SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-068977- -00000-0000

Fecha: 2012-04-26 16:40:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 216

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: **DERIVADOS DE LA CROMENONA**

SOLICITANTES: ASTRAZENECA AB

DIRECCIÓN: S-151- 85 Sodertalje Suecia

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 26 de Abril de 2012

P2012/000046

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIA

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-068977- -00000-0000

Fecha: 2012-04-26 16:40:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 216

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2012/000046**

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: ASTRAZENECA AB
Dirección: S-151- 85 Sodertalje Suecia
Nacionalidad o Domicilio: Suecia.
Lugar de Constitución: Suecia.
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [x] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79.782.747
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/GB2010/051788 Fecha Octubre 25, 2010

Publicación Internacional No. WO 2011/051704 Fecha Mayo 5, 2011

(6) **Título (54)** **DERIVADOS DE LA CROMENONA**

Clasificación Internacional (51) C07K 311/22, A61K 31/558, A61K 31/5377

Prioridad **SI** [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
EP	Octubre 27, 2009	09306017.6

(9) **Comprobante de pago No.** 12- **Fecha** Abril 2012

ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [X] Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 08-129.814
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [X] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/GB2010/051788

Bernard Christophe BARLAAM
La Pompelle , BP 1050, F-51689
Reims, Cedex 2
Francia
Nacionalidad: Francesa

Sebastien Louis DEGORCE
La Pompelle , BP 1050, F-51689
Reims, Cedex 2
Francia
Nacionalidad: Francesa

Marie Paul Christine LAMBERT-VAN DER BREMPT
La Pompelle , BP 1050, F-51689
Reims, Cedex 2
Francia
Nacionalidad: Belga

Robert Remy MORGENTIN
La Pompelle , BP 1050, F-51689
Reims, Cedex 2
Francia
Nacionalidad: Francesa

Patrick PLE
La Pompelle , BP 1050, F-51689
Reims, Cedex 2
Francia
Nacionalidad: Francesa

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0040900

Bogotá D.C., Abril 26 de 2012 - 10:45:22

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	455539792	25/04/2012	5.900.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	590.000.00	590.000.00
				$590.000.00

==========

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-***-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-068977- -00000-0000
Fecha: 2012-04-26 16:40:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 216

Traducción oficial de un documento cuyo original está en inglés

No. 11426

El Ministerio de Relaciones Exteriores en Estocolmo certifica por el presente documento que Mrs. Anna-Karin Östin, de la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, Sundsvall, ha expedido y firmado la anterior certificación en su calidad oficial.

En Estocolmo, este día 14 de Agosto de 2007.

(Firmado)

Hay un sello del Ministerio de Relaciones Exteriores de Suecia.

Hay un sello firmado de la Embajada de Sudán en Estocolmo.

Firma de Agneta S...

Y sello de ...

Firma: Mohamed Hussein.

Fecha: 20 de Agosto de 2007.

Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Certificación Notarial

Yo, la suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la ciudad de Estocolmo, certifico por medio del presente que Anders Burén, debidamente autorizado para firmar en nombre de Astrazeneca AB ha expedido y firmado el anterior documento en original, del cual la presente es una copia auténtica.

Derechos: 340 coronas. Estocolmo, 26 de Octubre de 2007.

Ex oficio:

(Firmado) Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Apostilla adjunta:

APOSTILLE
(Convention du La Haye du 5 octobre 1961)

1. País:	Suecia
	El presente documento público
2. Ha sido firmado por:	Anne-Marie Bonde
3. Actuando en calidad de:	Notario Público
4. Lleva el sello / estampilla de:	Notario Público de Estocolmo.
	Certificado
5. En:	Estocolmo
6. El:	Día 26 de Octubre de 2007
7. Por:	Björn Sandin, Notario Público
8. Bajo el No.	4071
9. Sello / estampilla:	Björn Sandin, Notario Público de Estocolmo.
10. Firma:	(Firmado)

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Cert.Min. Rel."

Fecha: 13 de Noviembre de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 10-054

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. **Country : Sweden**

   This public document

2. **has been signed by** Anne-Marie Bonde

3. **acting in the capacity of** Notary Public

4. **bears the seal/stamp of**

   Notary Public in Stockholm

Certified

5. **at** Stockholm

6. **the** 26.10.2007

7. **by** Björn Sandin

   Notary Public

8. **No** 4071

9. **Seal/stamp:**

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
BJÖRN SANDIN

10. **Signature:**

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olart
J. Ian Raisbec
Ana María Frie
Juan Guillermo Mour
Natalia Castr

Zayde Chahí
Simón Salino
Alexander Agudel
Camilo A. Rodrígue
Lina Mosquer
Catalina Barbastefan

Of Couns
Guillermo Chahí
Graciela Mel
Jacqueline Chaparr
Cruz E. de Moncalean

Power of Attorney

The undersigned, AstraZeneca AB

domiciled in Vastra Malarehamnen 9 S-151 85 Sodertalje, Sweden

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications, collect refunds, desist, settle, conciliate or negotiate. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir, transigir, y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma: **Anders Burén**
Authorized Signatory

Date/Fecha: 24 OCTOBER 2007

City,Country/Ciudad,País: SODERTÄLJE

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
ANNE-MARIE BONDE

I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm
hereby certify that
ANDERS BURÉN
duly authorized to sign for
ASTRAZENECA AB
has issued and signed the foregoing document.

Fee 340:- Crowns

Stockholm 2007-10-26
Ex officio:

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
ANNE-MARIE BONDE

Anders Burén
Authorized Signatory

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date,

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as DULY AUTHORISED SIGNATORY of ASTRAZENECA AB

3. That ASTRAZENECA AB having its principal place of business located in SODERTALJE, SWEDEN is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

1. CERTIFICATE OF INCORPORATION OF ASTRAZENECA AB

2. AUTHORISATION IN FAVOUR OF SIGNATORY

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):
Name and Particulars (e.g. Notary's name, Jurisdiction, Date of Licence Expiration)
SEAL (optional)

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
ANNE-MARIE BONDE

Traducción oficial de un documento cuyo original está en inglés

BOLAGSVERKET

851 81 Sund... Tel. 060-18 40 00 - Fax: 060 129840.
bolagsverket@bolagsverket (llegible)

Certificado de Existencia

Yo, Anna-Karin Östin, de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, certifico por medio del presente documento que

AstraZeneca AB

Registro No. 556011-7482

es una compañía debidamente constituida según las leyes de Suecia, vigente y con existencia corporativa legal hasta donde muestran los registros de esta oficina en la fecha que se indica más adelante.

En testimonio de lo anterior, he puesto mi firma y estampado el sello oficial de Bolagsverket en Sundsvall, este día 8 de Agosto del año 2007.
(Firmado) Anna-Karin Östin.
Hay un sello de Bolagsverket

Bolagsverket, la Oficina de registro de Compañías de Suecia, es el Registrador Oficial de las Compañías Limitadas y otras formas de empresas comerciales en Suecia. Antes de que se expida un Certificado de existencia, los registros radicados en esta oficina se examinan para tener la seguridad de que la compañía en cuestión llena los siguientes requerimientos:

- La compañía tiene una Junta Directiva competente
- La compañía tiene un Auditor titulado calificado.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

- La compañía ha llenado sus obligaciones con respecto a la radicación correcta de su informe anual.
- La compañía no es el sujeto de acciones legales de división de compañías, terminación o bancarrota.
- La compañía no ha sido disuelta como resultado de una fusión y no ha salido del registro por ninguna otra razón.

El Certificado está firmado por un funcionario autorizado para expedir estos y similares documentos en nombre de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia.

Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Certificación Notarial

Yo, la suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la ciudad de Estocolmo, certifico por medio del presente que Anna-Karin Östin, debidamente autorizada para firmar en nombre de la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, ha expedido y firmado el anterior documento en original, del cual la presente es una copia auténtica.

Derechos: 340 coronas. Estocolmo, 26 de Octubre de 2007.

Ex oficio:

(Firmado) Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Apostilla adjunta:

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

APOSTILLE
(Convention du La Haye du 5 octobre 1961)

1. País:	Suecia
	El presente documento público
2. Ha sido firmado por:	Anne-Marie Bonde
3. Actuando en calidad de:	Notario Público
4. Lleva el sello / estampilla de:	Notario Público de Estocolmo.
	Certificado
5. En:	Estocolmo
6. El:	Día 26 de Octubre de 2007
7. Por:	Björn Sandin, Notario Público
8. Bajo el No.	4070
9. Sello / estampilla:	Björn Sandin, Notario Público de Estocolmo.
10. Firma:	(Firmado)

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Cert.Bolagsverket"

Fecha: 13 de Noviembre de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 10-053

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Ministerio

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. **Country :** Sweden

   This public document

2. **has been signed by** Anne-Marie Bonde

3. **acting in the capacity of** Notary Public

4. **bears the seal/stamp of**

   Notary Public in Stockholm

Certified

5. **at** Stockholm

6. **the** 26.10.2007

7. **by** Björn Sandin

   Notary Public

8. **No** 4070

9. **Seal/stamp:**

10. **Signature:**

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
BJÖRN SANDIN

Bolagsverket

851 81 Sundsvall
Besökare: Badhusparken
Tel: 060-18 40 00 • Fax: 060-12 98 40
bolagsverket@bolagsverket.se • bolagsverket.se

Certificate of Good Standing

I, Anna-Karin Östin, of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, do hereby certify that

AstraZeneca AB
registration number: **556011-7482**

is a duly incorporated company under the laws of Sweden and is in good standing and has a legal corporate existence as far as the records of this office show as of the date stated below.

In testimony hereof, I have hereunto set my hand and the official seal of Bolagsverket at Sundsvall, this 8th day of August in the year of two thousand and seven.

Anna-Karin Östin

Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, is the official registrar of limited companies and other forms of business enterprise in Sweden. Before a Certificate of Good Standing is issued, the records kept by this office are examined to ensure that the following requirements are fulfilled for the company in question:

- the company has a registered competent board of directors
- the company has a registered qualified auditor
- the company has fulfilled its obligations regarding the correct filing of its annual report
- the company is not the subject of company division, winding up or bankruptcy proceedings
- the company has not been dissolved as the result of a merger and has not been struck off the register for any other reason

The Certificate is signed by an official authorized to issue these and similar documents on behalf of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office.

I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm

hereby certify that

ANNA-KARIN ÖSTIN

duly authorized to sign for

THE SWEDISH COMPANIES REGISTRATION OFFICE

has issued and signed the foregoing document in original of which this is a true copy.

Fee 340:- Stockholm 2007-10-26

Crowns Ex officio:

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
ANNE-MARIE BONDE

11426

The Ministry for Foreign Affairs in Stockholm hereby certifies that

Mr/s Anna-Karin Bäte

Swedish Companies Registration Office, Sundsvall

has issued and signed the foregoing attestation in his/her official capacity

Fee Stockholm this 14th day of August

Kr 60/- PAID 2007

Agneta Ödelelund

MINISTRY FOR FOREIGN AFFAIRS STOCKHOLM

EMBASSY OF THE REPUBLIC OF THE SUDAN STOCKHOLM

SIGNATURE OF Agneta Ödelelund

AND STAMP OF : Sec. MFA

SIGNATURE : Mohamed Hussein

DATE : 20-08-07

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
ANNE-MARIE BONDE

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
5 May 2011 (05.05.2011)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2011/051704 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 311/22 (2006.01) *A61K 31/558* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/GB2010/051788

(22) International Filing Date:
25 October 2010 (25.10.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09306017.6 27 October 2009 (27.10.2009) EP

(71) Applicant *(for all designated States except MG, US)*: **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(71) Applicant *(for MG only)*: **ASTRAZENECA UK LIMITED** [GB/GB]; 2 Kingdom Street, London, Greater London W2 6BD (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **BARLAAM, Bernard, Christophe** [FR/FR]; AstraZeneca Pharma, Z.I La Pompelle, BP 1050, F-51689 Reims, Cedex 2 (FR). **DEGORCE, Sebastien, Louis** [FR/FR]; AstraZeneca Pharma, Z.I La Pompelle, BP 1050, F-51689 Reims, Cedex 2 (FR). **LAMBERT-VAN DER BREMPT, Christine, Marie, Paul** [BE/FR]; AstraZeneca Pharma, Z.I La Pompelle, BP 1050, F-51689 Reims, Cedex 2 (FR). **MORGENTIN, Remy, Robert** [FR/FR]; AstraZeneca Pharma, Z.I La Pompelle, BP 1050, F-51689 Reims, Cedex 2 (FR). **PLE, Patrick** [FR/FR]; AstraZeneca Pharma, Z.I La Pompelle, BP 1050, F-51689 Reims, Cedex 2 (FR).

