL, 7,11 mmol) a una suspensión agitada de 8-(1-hidroxietil)-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (988 mg, 2,84 mmol) en MeOH (10 mL)/agua (10 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se acidificó hasta un pH de 2-3 con HCl ac. 2N (7,68 mL, 7,68 mmol). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con dietil éter y se secó para proporcionar ácido 8-(1-hidroxietil)-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (900 mg, 95 %) como un sólido gris, que se utilizó sin purificación adicional. Espectro de masa: $M+H^+$ 334.

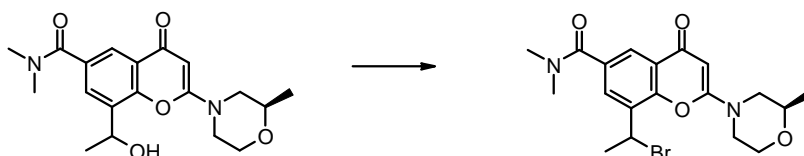
10



Se agregó en porciones tetrafluoroborato de 2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (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) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,380 mL, 7,92 mmol) suspendida en DCM (15 mL) a 10°C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. Se agregó dimetilamina (3,96 mL, 7,92 mmol) a 10°C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en una columna de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con un 0 a 10% de metanol/amoniaco (7 N) en DCM. El solvente se evaporó a sequedad para proporcionar una espuma que cristalizó a partir de acetato de etilo, el sólido se recogió por filtración y se secó a un peso constante en un horno de vacío para proporcionar 8-(1-hidroxietil)-N,N-dimetil-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (0,800 g, 84%) como un sólido blanco. Espectro de masa: $M+H^+$ 361.

15

20



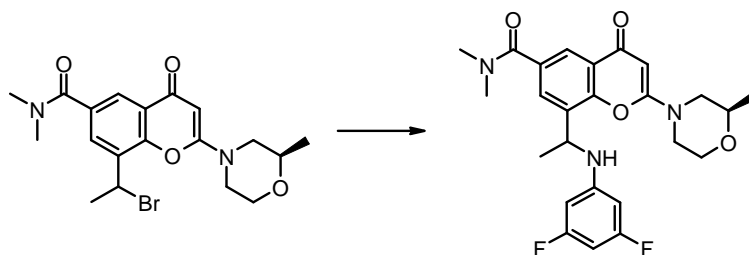
Una solución de tribromofosfina (0,215 mL, 2,29 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 mL) a 10°C se agregó por goteo a 8-(1-hidroxietil)-N,N-dimetil-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (750 mg, 2,08 mmol) suspendida en 1,2-dicloroetano (9 mL) bajo nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente bajo agitación y se diluyó con dietil éter (40 mL). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con dietil éter y se secó a un peso constante para proporcionar hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (1,3 g, 124 %) como un sólido blanco, que se utilizó sin purificación adicional. Espectro de masa: $M+H^+$ 424.

25

30

Ejemplo 9.01

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



Se hicieron reaccionar hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (1 g, 1,98 mmol) y 3,5-difluoroanilina (1,024 g, 7,93 mmol) en DMA (5 mL) como se describe en el ejemplo 9.0 para proporcionar 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (0,550 g, 57%). Espectro de masa: $M+H^+$ 472. Espectro NMR ($DMSO-d_6$): 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).

La mezcla anterior de diastereoisómeros (495 mg) se purificó mediante HPLC quiral preparativa utilizando las siguientes condiciones:

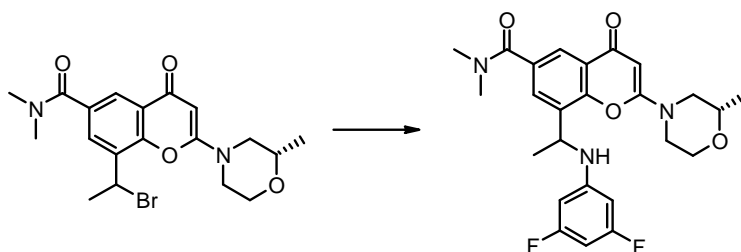
Columna	CelluCoat 250 x 50 10 μ m
Eluyente	Heptano/IPA/TEA 50/50/0,1
Temperatura de horno	Ambiente
Flujo	120 mL/min
Longitud de onda	270 nm
Conc. de la muestra	50 mg/ml EtOH/DCM 1:1
Cantidad de inyección	495 mg

Diastereoisómero de primera elución 234 mg (**Ejemplo 9.01a**) $[\alpha]_{20}^D$: +136° en MeCN.

Diastereoisómero de segunda elución 240 mg (**Ejemplo 9.01b**) $[\alpha]_{20}^D$: -99° en MeCN.

Ejemplo 9.02

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



Una solución de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-((S)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (670 mg, 1,42 mmol) y 3,5-difluoroanilina (736 mg, 5,70 mmol) en DMA (4 mL) se agitaron a 50°C durante 4 hrs y a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución ac. sat. de hidrógenocarbonato de sodio, agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un 0 a 10% de MeOH en DCM. El solvente se evaporó a sequedad y la espuma que se obtuvo

se trituró con dietil éter para proporcionar un sólido blanco que se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-((S)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (400 mg, 60%). Espectro de masa: $M+H^+$ 472. Espectro NMR ($CDCl_3$): 1,25 (d, 3H), 1,61 (d parcialmente oculta por H_2O , 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, 1H), 5,97 (d, 2H), 6,13 (t, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,12 (d, 1H).

La mezcla anterior de diastereoisómeros (370 mg) se purificó mediante HPLC quiral preparativa utilizando las siguientes condiciones:

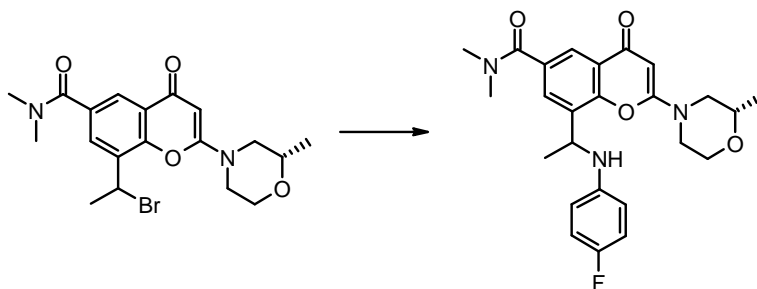
Columna	Chiralpak IC 20 x 250mm, 10 μ m
Eluyente	DCM/IPA 6:4
Temperatura de horno	Ambiente
Flujo	20 mL/min
Longitud de onda	280 nm
Conc. de la muestra	110 mg/mL en DCM/MeOH 6:4
Inyección	55 mg

Diastereómero de primera elución 122 mg (**Ejemplo 9.02a**) $[\alpha]_{20}^D$: +111° en MeCN

10 Diastereómero de segunda elución 105 mg (**Ejemplo 9.02b**) $[\alpha]_{20}^D$: -163° en MeCN

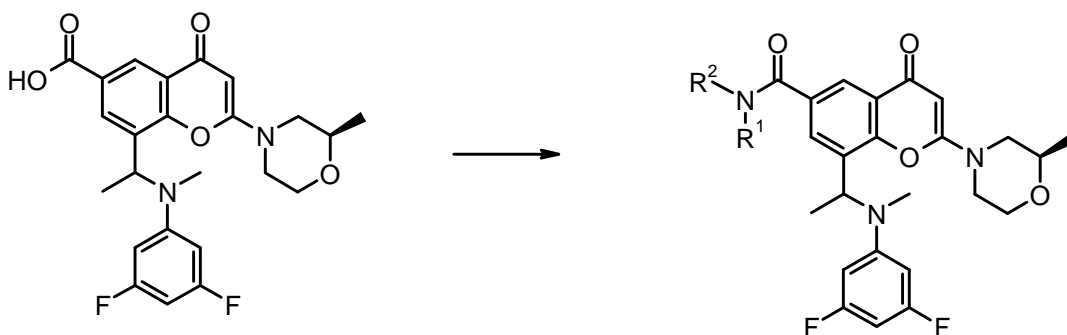
Ejemplo 9.03

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



15 Se agitaron 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-((S)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (110 mg, 0,20 mmol) y 4-fluoroanilina en DMA (1 mL) a 50°C durante 5 hrs. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa en un sistema Waters X-Bridge. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron. La goma que se obtuvo se trituró en dietil éter y éter de petróleo, el sólido resultante se recogió por filtración y se secó para proporcionar 8-(1-(4-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-((S)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (45 mg, 51%) como un sólido blanco. Espectro de masa: $M+H^+$ 545. Espectro NMR ($CDCl_3$): 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).

Ejemplo 10.0



5

Para la preparación de los compuestos de los ejemplos 10,01 a 10,03 (que se muestran en la tabla III), se agregó en una porción TBTU (96 mg, 0,30 mmol) a una solución agitada del reactivo de amina deseado (-, 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) y 4-metilmorfolina (0,066 mL, 0,60 mmol) en DMF (1 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa en un sistema Waters X-Bridge. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad.

Tabla III

Ej.	Reactivo de amina	Estructura	Producto	Masa del producto	Rendimiento	MH ⁺
10.01	dimetilamina		8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N,N-dimetil-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida	83 mg	63%	486
10.02	2-(metilamino)etanol		8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N-(2-hidroxi)etil)-N-metil-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida	79 mg	56%	516
10.03	piperidin-4-ol		8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-(4-hidroxi)6-(4-hidroxi)6-(4-hidroxi)piperidina-1-carbonil)-2-((R)-2-metilmorfolino)-4H-cromeno-4-ona	85 mg	58%	542

10

Notas

A continuación se proporcionan datos característicos adicionales de los productos.