(74) Agent: **ASTRAZENECA INTELLECTUAL PROPERTY**; AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

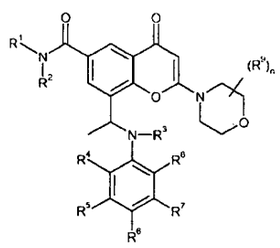
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

(54) Title: CHROMENONE DERIVATIVES WITH ANTI-TUMOUR ACTIVITY



(I)

(57) Abstract: The invention concerns chromenone derivatives of Formula (I) or a pharmaceutically-acceptable salts thereof, wherein each of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, n and R^9 has any of the meanings defined hereinbefore in the description; processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in the manufacture of a medicament for use in the treatment of cell proliferative disorders.

WO 2011/051704 A1

CHROMENONE DERIVATIVES WITH ANTI-TUMOUR ACTIVITY

The invention concerns certain novel chromenone derivatives, or pharmaceutically-acceptable salts thereof, which possess anti-cancer activity and are accordingly useful in methods of treatment of the human or animal body. The invention also concerns processes for the manufacture of said chromenone derivatives, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapeutic methods, for example in the manufacture of medicaments for use in the prevention or treatment of cancers in a warm-blooded animal such as man, including use in the prevention or treatment of cancer.

The present invention also relates to chromenone derivatives that are selective inhibitors of phosphoinositide (PI) 3-kinase ß, and are, for example, useful for anti-tumour therapy. Further, the present invention also relates to the use of chromenone derivatives of the invention that are selective inhibitors of phosphoinositide (PI) 3-kinase ß, in anti-tumour therapy. Inhibitors of PI 3-kinase ß may be effective in the treatment of tumours which are deficient in the gene PTEN (phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10) and this relates to a further feature of the invention.

In the area of cancer it has in recent years been been discovered that a cell may become cancerous by virtue of the transformation of a portion of its DNA into an oncogene, that is a gene which, on activation, leads to the formation of malignant tumour cells (Bradshaw, Mutagenesis, 1986, 1, 91). Several such oncogenes give rise to the production of peptides, which are receptors for growth factors. Activation of the growth factor receptor complex subsequently leads to an increase in cell proliferation. It is known, for example, that several oncogenes encode tyrosine kinase enzymes and that certain growth factor receptors are also tyrosine kinase enzymes (Yarden *et al.*, Ann. Rev. Biochem., 1988, 57, 443; Larsen *et al.*, Ann. Reports in Med. Chem., 1989, Chpt. 13). The first group of tyrosine kinases to be identified arose from such viral oncogenes, for example $pp60^{v\text{-}Src}$ tyrosine kinase (otherwise known as v-Src), and the corresponding tyrosine kinases in normal cells, for example $pp60^{c\text{-}Src}$ tyrosine kinase (otherwise known as c-Src).

Receptor tyrosine kinases are important in the transmission of biochemical signals which initiate cell replication. They are large enzymes which span the cell membrane and possess an extracellular binding domain for growth factors such as epidermal growth factor

(EGF) and an intracellular portion which functions as a kinase to phosphorylate tyrosine amino acids in proteins and hence to influence cell proliferation. Various classes of receptor tyrosine kinases are known (Wilks, Advances in Cancer Research, 1993, 60, 43-73) based on families of growth factors, which bind to different receptor tyrosine kinases. The classification includes Class I receptor tyrosine kinases comprising the EGF family of receptor tyrosine kinases such as the EGF, TGFα, Neu and erbB receptors.

It is also known that certain tyrosine kinases belong to the class of non-receptor tyrosine kinases which are located intracellularly and are involved in the transmission of biochemical signals such as those that influence tumour cell motility, dissemination and invasiveness and subsequently metastatic tumour growth. Various classes of non-receptor tyrosine kinases are known including the Src family such as the Src, Lyn, Fyn and Yes tyrosine kinases.

Further, it is also known that certain kinases belong to the class of serine/threonine kinases which are located intracellularly and downstream of tyrosine kinase activation and are involved in the transmission of biochemical signals such as those that influence tumour cell growth. Such serine/threonine signalling pathways include the Raf-MEK-ERK cascade and those downstream of PI 3-KINASE such as PDK-1, AKT and mTOR (Blume-Jensen and Hunter, Nature, 2001, 411, 355).

It is also known that certain other kinases belong to the class of lipid kinases, which are located intracellularly and are also involved in the transmission of biochemical signals such as those that influence tumour cell growth and invasiveness. Various classes of lipid kinases are known including the aforementioned PI 3-kinase family, which is alternatively known as the phosphatidylinositol-3-kinase family.

It is now well understood that deregulation of oncogenes and tumour-suppressor genes contributes to the formation of malignant tumours, for example by way of increased cell proliferation or increased cell survival. It is also now known that signalling pathways mediated by the PI 3-kinase family have a central role in a number of cell processes including proliferation and survival, and deregulation of these pathways is a causative factor a wide spectrum of human cancers and other diseases (Katso *et al.*, Annual Rev. Cell Dev. Biol., 2001, 17: 615-617 and Foster *et al.*, J. Cell Science, 2003, 116: 3037-3040).

The PI 3-kinase family of lipid kinases is a group of enzymes that phosphorylate the 3-position of the inositol ring of phosphatidylinositol (PI). Three major groups of PI 3-

kinase enzymes are known which are classified according to their physiological substrate specificity (Vanhaesebroeck *et al.*, Trends in Biol. Sci., 1997, 22, 267). Class III PI 3-kinase enzymes phosphorylate PI alone. In contrast, Class II PI 3-kinase enzymes phosphorylate both PI and PI 4-phosphate [abbreviated hereinafter to PI(4)P]. Class I PI 3-kinase enzymes phosphorylate PI, PI(4)P and PI 4,5-bisphosphate [abbreviated hereinafter to PI(4,5)P2], although only PI(4,5)P2 is believed to be the physiological cellular substrate. Phosphorylation of PI(4,5)P2 produces the lipid second messenger PI 3,4,5-triphosphate [abbreviated hereinafter to PI(3,4,5)P3]. More distantly related members of this superfamily are Class IV kinases such as mTOR and DNA-dependent kinase that phosphorylate serine/threonine residues within protein substrates. The most studied and understood of these lipid kinases are the Class I PI 3-kinase enzymes.

Class I PI 3-kinase is a heterodimer consisting of a p110 catalytic subunit and a regulatory subunit, and the family is further divided into Class Ia and Class Ib enzymes on the basis of regulatory partners and mechanism of regulation. Class Ia enzymes, include PI 3-kinase β, and consist of three distinct catalytic subunits (p110α, p110β and p110δ) that dimerise with five distinct regulatory subunits (p85α, p55α, p50α, p85β and p55γ), with all catalytic subunits being able to interact with all regulatory subunits to form a variety of heterodimers. Class Ia PI 3-kinase enzymes are generally activated in response to growth factor-stimulation of receptor tyrosine kinases, *via* interaction of the regulatory subunit SH2 domains with specific phospho-tyrosine residues of the activated receptor or adaptor proteins such as IRS-1. Both p110α and p110β are constitutively expressed in all cell types, whereas p110δ expression is more restricted to leukocyte populations and some epithelial cells. In contrast, the single Class Ib enzyme consists of a p110γ catalytic subunit that interacts with a p101 regulatory subunit. Furthermore, the Class Ib enzymes are activated in response to G-protein coupled receptor (GPCR) systems as well as by the mechanisms described above.

There is now considerable evidence indicating that Class Ia PI 3-kinase enzymes, which include PI 3-kinase β, contribute to tumourigenesis in a wide variety of human cancers, either directly or indirectly (Vivanco and Sawyers, Nature Reviews Cancer, 2002, 2, 489-501). For example, the p110α subunit is amplified in some tumours such as those of the ovary (Shayesteh *et al.*, Nature Genetics, 1999, 21: 99-102) and cervix (Ma *et al.*, Oncogene, 2000, 19: 2739-2744). Activating mutations within the catalytic site of p110α

have been associated with various other tumours such as those of the colorectal region and of the breast and lung (Samuels *et al.*, Science, 2004, 304, 554). Tumour-related mutations in p85α have also been identified in cancers such as those of the ovary and colon (Philp *et al.*, Cancer Research, 2001, 61, 7426-7429). In addition to direct effects, it is believed that activation of Class Ia PI 3-kinase contributes to tumourigenic events that occur upstream in signalling pathways, for example by way of ligand-dependent or ligand-independent activation of receptor tyrosine kinases, GPCR systems or integrins (Vara *et al.*, Cancer Treatment Reviews, 2004, 30, 193-204). Examples of such upstream signalling pathways include over-expression of the receptor tyrosine kinase Erb2 in a variety of tumours leading to activation of PI 3-kinase-mediated pathways (Harari *et al.*, Oncogene, 2000, 19, 6102-6114) and over-expression of the oncogene Ras (Kauffmann-Zeh *et al.*, Nature, 1997, 385, 544-548). In addition, Class Ia PI 3-kinases may contribute indirectly to tumourigenesis caused by various downstream signalling events. For example, loss of the effect of the PTEN tumour-suppressor phosphatase that catalyses conversion of PI(3,4,5)P3 back to PI(4,5)P2 is associated with a very broad range of tumours *via* deregulation of PI 3-kinase-mediated production of PI(3,4,5)P3 (Simpson and Parsons, Exp. Cell Res., 2001, 264, 29-41). Furthermore, augmentation of the effects of other PI 3-kinase-mediated signalling events is believed to contribute to a variety of cancers, for example by activation of Akt (Nicholson and Anderson, Cellular Signalling, 2002, 14, 381-395).

In addition to a role in mediating proliferative and survival signalling in tumour cells, there is also good evidence that Class Ia PI 3-kinase enzymes will also contribute to tumourigenesis *via* its function in tumour-associated stromal cells. For example, PI 3-kinase signalling is known to play an important role in mediating angiogenic events in endothelial cells in response to pro-angiogenic factors such as VEGF (Abid *et al.*, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2004, 24, 294-300). As Class I PI 3-kinase enzymes are also involved in motility and migration (Sawyer, Expert Opinion Investig. Drugs, 2004, 13, 1-19), PI 3-kinase inhibitors should provide therapeutic benefit *via* inhibition of tumour cell invasion and metastasis.

In addition, Class I PI 3-kinase enzymes play an important role in the regulation of immune cells with PI 3-kinase activity contributing to pro-tumourigenic effects of inflammatory cells (Coussens and Werb, Nature, 2002, 420, 860-867).

These findings suggest that pharmacological inhibitors of Class I PI 3-kinase enzymes should be of therapeutic value for treatment of the various forms of the disease of cancer comprising solid tumours such as carcinomas and sarcomas and the leukaemias and lymphoid malignancies. In particular, inhibitors of Class I PI 3-kinase enzymes should be of therapeutic value for treatment of, for example, cancer of the breast, colorectum, lung (including small cell lung cancer, non-small cell lung cancer and bronchioalveolar cancer) and prostate, and of cancer of the bile duct, bone, bladder, head and neck, kidney, liver, gastrointestinal tissue, oesophagus, ovary, pancreas, skin, testes, thyroid, uterus, cervix and vulva, and of leukaemias (including ALL and CML), multiple myeloma and lymphomas.

Generally, investigators have explored the physiological and pathological roles of the PI 3-kinase enzyme family using the aforementioned PI 3-kinase inhibitors LY294002 and wortmannin. Although use of those compounds may suggest a role for PI 3-kinase in a cellular event, they are not sufficiently selective within the PI 3-kinase family to allow dissection of the individual roles of the family members. For this reason, more potent and selective pharmaceutical PI 3-kinase inhibitors would be useful to allow a more complete understanding of PI 3-kinase function and to provide useful therapeutic agents.