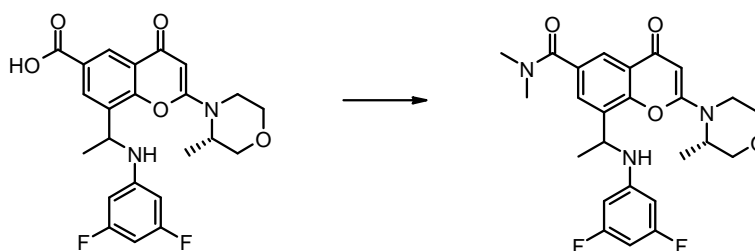
Ejemplo 10.01: DMSO₆ a 323 °K: 1,01 (d, 1,5H), 1,02 (d, 1,5H), 1,57 (d, 3H), 2,63 (s, 1,5H), 2,67 (s, 1,5H), 2,65-2,71 (m, 0,5H), 2,74-2,83 (m, 0,5H), 2,98 (bs, 6H), 3,31-3,55 (m, 2H), 3,61-3,81 (m, 4H), 5,56 (s, 1H), 5,59 (q, 1H), 6,37 (t, 1H), 6,57 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,92 (s, 1H).

Ejemplo 10.02: DMSO₆ 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, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,59 (q, 1H), 6,37 (t, 1H), 6,55 (d, 2H), 7,74 (bs, 1H), 7,93 (s, 1H).

Ejemplo 10.03: DMSO₆ 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 oculto por DMSO₆, 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 oculta 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).

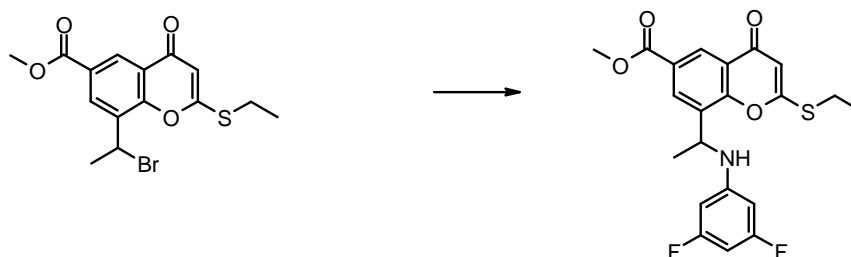
Ejemplo 11

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

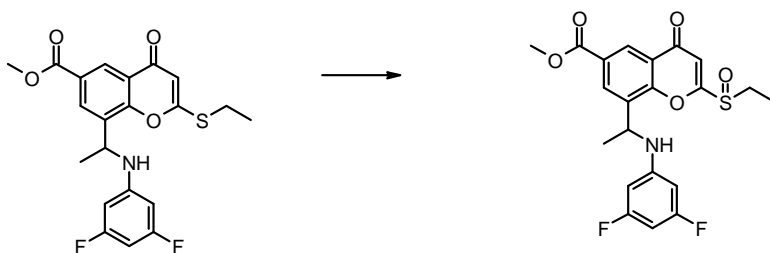


Se agregó en una porción tetrafluoroborato de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (55,6 mg, 0,17 mmol) a una solución agitada de ácido 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-((S)-3-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (70 mg, 0,16 mmol), dimetilamina (0,095 mL, 0,19 mmol) y 4-metilmorfolina (0,038 mL, 0,35 mmol) en DMF (1 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa utilizando una columna de fase inversa (C-18, sílice de 5 micrones, diámetro de 19 mm, 100 mm de largo, tasa de flujo de 40 mL / minuto) y mezclas polares decrecientes de agua (que contenían 0,2% de carbonato de amonio) y acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar un residuo que se trituró con Et₂O, se filtró y se secó para proporcionar 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (45 mg, 61 %) como un sólido naranja pálido. Espectro de masa: M+H⁺ 471. Espectro 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, 1H), 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).

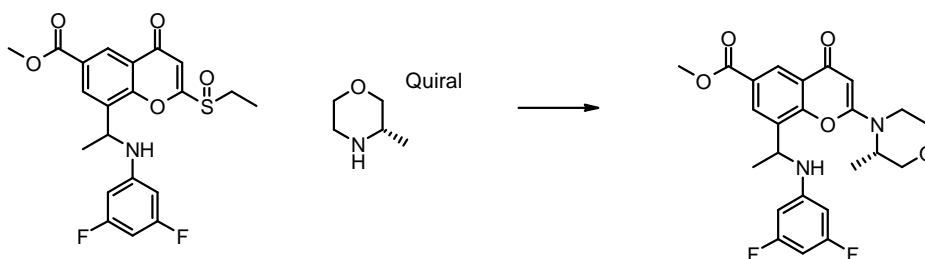
El ácido 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-((S)-3-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico, utilizado como material de partida, se preparó como se indica a continuación:



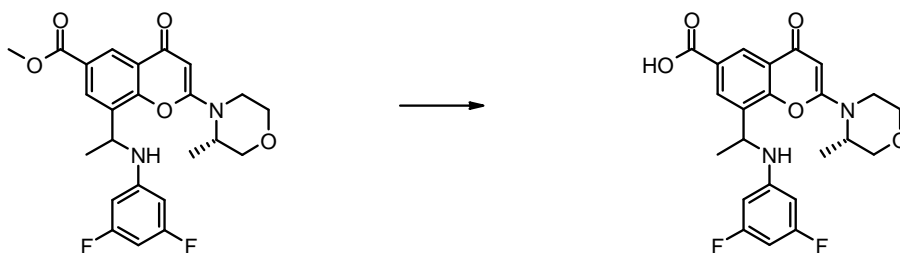
Se agitaron 8-bromo-2-(etiltio)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (850 mg, 2,29 mmol, que se preparó como se describe en el ejemplo 9) y 3,5-difluoroanilina (621 mg, 4,81 mmol) en DMA (10 mL) a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua/acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un 0 a 25% de acetato de etilo en diclorometano. El solvente se evaporó a sequedad para proporcionar 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-(etiltio)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (550 mg, 57 %) como un sólido blancuzco. Espectro de masa: M+H⁺ 420.



Se agregó en una porción ácido 3-clorobenzoperoxoico (326 mg, 1,13 mmol) a una suspensión agitada de 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-(etiltio)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (475 mg, 1,13 mmol) en DCM (5 mL) que se enfrió con un baño de agua/hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La suspensión se enfrió a -15°C y se filtró, el sólido se lavó con DCM frío (5 mL). El filtrado se lavó con una sol. ac. de tiosulfato de pentahidrato de sodio en agua (10 mL) y con una mezcla de una sol. sat. de NaHCO₃ y agua (1:1, 15 mL). La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para proporcionar el producto 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-(etilsulfinil)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo bruto (500 mg, 100 %) como una espuma rojiza. Espectro de masa: M+H⁺ 436.

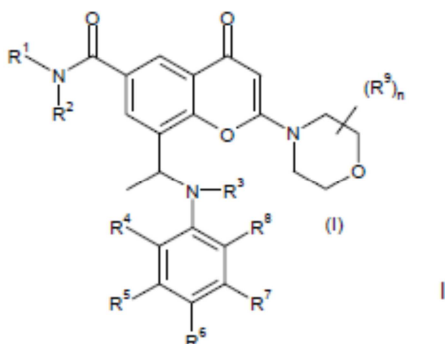


Se agregó (S)-3-metilmorfolina (87 mg, 0,86 mmol) a una solución agitada de 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-(etilsulfinil)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (250 mg, 0,57 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,150 mL, 0,86 mmol) en acetonitrilo (3 mL) a RT. La mezcla marrón resultante se agitó a 75°C durante 7 horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con DCM, se lavó con ácido clorhídrico 1M, salmuera 1M, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un 0 a 5% de MeOH en DCM. El solvente se evaporó a sequedad para proporcionar 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-((S)-3-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (90 mg, 34 %) como una espuma amarilla. Espectro: [M-H]⁻ 457.



Se agregó NaOH 2N (0,206 mL, 0,41 mmol) a una suspensión 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) en MeOH (1 mL)/THF (1 mL) y se enfrió con un baño de hielo-agua. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción no se completó por lo que la temperatura se incrementó hasta 35°C y se agitó durante una hora adicional. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo, el pH se ajustó a 2-3 con ácido clorhídrico 1M y los volátiles se evaporaron. El precipitado resultante se recogió por filtración, se secó, se trituró con dietil éter, se recogió por filtración y se secó nuevamente al vacío para proporcionar ácido 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-((S)-3-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (75 mg, 86 %). Espectro de masa: M+H⁺ 445.

5



estos.

3. Un compuesto de fórmula I de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, donde R^3 es H o metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

5 4. Un compuesto de fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo(1-3C), alquenilo(2-3C), alquinilo(2-3C), alcoxi(1-3C) y ciano; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

5. Un compuesto de fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R^6 y R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo(1-3C), alquenilo(2-3C), alquinilo(2-3C), alcoxi(1-3C) y ciano; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

10 6. Un compuesto de fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde n es 1 y R^9 es metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

7. Un compuesto de fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, donde:

R^1 es H o alquilo(1-4C);

15 R^2 es alquilo(1-4C) sustituido opcionalmente por halógeno, hidroxilo, alcoxi(1-3C), ciano, alquil(1-3C)amino o di-[alquil(1-3C)]amino; o

R^1 y R^2 juntos forman un nitrógeno de 4 a 7 miembros que contiene un sistema de anillo heterociclilo, que contiene opcionalmente 1 heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, donde un átomo de azufre del anillo se oxida opcionalmente para formar el/los S-óxido(s), y dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, alquilo(1-3C), alcoxi(1-3C), o hidroxilo-alquilo(1-3C);

20 R^3 es H o metilo;

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo(1-3C), alquenilo(2-3C), alquinilo(2-3C), alcoxi(1-3C) y ciano;