In addition to tumourigenesis, there is evidence that Class I PI 3-kinase enzymes play a role in other diseases (Wymann *et al.*, Trends in Pharmacological Science, 2003, 24, 366-376). Both Class Ia PI 3-kinase enzymes and the single Class Ib enzyme have important roles in cells of the immune system (Koyasu, Nature Immunology, 2003, 4, 313-319) and thus they are therapeutic targets for inflammatory and allergic indications. Inhibition of PI 3-kinase is also, as described earlier, useful to treat cardiovascular disease *via* anti-inflammatory effects or directly by affecting cardiac myocytes (Prasad *et al.*, Trends in Cardiovascular Medicine, 2003, 13, 206-212). Inhibition of PI 3-kinase is also useful to treat thrombosis. WO2004016607 provides a method of disrupting platelet aggregation and adhesion occurring under high shear conditions, and a method for inhibiting platelet activation induced by shear, where both methods comprise the administration of a selective PI 3-kinase β inhibitor. WO2004016607 also provides an antithrombotic method comprising administering an effective amount of a selective PI 3-kinase β inhibitor. According to the method, specific inhibition of thrombosis can be obtained without affecting normal haemostasis by targeting PI 3-kinase β that is important for shear-induced

platelet activation. Said antithrombotic method therefore does not involve side effects caused by disruption of normal haemostasis, such as extending of bleeding time. Thus inhibitors of Class I PI 3-kinase enzymes, including inhibitors of PI 3-kinase β, are expected to be of value in the prevention and treatment of a wide variety of diseases in addition to cancer.

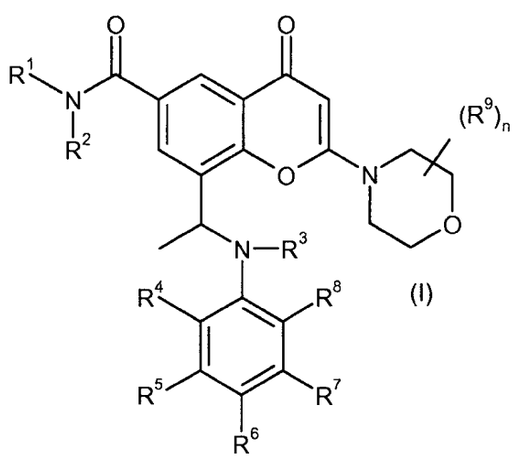
The compounds, i.e. the chromenone derivatives, of the invention have now surprisingly been found to possess potent anti-tumour activity, being useful in inhibiting the uncontrolled cellular proliferation which arises from malignant disease. Without wishing to imply that the compounds disclosed in the present invention possess pharmacological activity only by virtue of an effect on a single biological process, it is believed that the compounds provide an anti-tumour effect by way of inhibition of Class I PI 3-kinase enzymes, particularly by way of inhibition of the Class Ia PI 3-kinase enzymes and/or the Class Ib PI 3-kinase enzyme, more particularly by way of inhibition of the Class Ia PI 3-kinase enzymes, which include inhibition of PI 3-kinase β.

The compounds of the present invention are also useful in inhibiting the uncontrolled cellular proliferation which arises from various non-malignant diseases such as inflammatory diseases (for example rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease), fibrotic diseases (for example hepatic cirrhosis and lung fibrosis), glomerulonephritis, multiple sclerosis, psoriasis, benign prostatic hypertrophy (BPH), hypersensitivity reactions of the skin, blood vessel diseases (for example atherosclerosis and restenosis), allergic asthma, insulin-dependent diabetes, diabetic retinopathy and diabetic nephropathy.

Generally, the compounds of the present invention possess potent inhibitory activity against Class I PI 3-kinase enzymes, particularly against Class Ia PI 3-kinase enzymes, including against of PI 3-kinase β, whilst possessing less potent inhibitory activity against tyrosine kinase enzymes such as the receptor tyrosine kinases, for example EGF receptor tyrosine kinase and/or VEGF receptor tyrosine kinase, or against non-receptor tyrosine kinases such as Src. Furthermore, certain compounds of the present invention, possess substantially better potency against Class I PI 3-kinase enzymes, particularly against Class Ia PI 3-kinase enzymes, including against of PI 3-kinase β, than against EGF receptor tyrosine kinase or VEGF receptor tyrosine kinase or Src non-receptor tyrosine kinase. Such compounds possess sufficient potency against Class I PI 3-kinase enzymes that they may be used in an amount sufficient to inhibit Class I PI 3-kinase

enzymes, particularly to inhibit Class Ia PI 3-kinase enzymes, including PI 3-kinase β, whilst demonstrating little activity against EGF receptor tyrosine kinase or VEGF receptor tyrosine kinase or Src non-receptor tyrosine kinase.

According to one aspect of the invention there is provided a chromenone derivative of the Formula I



(I)

I

in which:

R^1 is H or (1-4C)alkyl optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from halogeno, hydroxy or (1-3C)alkoxy;

R^2 is (1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxy, either of which can be optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from halogeno, hydroxy, (2-3C)alkenyl, (2-3C)alkynyl, (1-3C)alkoxy, cyano, (1-3C)alkylamino or di-[(1-3C)alkyl]amino; or

R^1 and R^2 together form a 3 to 8 membered nitrogen containing heterocyclyl ring system, which optionally contains 1 or 2 further heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulphur, wherein a ring sulphur atom is optionally oxidised to form the S-oxide(s), said ring being optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from halogeno, hydroxy, (1-3C)alkyl, (2-3C)alkenyl, (2-3C)alkynyl, (1-3C)alkoxy, oxo, hydroxy-(1-3C)alkyl, halogeno-(1-3C)alkyl and (1-3C)alkoxy-(1-3C)alkyl;

R^3 is H or (1-3C)alkyl;

R^4 and R^5 are independently selected from H, halogeno, (1-3C)alkyl, (2-3C)alkenyl, (2-3C)alkynyl, (1-3C)alkoxy and cyano; or

R^4 and R^5 together form a phenyl ring or a 5 or 6 membered heterocyclyl ring or a 5 or 6 membered heteroaryl ring, wherein the heterocyclyl or heteroaryl ring contains 1, 2 or 3 heteroatoms selected from oxygen and nitrogen, said phenyl, heterocyclyl or heteroaryl ring being optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from halogeno, (1-3C)alkyl, (2-3C)alkenyl, (2-3C)alkynyl, (1-3C)alkoxy and cyano;

R^6, R^7 and R^8 are independently selected from H, halogeno, (1-3C)alkyl, (2-3C)alkenyl, (2-3C)alkynyl, (1-3C)alkoxy and cyano;

n is 0, 1, 2, 3 or 4;

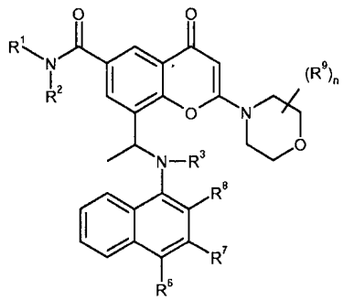
each R^9 group is (1-3C)alkyl; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

In this specification the generic term "(1-8C)alkyl" includes both straight-chain and branched-chain alkyl groups such as propyl, isopropyl and *tert*-butyl, and also (3-8C)cycloalkyl groups such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl, and also (3-6C)cycloalkyl-(1-2C)alkyl groups such as cyclopropylmethyl, 2-cyclopropylethyl, cyclobutylmethyl, 2-cyclobutylethyl, cyclopentylmethyl, 2-cyclopentylethyl, cyclohexylmethyl and 2-cyclohexylethyl. However references to individual alkyl groups such as "propyl" are specific for the straight-chain version only, references to individual branched-chain alkyl groups such as "isopropyl" are specific for the branched-chain version only and references to individual cycloalkyl groups such as "cyclopentyl" are specific for that 5-membered ring only. An analogous convention applies to other generic terms, for example (1-6C)alkoxy includes (3-6C)cycloalkyloxy groups and cycloalkyl-alkoxy groups having 4 to 6 carbon atoms, for example methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, cyclopropylmethoxy, 2-cyclopropylethoxy, cyclobutylmethoxy, 2-cyclobutylethoxy and cyclopentylmethoxy; (1-6C)alkylamino includes (3-6C)cycloalkylamino groups and *N*-(cycloalkylalkyl)amino groups having 4 to 6 carbon atoms, for example methylamino, ethylamino, propylamino, cyclopropylamino, cyclobutylamino, cyclohexylamino, cyclopropylmethylamino, 2-cyclopropylethylamino, cyclobutylmethylamino, 2-cyclobutylethylamino and cyclopentylmethylamino; and di-[(1-6Calkyl]amino includes di-[(3-6C)cycloalkyl]amino groups and di-[cycloalkylalkyl]amino groups in which the cycloalkylalkyl moiety has 4 to 6 carbon atoms, for example dimethylamino, diethylamino, dipropylamino, *N*-cyclopropyl-*N*-methylamino, *N*-cyclobutyl-*N*-methylamino, *N*-cyclohexyl-*N*-ethylamino, *N*-cyclopropylmethyl-*N*-

methylamino, *N*-(2-cyclopropylethyl)-*N*-methylamino and *N*-cyclopentylmethyl-*N*-methylamino.

A person skilled in the art will appreciate that the terms "(1-6C)alkyl", "(1-4C)alkyl", "(1-3C)alkyl" and "(1-2C)alkyl" that are used herein refer to any of the alkyl groups defined above that posseses 1 to 6, 1 to 4, 1 to 3 and 1 to 2 carbon atoms respectively. The same convention applies to other terms used herein, such as, for example, "(1-6C)alkoxy", "(1-4C)alkoxy", "(1-3C)alkoxy" and "(1-2C)alkoxy".

For the avoidance of doubt, when, as defined hereinbefore, an R^4 and R^5 group together form a phenyl ring or a 5 or 6 membered heterocyclyl ring or a 5 or 6 membered heteroaryl ring, said ring includes the carbon atoms of the core phenyl group to which the the R^4 and R^5 groups are attached. For example, when the R^4 and R^5 group together form a phenyl ring, then the ring system directly attached to the $N(R^3)$ group would be a napthyl ring:



Similarly, when, as defined hereinbefore, the R^4 and R^5 group together form a pyridinyl ring, then the ring system directly attached to the $N(R^3)$ group would be a quinolinyl or isoquinolinyl ring.

It is to be understood that, insofar as certain of the compounds of Formula I defined above may exist in optically active or racemic forms by virtue of one or more asymmetric carbon atoms, the invention includes in its definition any such optically active or racemic form which possesses phosphoinositide (PI) 3-kinase inhibitory activity. The synthesis of optically active forms may be carried out by standard techniques of organic chemistry well known in the art, for example by synthesis from optically active starting materials or by resolution of a racemic form. Similarly, the above-mentioned activity may be evaluated using the standard laboratory techniques.

A particular enantiomer of the compounds described herein may be more active that other enantiomers of the compound. For example, the (+) enantiomer of the title compound of Example 3.06 (i.e. the compound of Example 3.06a, where (+) signifies the optical rotation measured using the conditions described in Example 3.06a) is the enantiomer having the weaker activity. For the avoidance of doubt, the chiral centre in question is the carbon atom to which the groups methyl and -N(R^3)phenyl(R^4)(R^5)(R^6)(R^7)(R^8) are attached.

Accordingly, in a further aspect of the invention, there is provided a chromenone derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, wherein the chiral centre to which the groups methyl and -N(R^3)phenyl(R^4)(R^5)(R^6)(R^7)(R^8) are attached is in the (R)-stereochemical configuration. In a further aspect of the invention, there is provided a chromenone derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, wherein the chiral centre to which the groups methyl and -N(R^3)phenyl(R^4)(R^5)(R^6)(R^7)(R^8) are attached is in the (S)-stereochemical configuration.

According to a further aspect of the invention there is provided a chromenone derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, which is a single enantiomer being in an enantiomeric excess (%ee) of ≥ 95, $\geq 98\%$ or $\geq 99\%$. In one embodiment of this aspect of the invention, the chiral centre to which the groups methyl and -N(R^3)phenyl(R^4)(R^5)(R^6)(R^7)(R^8) are attached is in the (R)-stereochemical configuration. In a further embodiment of this aspect of the invention, the chiral centre to which the groups methyl and -N(R^3)phenyl(R^4)(R^5)(R^6)(R^7)(R^8) are attached is in the (S)-stereochemical configuration.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition, which comprises a chromenone derivative of the Formula I, which is a single enantiomer being in an enantiomeric excess (%ee) of ≥ 95, $\geq 98\%$ or $\geq 99\%$ or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier. Conveniently, the single enantiomer is present in an enantiomeric excess (%ee) of $\geq 99\%$. In one embodiment of this aspect of the invention, the chiral centre to which the groups methyl and -N(R^3)phenyl(R^4)(R^5)(R^6)(R^7)(R^8) are attached is in the (R)-stereochemical configuration. In a further embodiment of this aspect of the invention, the chiral centre to which the groups methyl and -N(R^3)phenyl(R^4)(R^5)(R^6)(R^7)(R^8) are attached is in the (S)-stereochemical configuration.