R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo(1-3C), alquenilo(2-3C), alquinilo(2-3C), alcoxi(1-3C) y ciano;

25 n es 0; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

8. Un compuesto de fórmula I de conformidad con la reivindicación 1 donde:

R^1 es H, metilo o etilo;

R^2 es alquilo(1-4C) sustituido opcionalmente por halógeno, hidroxilo, alcoxi(1-3C), ciano, alquil(1-3C)amino o di-[alquil(1-3C)]amino; o

30 R^1 y R^2 juntos forman un nitrógeno que contiene un sistema de anillo heterociclilo, seleccionado de azepanilo, oxazepanilo, azetidino, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, y dicho anillo se sustituye opcionalmente por halógeno, hidroxilo, alquilo(1-3C), alcoxi(1-3C) o hidroxilo-alquilo(1-3C);

R^3 es H;

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de H, fluoro o cloro;

35 R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de H o halógeno;

n es 0; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

9. Un compuesto de fórmula I de conformidad con la reivindicación 1 donde:

R^1 es H, metilo o etilo;

R² es metilo, etilo, ciclopropilmetilo, 2-fluoroetilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo o 2-(dimetilamino)etilo; o

5 R¹ y R² juntos forman un nitrógeno sustituido opcionalmente que contiene un sistema de anillo heterociclilo, seleccionado de azepan-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, azetidín-1-ilo, 3-fluoroazetidín-1-ilo, 3-hidroxiazetidín-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 o 4-metilpiperazin-1-ilo;

R³ es H o metilo;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de H, fluoro o cloro;

R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de H, fluoro o cloro;

10 n es 0; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

10. Un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y 7 a 9, que es 8-((1R)-1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida.

15 11. Un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y 7 a 9, que es 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida.

12. Un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde el compuesto es un enantiómero único que está en un exceso enantiomérico (%ee) de ≥ 95 .

20 13. La forma B de un compuesto de fórmula I que es (-)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida de conformidad con la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos dos picos específicos en aproximadamente 2-theta = 20,7° y 13,8° donde dichos valores pueden ser más o menos 0,5° 2-theta.

25 14. Una combinación adecuada para el tratamiento del cáncer que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de conformidad con la reivindicación 1 y un antiandrógeno.

15. Una combinación adecuada para el tratamiento del cáncer que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 10 y 12, que es 8-((1R)-1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida y un taxoide.

30 16. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

17. Un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para utilizar en terapia.

35 18. Un derivado de cromenona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para utilizar en la prevención o tratamiento de tumores que son sensibles a la inhibición de enzimas PI 3-quinasa.

19. Un derivado de cromenona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para utilizar en el tratamiento del cáncer de mama, colorrectal, de pulmón y de próstata.

40 20. Un derivado de cromenona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para utilizar en el tratamiento del cáncer del ducto biliar, de huesos, vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovario, páncreas, piel, testículos, tiroides, útero, cuello uterino y vulva, y de leucemias, mieloma múltiple y linfomas.

Figura A: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma A del ejemplo 3.06b

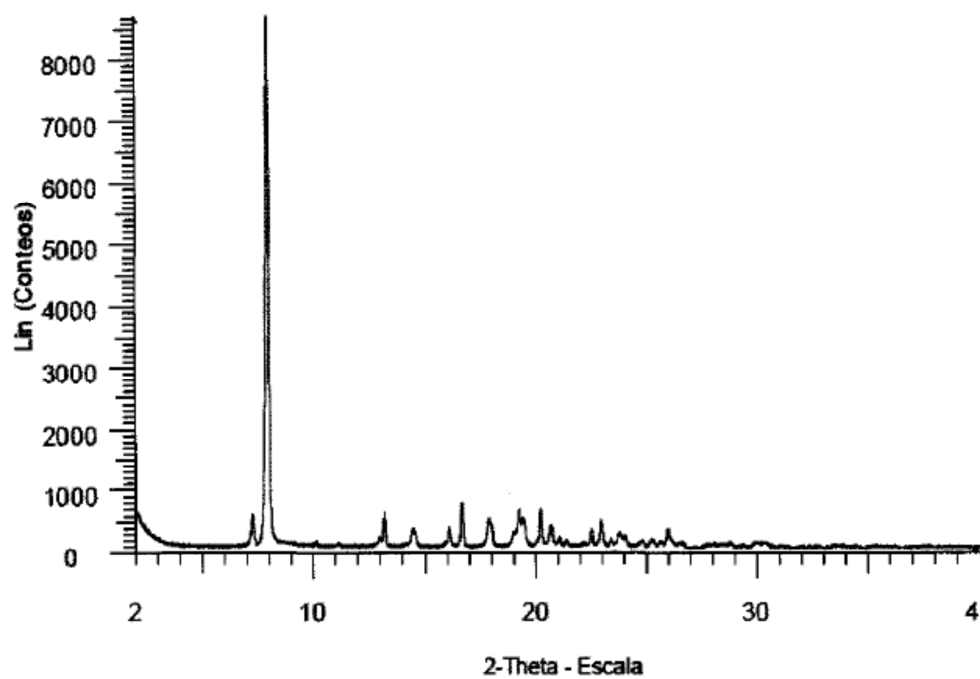


Figura B: Termograma DSC de la forma A del ejemplo 3.06b

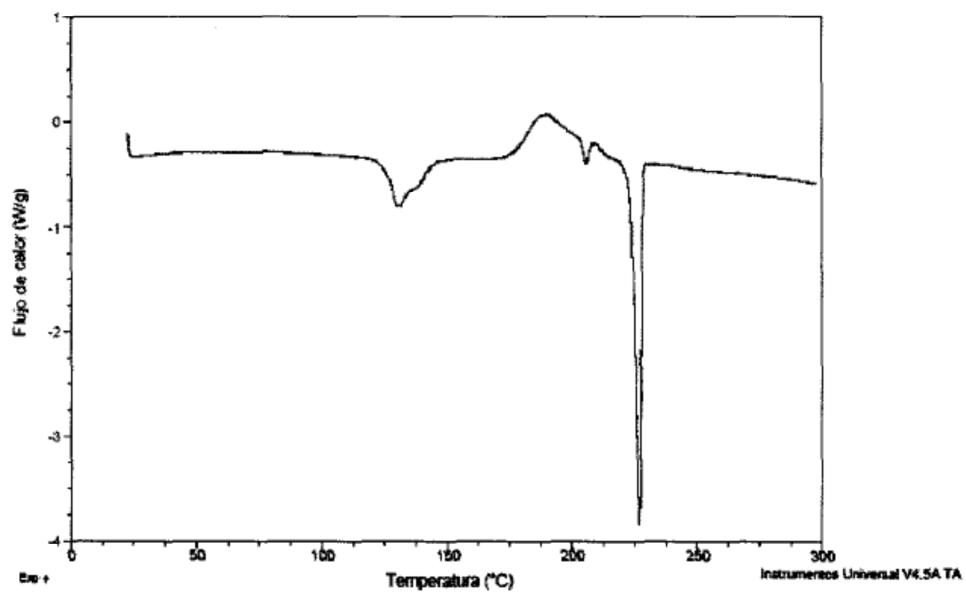


Figura C: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma B del ejemplo 3.06b