Some compounds of formula (I) may exhibit polymorphism. It is to be understood that the present invention encompasses any polymorphic form, or mixtures thereof, which form possesses properties useful in the inhibition of phosphoinositide (PI) 3-kinase activity, it being well known in the art how to determine efficacy of a polymorphic form for the inhibition of phosphoinositide (PI) 3-kinase activity by the standard tests described hereinafter.

It is generally known that crystalline materials may be analysed using conventional techniques such as X-Ray Powder Diffraction (hereinafter XRPD) analysis, Differential Scanning Calorimetry (hereinafter DSC), Thermal Gravimetric Analysis (hereinafter TGA), Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transform (DRIFT) spectroscopy, Near Infrared (NIR) spectroscopy, solution and/or solid state nuclear magnetic resonance spectroscopy. The water content of such crystalline materials may be determined by Karl Fischer analysis.

As an example, the compound of Example 3.06b exhibits polymorphism and two crystalline forms have been identified

Accordingly, a further aspect of the invention is Form A of (-)-8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide, where the (-)- in the chemical name signifies the optical rotation measured using the conditions described in Example 3.06b.

Accordingly, a further aspect of the invention is Form B of (-)-8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide.

According to a further aspect of the present invention, there is provided a crystalline form, Form A of (-)-8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least one specific peak at about 2-theta = 7.9°.

According to a further aspect of the present invention, there is provided a crystalline form, Form A of (-)-8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least one specific peak at about 2-theta = 16.7°.

According to a further aspect of the present invention, there is provided a crystalline form, Form A of (-)-8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-

morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least two specific peaks at about 2-theta = 7.9° and 16.7°.

According to a further aspect of the present invention, there is provided a crystalline form, Form A of (-)-8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with specific peaks at about 2-theta = 7.9, 16.7, 20.3, 19.3, 13.2, 7.2, 19.5, 17.9, 23.0, 5.0°.

According to a further aspect of the present invention, there is provided a crystalline form, Form A of (-)-8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern substantially the same as the X-ray powder diffraction pattern shown in Figure A.

According to a further aspect of the present invention, there is provided a crystalline form, Form A of (-)-8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least one specific peak at 2-theta = 7.9° plus or minus 0.5° 2-theta.

According to a further aspect of the present invention, there is provided a crystalline form, Form A of (-)-8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least one specific peak at 2-theta = 16.7° plus or minus 0.5° 2-theta.

According to a further aspect of the present invention, there is provided a crystalline form, Form A of (-)-8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least two specific peaks at 2-theta = 7.9° and 16.7° wherein said values may be plus or minus 0.5° 2-theta.

According to a further aspect of the present invention, there is provided a crystalline form, Form A of (-)-8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with specific peaks at 2-theta = 7.9, 16.7, 20.3, 19.3, 13.2, 7.2, 19.5, 17.9, 23.0, 5.0°.wherein said values may be plus or minus 0.5° 2-theta.

According to a further aspect of the present invention, there is provided a crystalline form, Form A of (-)-8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-

morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least one specific peak at 2-theta = 7.9°.

According to a further aspect of the present invention, there is provided a crystalline form, Form A of (-)-8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least one specific peak at 2-theta = 16.7°.

According to a further aspect of the present invention, there is provided a crystalline form, Form A of (-)-8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least two specific peaks at 2-theta = 7.9° and 16.7°.

According to a further aspect of the present invention, there is provided a crystalline form, Form A of (-)-8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with specific peaks at 2-theta = 7.9, 16.7, 20.3, 19.3, 13.2, 7.2, 19.5, 17.9, 23.0, 5.0°.

According to a further aspect of the present invention, there is provided a crystalline form, Form A of (-)-8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern as shown in Figure A.

According to a further aspect of the present invention, there is provided a crystalline form, Form B of (-)-8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least one specific peak at about 2-theta = 20.7°.

According to a further aspect of the present invention, there is provided a crystalline form, Form B of (-)-8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least one specific peak at about 2-theta = 13.8°.

According to a further aspect of the present invention, there is provided a crystalline form, Form B of (-)-8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least two specific peaks at about 2-theta = 20.7° and 13.8°.

According to a further aspect of the present invention, there is provided a crystalline form, Form B of (-)-8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with specific peaks at about 2-theta = 20.7, 13.8, 21.5, 19.6, 12.8, 15.4, 10.7, 8.5, 22.4°.

According to a further aspect of the present invention, there is provided a crystalline form, Form B of (-)-8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern substantially the same as the X-ray powder diffraction pattern shown in Figure C.

According to a further aspect of the present invention, there is provided a crystalline form, Form B of (-)-8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least one specific peak at 2-theta = 20.7° plus or minus 0.5° 2-theta.

According to a further aspect of the present invention, there is provided a crystalline form, Form B of (-)-8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least one specific peak at 2-theta = 13.8° plus or minus 0.5° 2-theta.

According to a further aspect of the present invention, there is provided a crystalline form, Form B of (-)-8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least two specific peaks at 2-theta = 20.7° and 13.8° wherein said values may be plus or minus 0.5° 2-theta.

According to a further aspect of the present invention, there is provided a crystalline form, Form B of (-)-8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with specific peaks at 2-theta = 20.7, 13.8, 21.5, 19.6, 12.8, 15.4, 10.7, 8.5, 22.4° wherein said values may be plus or minus 0.5° 2-theta.

According to a further aspect of the present invention, there is provided a crystalline form, Form B of (-)-8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least one specific peak at 2-theta = 20.7°.

According to a further aspect of the present invention, there is provided a crystalline form, Form B of (-)-8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least one specific peak at 2-theta = 13.8°.

According to a further aspect of the present invention, there is provided a crystalline form, Form B of (-)-8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least two specific peaks at 2-theta = 20.7° and 13.8°.

According to a further aspect of the present invention, there is provided a crystalline form, Form B of (-)-8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with specific peaks at 2-theta = 20.7, 13.8, 21.5, 19.6, 12.8, 15.4, 10.7, 8.5, 22.4°.

According to a further aspect of the present invention, there is provided a crystalline form, Form B of (-)-8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern as shown in Figure C.

A further example of a compound exhibiting polymorphism is the compound of Example 3.13b.

Accordingly, a further aspect of the invention is Form A of (-)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorophenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide, where the (-)- in the chemical name signifies the optical rotation measured using the conditions described in Example 3.13b.

Accordingly, a further aspect of the invention is Form B of (-)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorophenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide.

According to a further aspect of the invention there is provided a crystalline form, Form A of (-)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorophenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least one specific peak at about 2-theta = 20.0°.

According to a further aspect of the invention there is provided a crystalline form, Form A of (-)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorophenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least one specific peak at about 2-theta = 18.0°.

According to a further aspect of the invention there is provided a crystalline form, Form A of (-)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorophenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least two specific peaks at about 2-theta = 20.0° and 18.0°.

According to a further aspect of the invention there is provided a crystalline form, Form A of (-)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorophenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with specific peaks at about 2-theta = 20.0, 18.0, 14.0, 19.4, 23.2, 23.8, 10.8, 19.1, 11.2, 27.8°.

According to a further aspect of the invention there is provided a crystalline form, Form A of (-)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorophenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern substantially the same as the X-ray powder diffraction pattern shown in Figure E.

According to a further aspect of the invention there is provided a crystalline form, Form A of (-)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorophenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least one specific peak at 2-theta = 20.0° plus or minus 0.5° 2-theta.

According to a further aspect of the invention there is provided a crystalline form, Form A of (-)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorophenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least one specific peak at 2-theta = 18.0° plus or minus 0.5° 2-theta.

According to a further aspect of the invention there is provided a crystalline form, Form A of (-)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorophenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least two specific peaks at 2-theta = 20.0° and 18.0° wherein said values may be plus or minus 0.5° 2-theta.

According to a further aspect of the invention there is provided a crystalline form, Form A of (-)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorophenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with specific peaks at 2-theta = 20.0, 18.0, 14.0, 19.4, 23.2, 23.8, 10.8, 19.1, 11.2, 27.8° wherein said values may be plus or minus 0.5° 2-theta.

According to a further aspect of the invention there is provided a crystalline form, Form A of (-)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorophenylamino)ethyl)-

4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least one specific peak at 2-theta = 20.0°.

According to a further aspect of the invention there is provided a crystalline form, Form A of (-)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorophenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least one specific peak at 2-theta = 18.0°.

According to a further aspect of the invention there is provided a crystalline form, Form A of (-)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorophenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least two specific peaks at 2-theta = 20.0° and 18.0°.

According to a further aspect of the invention there is provided a crystalline form, Form A of (-)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorophenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with specific peaks at 2-theta = 20.0, 18.0, 14.0, 19.4, 23.2, 23.8, 10.8, 19.1, 11.2, 27.8°.

According to a further aspect of the invention there is provided a crystalline form, Form A of (-)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorophenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern as shown in Figure E.

According to a further aspect of the invention there is provided a crystalline form, Form B of (-)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorophenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least one specific peak at about 2-theta = 6.2°.

According to a further aspect of the invention there is provided a crystalline form, Form B of (-)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorophenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least one specific peak at about 2-theta = 7.0°.

According to a further aspect of the invention there is provided a crystalline form, Form B of (-)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorophenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least two specific peaks at about 2-theta = 6.2° and 7.0°.

According to a further aspect of the invention there is provided a crystalline form, Form B of (-)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorophenylamino)ethyl)-

4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with specific peaks at about 2-theta = 6.2, 7.0, 10.3, 22.4, 15.9, 20.4, 27.2, 12.4, 18.7, 12.8°.

According to a further aspect of the invention there is provided a crystalline form, Form B of (-)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorophenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern substantially the same as the X-ray powder diffraction pattern shown in Figure G.

According to a further aspect of the invention there is provided a crystalline form, Form B of (-)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorophenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least one specific peak at 2-theta = 6.2° plus or minus 0.5° 2-theta.

According to a further aspect of the invention there is provided a crystalline form, Form B of (-)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorophenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least one specific peak at 2-theta = 7.0° plus or minus 0.5° 2-theta.

According to a further aspect of the invention there is provided a crystalline form, Form B of (-)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorophenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least two specific peaks at 2-theta = 6.2° and 7.0° wherein said values may be plus or minus 0.5° 2-theta.

According to to a further aspect of the invention there is provided a crystalline form, Form B of (-)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorophenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with specific peaks at 2-theta = 6.2, 7.0, 10.3, 22.4, 15.9, 20.4, 27.2, 12.4, 18.7, 12.8° wherein said values may be plus or minus 0.5° 2-theta.

According to a further aspect of the invention there is provided a crystalline form, Form B of (-)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorophenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least one specific peak at 2-theta = 6.2°.

According to a further aspect of the invention there is provided a crystalline form, Form B of (-)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorophenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least one specific peak at 2-theta = 7.0°.

According to a further aspect of the invention there is provided a crystalline form, Form B of (-)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorophenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least two specific peaks at 2-theta = 6.2° and 7.0°.

According to a further aspect of the invention there is provided a crystalline form, Form B of (-)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorophenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern with specific peaks at 2-theta = 6.2, 7.0, 10.3, 22.4, 15.9, 20.4, 27.2, 12.4, 18.7, 12.8°.

According to a further aspect of the invention there is provided a crystalline form, Form B of (-)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorophenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide, which has an X-ray powder diffraction pattern as shown in Figure G.

It will be understood that 2-theta values of the X-ray powder diffraction patterns may vary slightly from one machine to another or from one sample to another, and so the values quoted are not to be construed as absolute.

It is known that an X-ray powder diffraction pattern may be obtained which has one or more measurement errors depending on measurement conditions (such as equipment or machine used). In particular, it is generally known that intensities in an X-ray powder diffraction pattern may fluctuate depending on measurement conditions. Therefore it should be understood that the crystalline Forms of the present invention described above, unless otherwise stated, are not limited to the crystals that provide X-ray powder diffraction patterns identical to the X-ray powder diffraction pattern shown in Figures A, C, E and G and any crystals providing X-ray powder diffraction patterns substantially the same as those shown in these Figures fall within the scope of the present invention. A person skilled in the art of X-ray powder diffraction is able to judge the substantial identity of X-ray powder diffraction patterns.