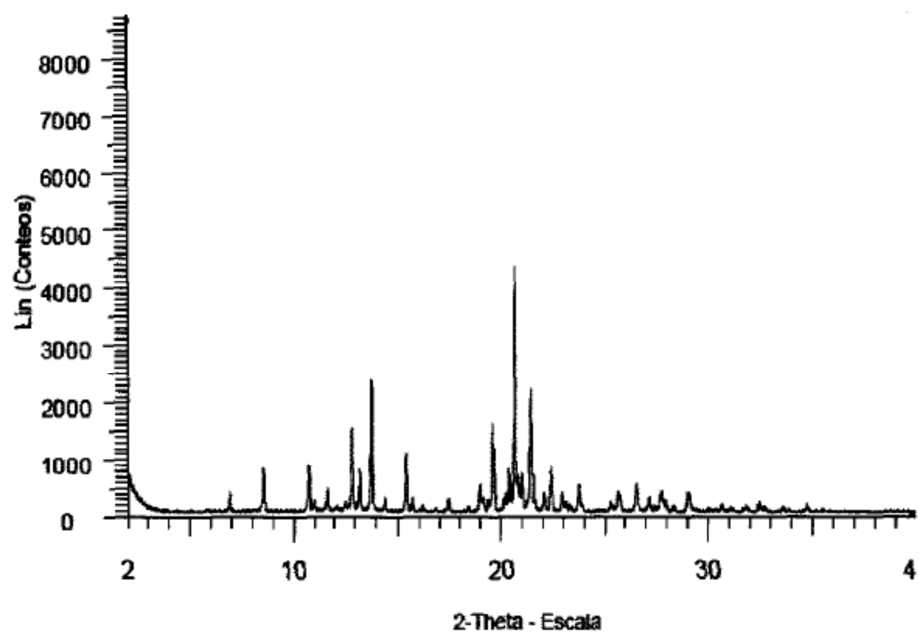


Figura D: Termograma DSC de la forma B del ejemplo 3.06b

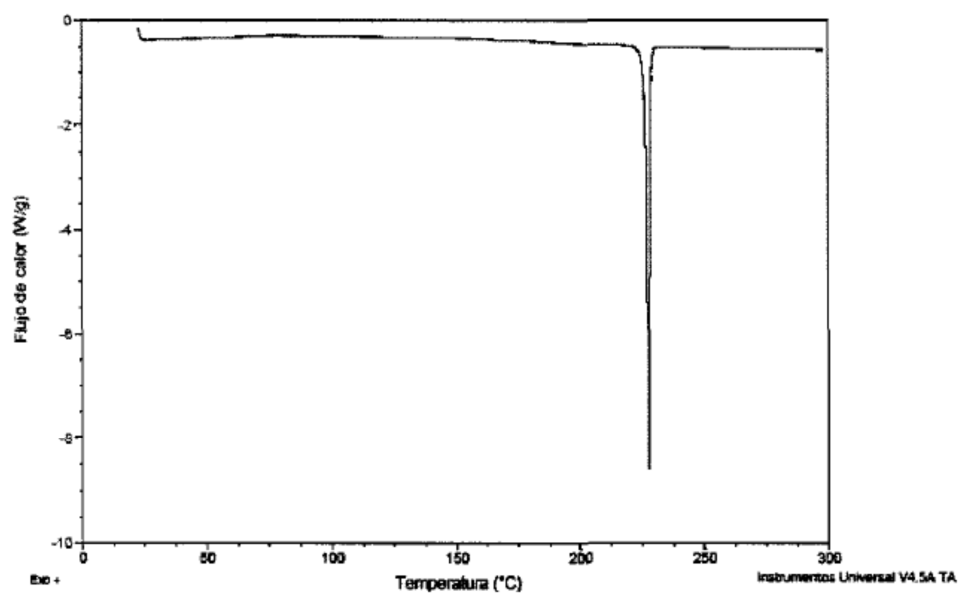


Figura E: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma A del ejemplo 3.13b

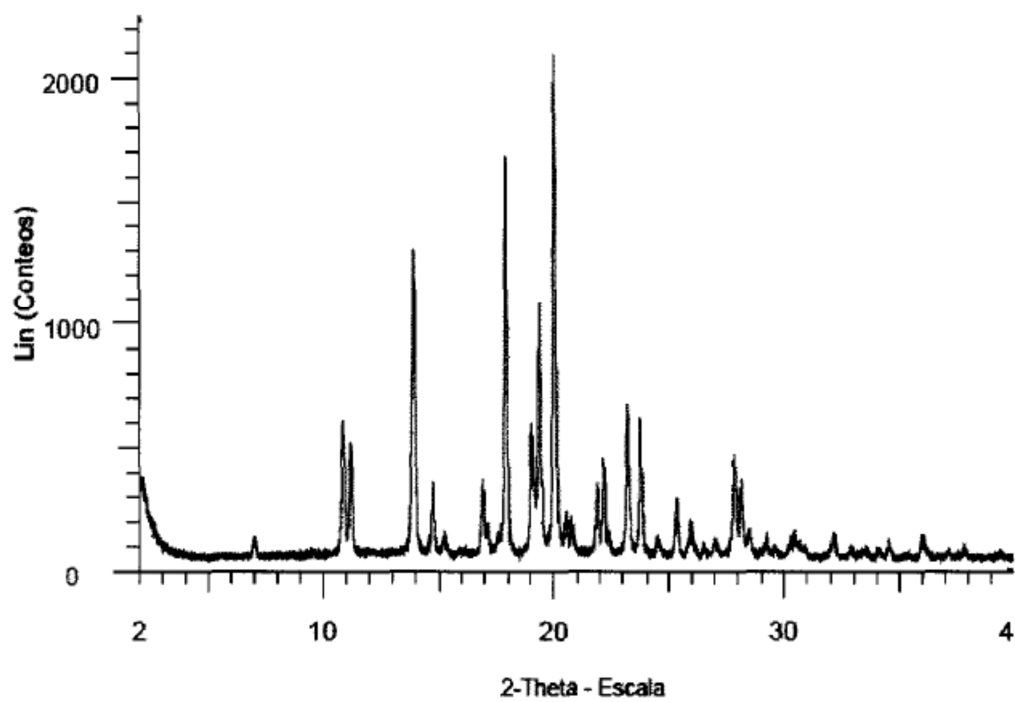


Figura F: Termograma DSC de la forma A del ejemplo 3.13b

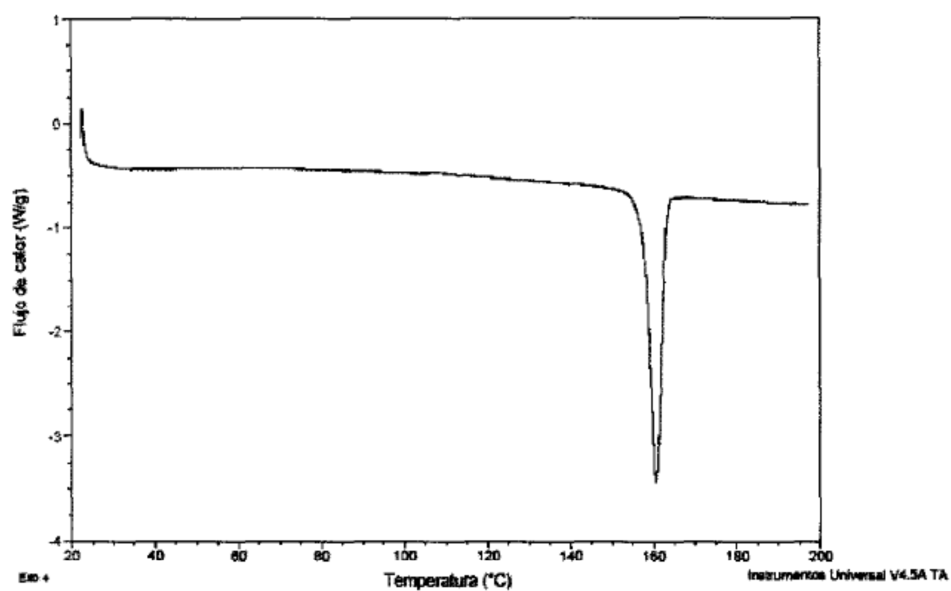


Figura G: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma B del ejemplo 3.13b

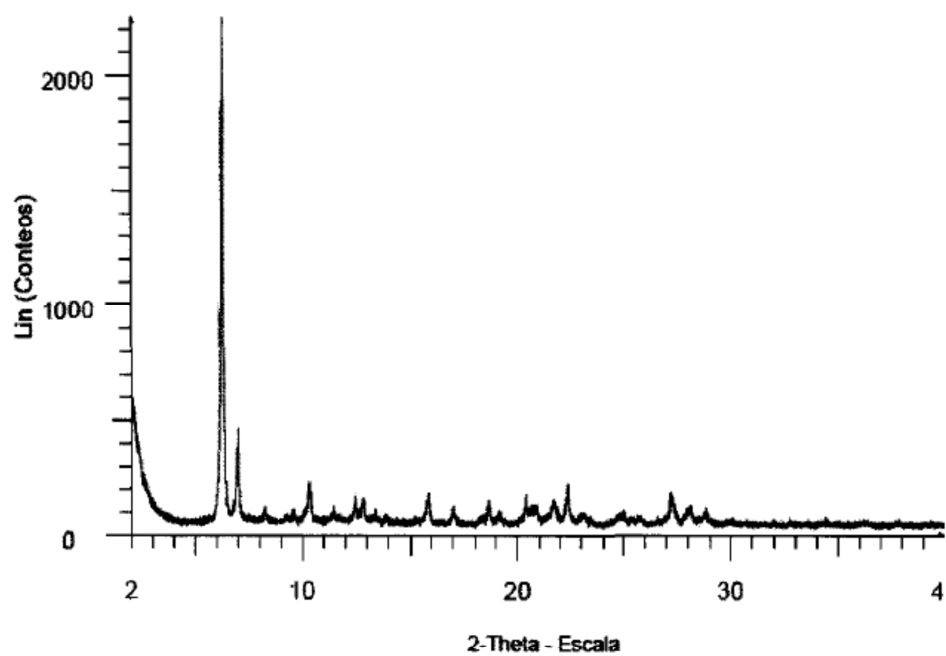


Figura H: Termograma DSC de la forma B del ejemplo 3.13b

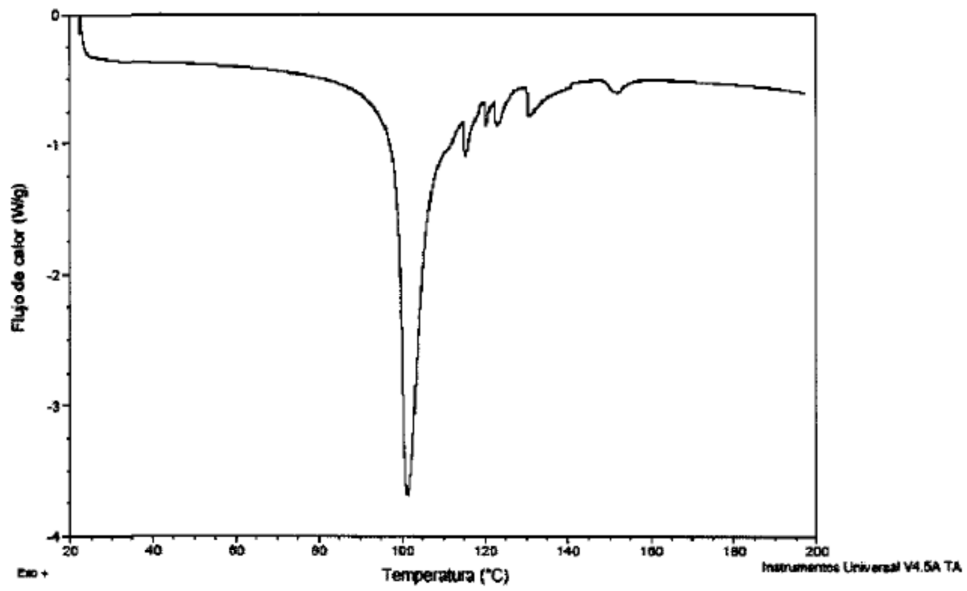


Figura I: Termograma TGA de la forma B del ejemplo 3.13b