Persons skilled in the art of X-ray powder diffraction will also realise that the relative intensity of peaks can be affected by, for example, grains above 30 microns in size and non-unitary aspect ratios, which may affect analysis of samples. The skilled person will also realise that the position of reflections can be affected by the precise height at which the sample sits in the diffractometer and the zero calibration of the diffractometer. The surface planarity of the sample may also have a small effect. Hence the diffraction

pattern data presented are not to be taken as absolute values (see 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).

Generally, a measurement error of a diffraction angle in an X-ray powder diffractogram is approximately plus or minus 0.5° 2-theta, and such degree of a measurement error should be taken into account when considering the X-ray powder diffraction data. Furthermore, it should be understood that intensities might fluctuate depending on experimental conditions and sample preparation (preferred orientation).

Particular compounds of the invention are each of the Examples and pharmaceutically-acceptable salt(s) thereof, each of which provides a further independent aspect of the invention.

According to a further aspect of the invention there is provided a chromenone derivative of the Formula I, which is obtainable by following any of the Examples as disclosed herein.

A further feature is any of the scopes defined herein with the proviso that specific Examples, such as Example 1.00, 2.00, 3.00, 4.00 etc. are individually disclaimed.

It is to be understood that certain compounds of Formula I defined above may exhibit the phenomenon of tautomerism. It is to be understood that the present invention includes in its definition any such tautomeric form, or a mixture thereof, which possesses phosphoinositide (PI) 3-kinase inhibitory activity and is not to be limited merely to any one tautomeric form utilised within the formulae drawings or named in the Examples. In general, just one of any such tautomeric forms is named in the Examples that follow hereinafter or is presented in any relevant formulae drawings that follow hereinafter.

Suitable values for the generic radicals referred to above include those set out below.

A suitable value for the 3 to 8 membered nitrogen containing heterocyclyl ring system formed by the R^1 and R^2 groups of Formula I is, for example, a nitrogen containing non-aromatic saturated or partially saturated 3 to 8 membered ring, which optionally contains 1 or 2 further heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulphur, wherein a ring sulphur atom is optionally oxidised to form the S-oxide(s). Suitable examples include azepanyl, oxazepanyl, aziridinyl, azetidinyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolinyl,

imidazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, tetrahydro-1,4-thiazinyl, 1,1-dioxotetrahydro-1,4-thiazinyl, piperidinyl, homopiperidinyl, piperazinyl, homopiperazinyl, dihydropyridinyl, tetrahydropyridinyl, dihydropyrimidinyl or tetrahydropyrimidinyl. In a particular group of compounds, particular examples of the heterocyclyl ring include azepanyl, oxazepanyl, azetidinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, and especially azepan-1-yl, 1,4-oxazepan-4-yl, azetidin-1-yl, pyrrolidine-1-yl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperidin-1-yl and piperazine-1-yl.

A suitable value for the 5 to 6 membered heterocyclyl ring formed by the R^4 and R^5 groups of Formula I is, for example, a non-aromatic saturated or partially saturated 5 or 6 membered ring, which contains 1, 2 or 3 heteroatoms selected from oxygen and nitrogen. Suitable examples include tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, morpholinyl, piperidinyl, homopiperidinyl, piperazinyl, homopiperazinyl, dihydropyridinyl, tetrahydropyridinyl, dihydropyrimidinyl or tetrahydropyrimidinyl.

A suitable value for the 5 to 6 membered heteroaryl ring formed by the R^4 and R^5 groups of Formula I is, for example, an aromatic 5- or 6-membered monocyclic ring with 1, 2 or 3 ring heteroatoms selected from oxygen and nitrogen. Suitable examples include furanyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl or 1,3,5-triazinyl.

Suitable values for any of the 'R' groups (R^1 to R^9), include, for example :-

for halogeno	fluoro, chloro, bromo and iodo;
for (1-8C)alkyl:	methyl, ethyl, propyl, isopropyl, *tert*-butyl, cyclobutyl, cyclohexyl, cyclohexylmethyl and 2-cyclopropylethyl;
for (2-8C)alkenyl:	vinyl, isopropenyl, allyl and but-2-enyl;
for (2-8C)alkynyl:	ethynyl, 2-propynyl and but-2-ynyl;
for (1-6C)alkoxy:	methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy and butoxy;
for (1-6C)alkylamino:	methylamino, ethylamino, propylamino, isopropylamino and butylamino;

for di-[(1-6C)alkyl]amino:	dimethylamino, diethylamino, *N*-ethyl-*N*-methylamino and diisopropylamino;
for halogeno-(1-6C)alkyl:	chloromethyl, 2-fluoroethyl, 2-chloroethyl, 1-chloroethyl, 2,2-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 3-fluoropropyl, 3-chloropropyl, 3,3-difluoropropyl and 3,3,3-trifluoropropyl;
for hydroxy-(1-6C)alkyl:	hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 1-hydroxyethyl and 3-hydroxypropyl; and
for (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl:	methoxymethyl, ethoxymethyl, 1-methoxyethyl, 2-methoxyethyl, 2-ethoxyethyl and 3-methoxypropyl.

A suitable pharmaceutically-acceptable salt of a compound of the Formula I is, for example, an acid-addition salt of a compound of the Formula I, for example an acid-addition salt with an inorganic or organic acid such as hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, trifluoroacetic or citric acid; or, for example, a salt of a compound of the Formula I which is sufficiently acidic, for example an alkali or alkaline earth metal salt such as a calcium or magnesium salt, or an ammonium salt, or a salt with an organic base such as methylamine, dimethylamine, trimethylamine, piperidine, morpholine or tris-(2-hydroxyethyl)amine. A further suitable pharmaceutically-acceptable salt of a compound of the Formula I is, for example, a salt formed within the human or animal body after administration of a compound of the Formula I.

It is further to be understood that a suitable pharmaceutically-acceptable solvate of a compound of the Formula I also forms an aspect of the present invention. A suitable pharmaceutically-acceptable solvate is, for example, a hydrate such as a hemi-hydrate, a mono-hydrate, a di-hydrate or a tri-hydrate or an alternative quantity thereof.

It is further to be understood that a suitable pharmaceutically-acceptable pro-drug of a compound of the Formula I also forms an aspect of the present invention. Accordingly, the compounds of the invention may be administered in the form of a pro-drug, that is a compound that is broken down in the human or animal body to release a compound of the invention. A pro-drug may be used to alter the physical properties and/or the pharmacokinetic properties of a compound of the invention. A pro-drug can be formed

when the compound of the invention contains a suitable group or substituent to which a property-modifying group can be attached. Examples of pro-drugs include *in vivo* cleavable ester derivatives that may be formed at a carboxy group or a hydroxy group in a compound of the Formula I and *in vivo* cleavable amide derivatives that may be formed at a carboxy group or an amino group in a compound of the Formula I.

Accordingly, the present invention includes those compounds of the Formula I as defined hereinbefore when made available by organic synthesis and when made available within the human or animal body by way of cleavage of a pro-drug thereof. Accordingly, the present invention includes those compounds of the Formula I that are produced by organic synthetic means and also such compounds that are produced in the human or animal body by way of metabolism of a precursor compound, that is a compound of the Formula I may be a synthetically-produced compound or a metabolically-produced compound.

A suitable pharmaceutically-acceptable pro-drug of a compound of the Formula I is one that is based on reasonable medical judgement as being suitable for administration to the human or animal body without undesirable pharmacological activities and without undue toxicity.

Various forms of pro-drug have been described, for example in the following documents :-

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

b) Design of Pro-drugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);

c) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);

d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);

e) H. Bundgaard, *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988);

f) N. Kakcya, *et al.*, Chcm. Pharm. Bull., 32, 692 (1984);

g) T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volume 14; and

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

A suitable pharmaceutically-acceptable pro-drug of a compound of the Formula I that possesses a carboxy group is, for example, an *in vivo* cleavable ester thereof. An *in vivo* cleavable ester of a compound of the Formula I containing a carboxy group is, for example, a pharmaceutically-acceptable ester which is cleaved in the human or animal body to produce the parent acid. Suitable pharmaceutically-acceptable esters for carboxy include (1-6C)alkyl esters such as methyl, ethyl and *tert*-butyl, (1-6C)alkoxymethyl esters such as methoxymethyl esters, (1-6C)alkanoyloxymethyl esters such as pivaloyloxymethyl esters, 3-phthalidyl esters, (3-8C)cycloalkylcarbonyloxy-(1-6C)alkyl esters such as cyclopentylcarbonyloxymethyl and 1-cyclohexylcarbonyloxyethyl esters, 2-oxo-1,3-dioxolenylmethyl esters such as 5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ylmethyl esters and (1-6C)alkoxycarbonyloxy-(1-6C)alkyl esters such as methoxycarbonyloxymethyl and 1-methoxycarbonyloxyethyl esters.

A suitable pharmaceutically-acceptable pro-drug of a compound of the Formula I that possesses a hydroxy group is, for example, an *in vivo* cleavable ester or ether thereof. An *in vivo* cleavable ester or ether of a compound of the Formula I containing a hydroxy group is, for example, a pharmaceutically-acceptable ester or ether which is cleaved in the human or animal body to produce the parent hydroxy compound. Suitable pharmaceutically-acceptable ester forming groups for a hydroxy group include inorganic esters such as phosphate esters (including phosphoramidic cyclic esters). Further suitable pharmaceutically-acceptable ester forming groups for a hydroxy group include (1-10C)alkanoyl groups such as acetyl, benzoyl, phenylacetyl and substituted benzoyl and phenylacetyl groups, (1-10C)alkoxycarbonyl groups such as ethoxycarbonyl, *N*,*N*-[di-(1-4C)alkyl]carbamoyl, 2-dialkylaminoacetyl and 2-carboxyacetyl groups. Examples of ring substituents on the phenylacetyl and benzoyl groups include aminomethyl, *N*-alkylaminomethyl, *N*,*N*-dialkylaminomethyl, morpholinomethyl, piperazin-1-ylmethyl and 4-(1-4C)alkylpiperazin-1-ylmethyl. Suitable pharmaceutically-acceptable ether forming groups for a hydroxy group include α-acyloxyalkyl groups such as acetoxymethyl and pivaloyloxymethyl groups.

A suitable pharmaceutically-acceptable pro-drug of a compound of the Formula I that possesses a carboxy group is, for example, an *in vivo* cleavable amide thereof, for example an amide formed with an amine such as ammonia, a (1-4C)alkylamine such as methylamine, a di-(1-4C)alkylamine such as dimethylamine, *N*-ethyl-*N*-methylamine or

diethylamine, a (1-4C)alkoxy-(2-4C)alkylamine such as 2-methoxyethylamine, a phenyl-(1-4C)alkylamine such as benzylamine and amino acids such as glycine or an ester thereof.

A suitable pharmaceutically-acceptable pro-drug of a compound of the Formula I that possesses an amino group is, for example, an *in vivo* cleavable amide derivative thereof. Suitable pharmaceutically-acceptable amides from an amino group include, for example an amide formed with (1-10C)alkanoyl groups such as an acetyl, benzoyl, phenylacetyl and substituted benzoyl and phenylacetyl groups. Examples of ring substituents on the phenylacetyl and benzoyl groups include aminomethyl, *N*-alkylaminomethyl, *N*,*N*-dialkylaminomethyl, morpholinomethyl, piperazin-1-ylmethyl and 4-(1-4C)alkylpiperazin-1-ylmethyl.

The *in vivo* effects of a compound of the Formula I may be exerted in part by one or more metabolites that are formed within the human or animal body after administration of a compound of the Formula I. As stated hereinbefore, the *in vivo* effects of a compound of the Formula I may also be exerted by way of metabolism of a precursor compound (a pro-drug).

For the avoidance of doubt it is to be understood that where in this specification a group is qualified by 'hereinbefore defined' or 'defined hereinbefore' the said group encompasses the first occurring and broadest definition as well as each and all of the particular definitions for that group.

Particular novel compounds of the invention include, for example, chromenone derivatives of the Formula I, or pharmaceutically-acceptable salts thereof, wherein, unless otherwise stated, each of R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, n and R^9 has any of the meanings defined hereinbefore or in paragraphs (a) to (ii) hereinafter:-

(a) R^1 is H or (1-4C)alkyl;

(b) R^1 is H;

(c) R^1 is (1-4C)alkyl;

(d) R^1 is methyl or ethyl;

(e) R^1 is H, methyl or ethyl;

(f) R^1 is methyl;

(g) R^2 is (1-4C)alkyl optionally substituted by halogeno, hydroxy, (1-3C)alkoxy, cyano, (1-3C)alkylamino or di-[(1-3C)alkyl]amino;

(h) R^2 is (1-3C)alkyl optionally substituted by halogeno, hydroxy, (1-3C)alkoxy or di-[(1-3C)alkyl]amino;

(i) R^2 is (1-3C)alkyl optionally substituted by halogeno, hydroxy, methoxy or N,N-dimethylamino;

(j) R^2 is methyl, ethyl, propyl, 2-fluoroethyl, 2-hydroxyethyl, 2-methoxyethyl, 3-methoxypropyl, cyclopropylmethyl or 1-(N,N-dimethylamino)ethyl;

(k) R^2 is methyl;

(l) R^1 and R^2 are both methyl;

(m) R^1 and R^2 together form a 4 to 7 membered nitrogen containing heterocyclyl ring system, which optionally contains 1 further heteroatom selected from oxygen, nitrogen and sulphur, wherein a ring sulphur atom is optionally oxidised to form the S-oxide(s), said ring being optionally substituted by halogeno, hydroxy, (1-3C)alkyl, (1-3C)alkoxy or hydroxy-(1-3C)alkyl;

(n) R^1 and R^2 together form a nitrogen containing heterocyclyl ring system, selected from azepanyl, oxazepanyl, azetidinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperidinyl and piperazinyl, said ring being optionally substituted by halogeno, hydroxy, (1-3C)alkyl, (1-3C)alkoxy or hydroxy-(1-3C)alkyl;

(o) R^1 and R^2 together form a nitrogen containing heterocyclyl ring system, selected from azepan-1-yl, 1,4-oxazepan-4-yl, azetidin-1-yl, pyrrolidine-1-yl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperidine-1-yl and piperazine-1-yl, said ring being optionally substituted by halogeno, hydroxy, (1-3C)alkyl, (1-3C)alkoxy or hydroxy-(1-3C)alkyl;

(p) R^3 is H or methyl;

(q) R^3 is H;

(r) R^3 is methyl;

(s) R^4 and R^5 are independently selected from H, halogeno, (1-3C)alkyl, (2-3C)alkenyl, (2-3C)alkynyl, (1-3C)alkoxy and cyano;

(t) R^4 and R^5 are independently selected from H, fluoro, chloro, methyl, ethynyl, methoxy and cyano;

(u) R^4 and R^5 are independently selected from H or halogeno;

(v) R^4 and R^5 are independently selected from H, fluoro or chloro;

(w) R^6, R^7 and R^8 are independently selected from H, fluoro, chloro, methyl, ethynyl, methoxy and cyano;

(x) R^6, R^7 and R^8 are independently selected from H or halogeno;

(y) R^6 is H and R^7 and R^8 are independently selected from H, fluoro or chloro;

(z) R^6 and R^8 are H and R^4, R^5 and R^7 are halogeno;

(aa) R^6 and R^8 are H and R^4, R^5 and R^7 are fluoro;

(bb) R^4, R^6 and R^8 are H and R^5 and R^7 are halogeno;

(cc) R^4, R^6 and R^8 are H and R^5 and R^7 are fluoro;

(dd) n is 0;

(ee) n is 0 or 1;

(ff) n is 1;

(gg) R^9 is methyl or ethyl;

(hh) R^9 is methyl; or

(ii) n is 1 and R^9 is a methyl group located in the 2-position of the morpholine ring.

A particular group of compounds of the invention are chromenone derivatives of Formula I above wherein:-

R^1 is H or (1-4C)alkyl;

R^2 is (1-4C)alkyl optionally substituted by halogeno, hydroxy, (1-3C)alkoxy, cyano, (1-3C)alkylamino or di-[(1-3C)alkyl]amino; or

R^1 and R^2 together form a 4 to 7 membered nitrogen containing heterocyclyl ring system, which optionally contains 1 further heteroatom selected from oxygen, nitrogen and sulphur, wherein a ring sulphur atom is optionally oxidised to form the S-oxide(s), said ring being optionally substituted by halogeno, hydroxy, (1-3C)alkyl, (1-3C)alkoxy or hydroxy-(1-3C)alkyl;

R^3 is H or methyl;

R^4 and R^5 are independently selected from H, halogeno, (1-3C)alkyl, (2-3C)alkenyl, (2-3C)alkynyl, (1-3C)alkoxy and cyano;

R^6, R^7 and R^8 are independently selected from H, halogeno, (1-3C)alkyl, (2-3C)alkenyl, (2-3C)alkynyl, (1-3C)alkoxy and cyano;

n is 0; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

A further particular group of compounds of the invention are chromenone derivatives of Formula I above wherein:-

R^1 is H, methyl or ethyl;

R^2 is (1-4C)alkyl optionally substituted by halogeno, hydroxy, (1-3C)alkoxy, cyano, (1-3C)alkylamino or di-[(1-3C)alkyl]amino; or

R^1 and R^2 together form a nitrogen containing heterocyclyl ring system, selected from azepanyl, oxazepanyl, azetidinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperidinyl and piperazinyl, said ring being optionally substituted by halogeno, hydroxy, (1-3C)alkyl, (1-3C)alkoxy or hydroxy-(1-3C)alkyl;

R^3 is H;

R^4 and R^5 are independently selected from H, fluoro or chloro;

R^6, R^7 and R^8 are independently selected from H or halogeno;

n is 0; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

A further particular group of compounds of the invention are chromenone derivatives of Formula I above wherein:-

R^1 and R^2 are suitably as defined in any of paragraphs (a) to (g) and (m) to (o) above;

R^3 is suitably as defined in any one of paragraphs (p) to (q) above;

R^4 and R^5 are suitably as defined in any one of paragraphs (s), (u) to (v) above and is particularly as defined in any one of paragraphs (u) to (v) above;

R^6, R^7 and R^8 are suitably as defined in any one of paragraphs (x) to (y) above; and

n is suitably as defined in paragraph (dd) above.

A further particular group of compounds of the invention are chromenone derivatives of Formula I above or pharmaceutically-acceptable salt(s) thereof, wherein:-

R^1 and R^2 are suitably as defined in any of paragraphs (a) to (o) above, particularly as defined in paragraph (l) above;

R^3 is suitably as defined in any one of paragraphs (p) to (r) above;

R^4 and R^5 are suitably as defined in any one of paragraphs (s) to (v) above and is particularly as defined in paragraph (v) above;

R^6, R^7 and R^8 are suitably as defined in any one of paragraphs (w) to (cc) above and is particularly as defined in any one of paragraphs (z) to (cc) above; and

n and R^9 are suitably as defined in any one of paragraphs (dd) to (ii) above.

A further particular group of compounds of the invention are chromenone derivatives of Formula I above wherein:-

R^1 is H, methyl or ethyl;

R^2 is methyl, ethyl, cyclopropylmethyl, 2-fluoroethyl, 2-hydroxyethyl, 2-methoxyethyl, 3-methoxypropyl or 2-(dimethylamino)ethyl; or

R^1 and R^2 together form an optionally substituted nitrogen containing heterocyclyl ring system, selected from azepan-1-yl, 1,4-oxazepan-4-yl, azetidin-1-yl, 3-fluoroazetidin-1-yl, 3-hydroxyazetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, (2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl, (2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperidin-1-yl, 4-hydroxypiperidin-1-yl, 4-methoxypiperidin-1-yl, piperazin-1-yl or 4-methylpiperazin-1-yl;

R^3 is H or methyl;

R^4 and R^5 are independently selected from H, fluoro or chloro;

R^6, R^7 and R^8 are independently selected from H, fluoro or chloro;

n is 0; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

A further particular group of compounds of the invention are chromenone derivatives of Formula I above wherein:-

R^1 is methyl;

R^2 is methyl; or

R^1 and R^2 together form a pyrrolidin-1-yl ring;

R^3 is H;

R^4 and R^5 are independently selected from H or fluoro;

R^6 is H;

R^7 and R^8 are independently selected from H, fluoro or chloro;

n is 0; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof

A particular group of compounds of the invention are chromenone derivatives of Formula I above wherein:-

R^1 is H or (1-4C)alkyl;

R^2 is (1-4C)alkyl optionally substituted by halogeno, hydroxy, (1-3C)alkoxy, cyano, (1-3C)alkylamino or di-[(1-3C)alkyl]amino; or

R^1 and R^2 together form a 4 to 7 membered nitrogen containing heterocyclyl ring system, which optionally contains 1 further heteroatom selected from oxygen, nitrogen and

sulphur, wherein a ring sulphur atom is optionally oxidised to form the S-oxide(s), said ring being optionally substituted by halogeno, hydroxy, (1-3C)alkyl, (1-3C)alkoxy or hydroxy-(1-3C)alkyl;

R^3 is H or methyl;

R^4 and R^5 are independently selected from H, halogeno, (1-3C)alkyl, (2-3C)alkenyl, (2-3C)alkynyl, (1-3C)alkoxy and cyano;

R^6, R^7 and R^8 are independently selected from H, halogeno, (1-3C)alkyl, (2-3C)alkenyl, (2-3C)alkynyl, (1-3C)alkoxy and cyano;

n is 0 or 1;

each R^9 group is methyl; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

A particular group of compounds of the invention are chromenone derivatives of Formula I above wherein:-

R^1 is methyl;

R^2 is methyl or (2-hydroxy)ethyl; or

R^1 and R^2 together form a 6 membered nitrogen containing heterocyclyl ring system, said ring system being optionally substituted by hydroxy;

R^3 is H or methyl;

R^4 and R^5 are independently selected from H or halogeno;

R^6, R^7 and R^8 are independently selected from H or halogeno;

n is 1;

R^9 is a methyl group located in the 2-position of the morpholine ring; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

A further particular group of compounds of the invention are chromenone derivatives of Formula I above wherein:-

R^1 is H, methyl or ethyl;

R^2 is (1-3C)alkyl optionally substituted by halogeno, hydroxy, (1-3C)alkoxy, cyano, (1-3C)alkylamino or di-[(1-3C)alkyl]amino; or

R^1 and R^2 together form a nitrogen containing heterocyclyl ring system, selected from azepanyl, oxazepanyl, azetidinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperidinyl and piperazinyl, said ring being optionally substituted by halogeno, hydroxy, (1-3C)alkyl, (1-3C)alkoxy or hydroxy-(1-3C)alkyl;

R^3 is H;

R^4 and R^5 are independently selected from H, halogeno, (1-3C)alkyl, (2-3C)alkenyl, (2-3C)alkynyl, (1-3C)alkoxy and cyano;

R^6, R^7 and R^8 are independently selected from H, halogeno, (1-3C)alkyl, (2-3C)alkenyl, (2-3C)alkynyl, (1-3C)alkoxy and cyano;

n is 0 or 1;

each R^9 group is (1-3C)alkyl; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

A further particular group of compounds of the invention are chromenone derivatives of Formula I above wherein:-

R^1 is H, methyl or ethyl;

R^2 is methyl, ethyl, cyclopropylmethyl, 2-fluoroethyl, 2-hydroxyethyl, 2-methoxyethyl, 3-methoxypropyl or 2-(dimethylamino)ethyl; or

R^1 and R^2 together form an optionally substituted nitrogen containing heterocyclyl ring system, selected from azepan-1-yl, 1,4-oxazepan-4-yl, azetidin-1-yl, 3-fluoroazetidin-1-yl, 3-hydroxyazetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, (2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl, (2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperidin-1-yl, 4-hydroxypiperidin-1-yl, 4-methoxypiperidin-1-yl, piperazin-1-yl or 4-methylpiperazin-1-yl;

R^3 is H or methyl;

R^4 and R^5 are independently selected from H, fluoro, chloro, methyl, ethynyl, methoxy and cyano;

R^6, R^7 and R^8 are independently selected from H, fluoro, chloro, methyl, ethynyl, methoxy and cyano;

n is 0 or 1;

R^9 is methyl; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

A further particular group of compounds of the invention are chromenone derivatives of Formula I above wherein:-

R^1 is methyl;

R^2 is methyl;

R^3 is H or methyl;

R^4 and R^5 are independently selected from H or fluoro;

R^6 is H;

R^7 and R^8 are independently selected from H or fluoro;

n is 0; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof

Particular compounds of the invention are, for example, the chromenone derivatives of the Formula I that are disclosed within the Examples that are set out hereinafter.

For example, a particular compound of the invention is a chromenone derivative of the Formula I selected from any one of the following :-

N-(2-(dimethylamino)ethyl)-8-(1-(4-fluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

N-(2-(dimethylamino)ethyl)-8-(1-(3-fluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

N-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-8-(1-(phenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide;

8-(1-(3-chloro-2-fluorophenylamino)ethyl)-N-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-(1-(4-fluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

N-(2-(dimethylamino)ethyl)-8-(1-(4-fluorophenylamino)ethyl)-N-methyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-(1-(3-chloro-4-fluorophenylamino)ethyl)-6-(4-hydroxypiperidine-1-carbonyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one;

8-(1-(3-chloro-4-fluorophenylamino)ethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-(1-(3-chloro-2-fluorophenylamino)ethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-(1-(3-chloro-2-fluorophenylamino)ethyl)-6-(4-hydroxypiperidine-1-carbonyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one;

8-(1-(3,5-difluorophenylamino) ethyl)-6-(morpholine-4-carbonyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one;

N-(2-(dimethylamino)ethyl)-8-(1-((4-fluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-(1-((3,4-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-N-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

N-(2-(dimethylamino)ethyl)-8-(1-((4-fluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-N-methyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-(1-(3,4-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-(1-(3-chloro-2-fluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-(1-(3-chloro-4-fluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-(1-((4-fluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-(1-((3-chloro-4-fluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-(1-(3-chlorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-(1-(2,3-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-(1-(3,4,5-trifluorophenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide;

8-(1-(3-fluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorophenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide

8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-diethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-6-(pyrrolidine-1-carbonyl)-4H-chromen-4-one;

8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-6-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one;

8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-6-(piperazine-1-carbonyl)-4H-chromen-4-one;

8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-6-(thiomorpholine-4-carbonyl)-4H-chromen-4-one;

6-(azepane-1-carbonyl)-8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one;

8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

6-(azetidine-1-carbonyl)-8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one;

8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-6-(4-hydroxypiperidine-1-carbonyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one;

8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-6-(piperidine-1-carbonyl)-4H-chromen-4-one;

8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N-ethyl-N-methyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-6-(3-hydroxyazetidine-1-carbonyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one;

8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-6-(3-fluoroazetidine-1-carbonyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one;

8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N-(2-methoxyethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-N-propyl-4H-chromene-6-carboxamide;

8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N-ethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N-(2-fluoroethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N-(3-methoxypropyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-6-((R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidine-1-carbonyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one;

8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-6-((S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidine-1-carbonyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one;

8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N-methyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

N-(cyclopropylmethyl)-8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N-(2-methoxyethyl)-N-methyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-6-(1,4-oxazepane-4-carbonyl)-4H-chromen-4-one; and

8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-6-(4-methoxypiperidine-1-carbonyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

According to a further aspect of the invention, a particular compound of the invention is a chromenone derivative of the Formula I selected from any one of the following:-

8-(1-(4-fluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-((1R)-1-(4-fluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-((1S)-1-(4-fluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide,

8-(1-(3,4-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-((1R)-1-(3,4-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-((1S)-1-(3,4-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-((1R)-1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-((1S)-1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorophenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide;

N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-((1R)-1-(2,3,5-trifluorophenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide;

N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-((1S)-1-(2,3,5-trifluorophenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide;

8-(1-(3-chloro-5-fluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-((1R)-1-(3-chloro-5-fluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-((1S)-1-(3-chloro-5-fluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl) amino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-((1R)-1-((3,5-difluorophenyl)(methyl) amino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-((1S)-1-((3,5-difluorophenyl)(methyl) amino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-6-(4-hydroxypiperidine-1-carbonyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one;

8-((1R)-1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-6-(4-hydroxypiperidine-1-carbonyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one;

8-((1S)-1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-6-(4-hydroxypiperidine-1-carbonyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one;

8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-((1R)-1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-((1S)-1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-6-(4-hydroxypiperidine-1-carbonyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one;

8-((1R)-1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-6-(4-hydroxypiperidine-1-carbonyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one;

8-((1S)-1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-6-(4-hydroxypiperidine-1-carbonyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one;

8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-((R)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-((1R)-1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-((R)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-((1S)-1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-((R)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-((S)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-((1R)-1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-((S)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-((1S)-1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-((S)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-((R)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-((1R)-1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-((R)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-((1S)-1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-((R)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-2-((R)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-((1R)-1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-2-((R)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-((1S)-1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-2-((R)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-6-(4-hydroxypiperidine-1-carbonyl)-2-((R)-2-methylmorpholino)-4H-chromen-4-one;

8-((1R)-1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-6-(4-hydroxypiperidine-1-carbonyl)-2-((R)-2-methylmorpholino)-4H-chromen-4-one;

8-((1S)-1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-6-(4-hydroxypiperidine-1-carbonyl)-2-((R)-2-methylmorpholino)-4H-chromen-4-one;

8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-((S)-3-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-((1R)-1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-((S)-3-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide; and

8-((1S)-1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-((S)-3-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

According to a yet further aspect of the invention, a particular compound of the invention is a chromenone derivative of the Formula I selected from any one of the following:-

8-((1R)-1-(4-fluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-((1R)-1-(3,4-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-((1R)-1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-((1R)-1-(2,3,5-trifluorophenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide;

8-((1R)-1-(3-chloro-5-fluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-((1R)-1-((3,5-difluorophenyl)(methyl) amino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-((1R)-1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-6-(4-hydroxypiperidine-1-carbonyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one;

8-((1R)-1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-((1R)-1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-6-(4-hydroxypiperidine-1-carbonyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one;

8-((1R)-1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-((R)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-((1R)-1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-((S)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-((1R)-1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-((R)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-((1R)-1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-2-((R)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-((1R)-1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-6-(4-hydroxypiperidine-1-carbonyl)-2-((R)-2-methylmorpholino)-4H-chromen-4-one; and

8-((1R)-1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-((S)-3-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

According to a yet further aspect of the invention, a particular compound of the invention is a chromenone derivative of the Formula I selected from any one of the following:-

8-((1S)-1-(4-fluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-((1S)-1-(3,4-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-((1S)-1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-((1S)-1-(2,3,5-trifluorophenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide;

8-((1S)-1-(3-chloro-5-fluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-((1S)-1-((3,5-difluorophenyl)(methyl) amino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-((1S)-1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-6-(4-hydroxypiperidine-1-carbonyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one;

8-((1S)-1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-((1S)-1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-6-(4-hydroxypiperidine-1-carbonyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one;

8-((1S)-1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-((R)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-((1S)-1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-((S)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-((1S)-1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-((R)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-((1S)-1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-2-((R)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide;

8-((1S)-1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-6-(4-hydroxypiperidine-1-carbonyl)-2-((R)-2-methylmorpholino)-4H-chromen-4-one; and

8-((1S)-1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-((S)-3-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

According to a further aspect of the invention, a particular compound of the invention is the compound of Example 3.06b; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

According to a further aspect of the invention, a particular compound of the invention is (-)-8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, where the (-)- in the chemical name signifies the optical rotation measured using the conditions described in Example 3.06b.

According to a further aspect of the invention, a particular compound of the invention is 8-((1R)-1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

According to a further aspect of the invention, a particular compound of the invention is 8-((1S)-1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

According to a further aspect of the invention, a particular compound of the invention is the compound of Example 3.13b; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

According to a further aspect of the invention, a particular compound of the invention is (-)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorophenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide; or a pharmaceutically-

acceptable salt thereof, where the (-)- in the chemical name signifies the optical rotation measured using the conditions described in Example 3.13b.

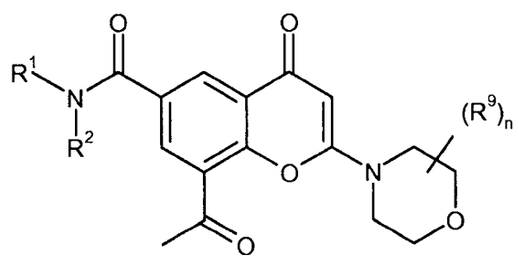
According to a further aspect of the invention, a particular compound of the invention is N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-((1R)-1-(2,3,5-trifluorophenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

According to a further aspect of the invention, a particular compound of the invention is N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-((1S)-1-(2,3,5-trifluorophenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

Another aspect of the present invention provides a process for preparing a compound of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof. A suitable process is illustrated by the following representative process variants in which, unless otherwise stated, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, n and R^9 have any of the meanings defined hereinbefore. Necessary starting materials may be obtained by standard procedures of organic chemistry. The preparation of such starting materials is described in conjunction with the following representative process variants and within the accompanying Examples. Alternatively, necessary starting materials are obtainable by analogous procedures to those illustrated which are within the ordinary skill of an organic chemist.

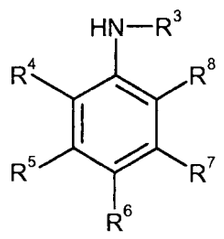
Suitable process variants include, for example, the following :-

(a) The reaction, conveniently in the presence of a suitable activating reagent, of a compound of the Formula II



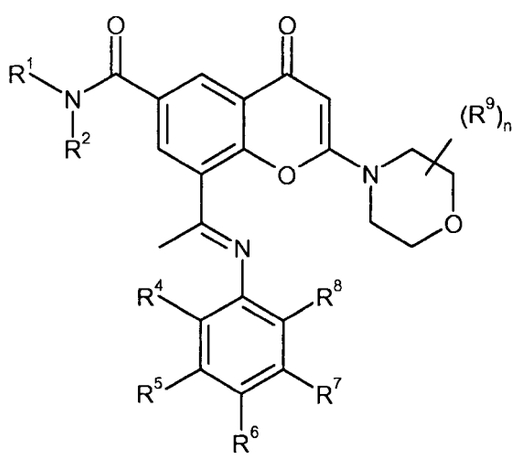
II

wherein R^1, R^2, n and R^9 have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group present is protected if necessary, with an amine derivative of the Formula III:



III

wherein R^3 is H and R^4, R^5, R^6, R^7 and R^8 have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary, in the presence of a suitable base, to provide an intermediate compound, of the Formula IV:



IV

which is then reduced by a suitable reducing agent, to form a compound of the Formula I, whereafter any protecting group that is present is removed.

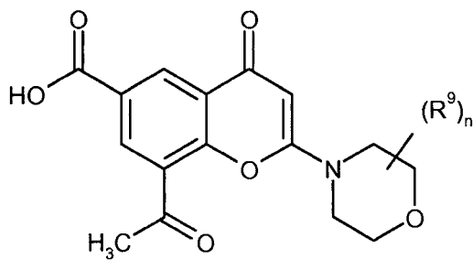
A suitable activating reagent for the reaction includes, for example, a Lewis acid such as tin (IV) tetrachloride, aluminium (III) trichloride or titanium(IV) tetrachloride. Conveniently, the suitable catalyst is titanium(IV) tetrachloride.

Conveniently, the reaction is conducted in the presence of a suitable base such as an organic base such as pyridine, 4-dimethylaminopyridine, triethylamine or *N*-methyl morpholine. Conveniently, the suitable base is triethylamine.

The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable solvent or diluent such as for example, *N,N*-dimethylformamide, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane, benzene, toluene, xylene, halogenated solvents such as dichloromethane, chloroform or carbon tetrachloride and at a temperature in the range, for example –50°C to 100°C, preferably in the range 0°C to 30°C.

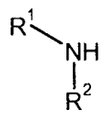
A suitable reducing agent is a metal borohydride such as for example sodium cyanotrihydroborate. The reduction reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable solvent or diluent, such as for example an alcohol such as methanol or ethanol or a mixture of solvents containing alcohols, generally in the presence of a weak acid such as acetic acid. The reaction is conveniently carried out at a temperature in the range, for example, 0°C to 30°C.

Compounds of the Formula II may, for example, be prepared by a cross coupling reaction of a compound of the Formula V:



V

wherein n and R^9 has any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group present is protected if necessary, with an amine compound of the Formula VI:



VI

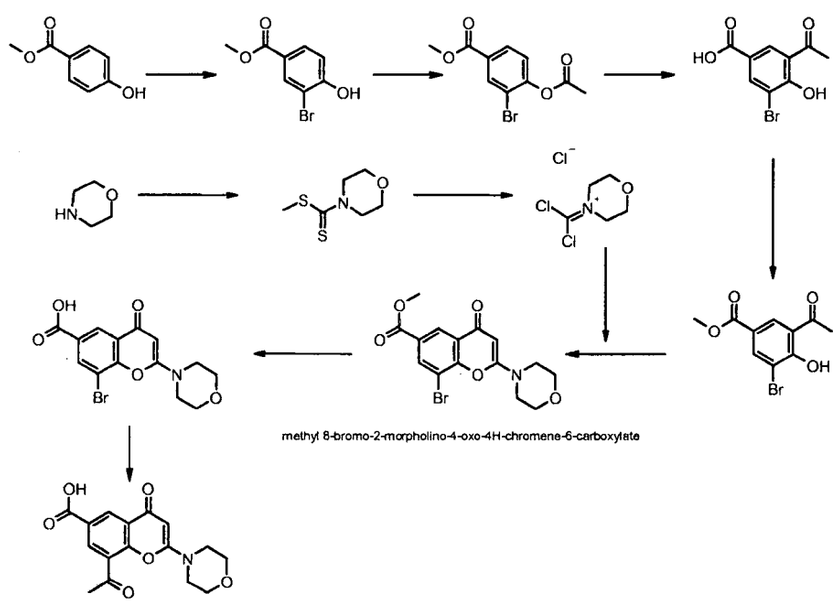
wherein R^1 and R^2 has any of the meanings defined hereinbefore, in the presence of a suitable coupling agent such as, for example, TSTU (2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-1,1,3,3-tetramethylisouronium tetrafluoroborate), whereafter any protecting group that is present is removed.

The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable base. A suitable base is, for example, an organic amine base such as, for example, pyridine, 2,6-lutidine, collidine, 4-dimethylaminopyridine, triethylamine, *N*-methylmorpholine, diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, diisopropylethyl amine, or, for example, an alkali or alkaline earth metal carbonate, for example sodium carbonate, potassium carbonate or calcium carbonate.

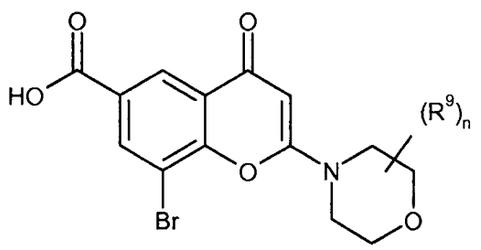
The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable inert solvent or diluent such as for example, *N*,*N*-dimethylformamide, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane, benzene, toluene, xylene, methanol ethanol, halogenated solvents such as dichloromethane, chloroform or carbon tetrachloride and at a temperature in the range, for example –50°C to 100°C, preferably in the range 0°C to 30°C.

Compounds of the Formula III may be obtained by conventional procedures or are commercially available, known in the literature, or they can be prepared by standard processes known in the art.

Compounds of the Formula V may be obtained by analogous procedures to those described in Example 1.00 herein, where the method for preparing the starting material 8-acetyl-N-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide is given. In particular, compounds of the Formulae V may be obtained by procedures in accordance with the following scheme:



For example, compounds of the Formula V may, be prepared by reaction of a compound of the Formula VII:



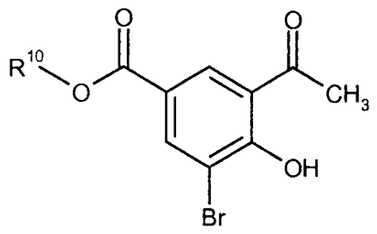
VII

wherein n and R^9 has any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group present is protected if necessary, with a suitable stannane such as, for example, tributyl(1-ethoxyvinyl)stannane under Stille type conditions (for further details of such conditions see for example: 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', Second Edition, Edited by Armin Meijere, François Diederich, Wiley-VCH, 2004, Volume 1, p125), whereafter any protecting group that is present is removed.

A suitable catalyst for the reaction includes, for example, a metallic catalyst such as a palladium(0), palladium(II) for example tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), palladium(II) chloride, palladium(II) bromide, bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride, [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II), tris(dibenzilideneacetone)dipalladium. Optionally, the catalyst can be formed *in-situ* by the reaction of one or more of the above catalysts with a trialkylphosphine, such as, for example, tri-*N*-butylphosphine or tricyclohexylphosphine.

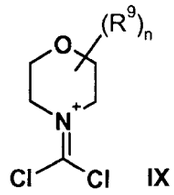
The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable solvent or diluent such as for example, *N*,*N*-dimethylformamide, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane, benzene, toluene, xylene and at a temperature in the range, for example 20°C to 150°C, preferably in the range 60°C to 120°C.

Compounds of the Formula VII may, for example, be prepared by reaction of a compound of the Formula VIII:



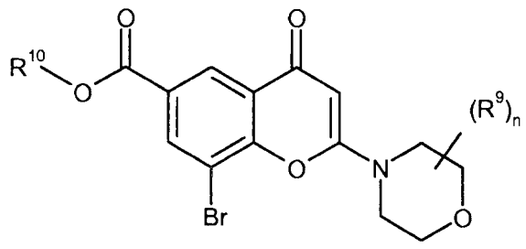
VIII

wherein R^{10} is (1-6C)alkyl, conveniently methyl or ethyl, with a compound of the Formula IX:



IX

wherein n and R^9 have any of the meanings defined hereinbefore, in the presence of a suitable activating agent such as, for example, a Lewis acid, such as for example boron trifluoride-diethyl etherate, to provide a compound, of the Formula VIIIa:



VIIIa

whereafter a saponifcation reaction can be used to form the compound of the Formula VII.

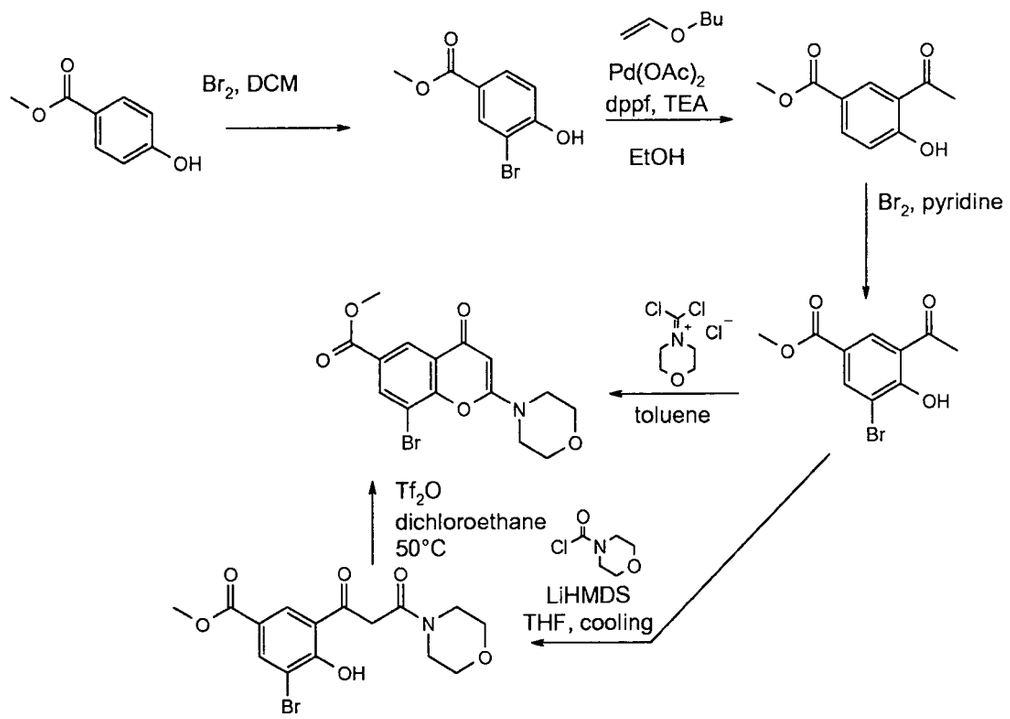
Reaction of the compounds of the Formula VIII with those of the Formula IX is conveniently carried out in the presence of a suitable solvent or diluent such as for example, *N*,*N*-dimethylformamide, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane, benzene, toluene, xylene , halogenated solvents such as dichloromethane, chloroform or

carbon tetrachloride and at a temperature in the range, for example 20°C to 150°C, preferably in the range 60°C to 120°C.

The saponification reaction can be conducted for example by treatment with an alkali or alkaline earth metal hydroxide such as lithium, potassium or sodium hydroxide in a suitable solvent such as for example, methanol or a mixture of ethanol and water or a water miscible solvent, such as for example tetrahydrofuran or dioxane, at a temperature in the range, for example 0°C to -100°C, preferably in the range 20-40°C.

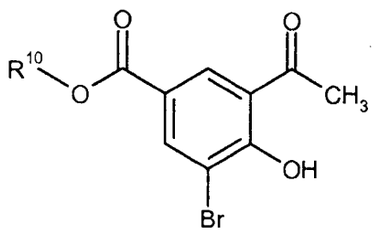
Compounds of the Formula VIII have been described in the literature (Ger. Offen, DE 4318756, 1994 and Aust. J. Chem. 2003, 56, 1099), or they can be prepared by standard processes known in the art.

Compounds of the Formula VIIIa may alternatively be obtained by procedures in accordance with the following scheme, which has been described in more detail in Example 1.00 herein, where the method for preparing methyl 8-bromo-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylate using such a method is provided:



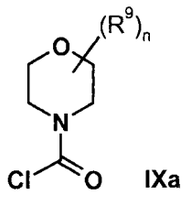
where, DCM is dichloromethane, LiHMDS is Lithium bis(trimethyl silyl)amide, EtOH is ethanol, Dppf is 1,1'-bis (diphenylphosphino)ferrocene, TEA is triethylamine, THF is tetrahydrofuran and Tf_2O is Trifluoromethanesulfonic anhydride.

For example, compounds of the Formula VIIIa may, be prepared by reaction of a compound of the Formula VIII:



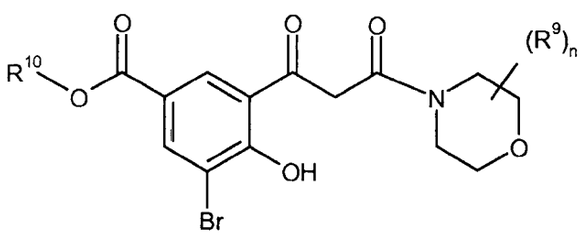
VIII

wherein R^{10} is (1-6C)alkyl, conveniently methyl or ethyl, with a compound of the Formula IXa:



IXa

wherein n and R^9 have any of the meanings defined hereinbefore, in the presence of a suitable activating agent such as, for example, a strong base, such as for example Lithium bis(trimethyl silyl)amide, to provide a compound, of the Formulae VIIIb:



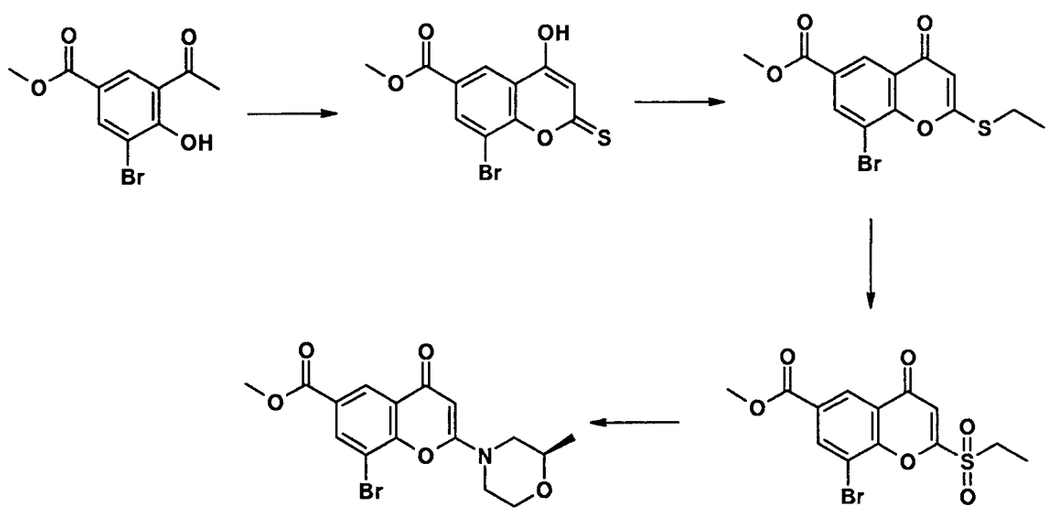
VIIIb

whereafter a ring-closing reaction can be performed to form the compound of the Formula VIIIa.

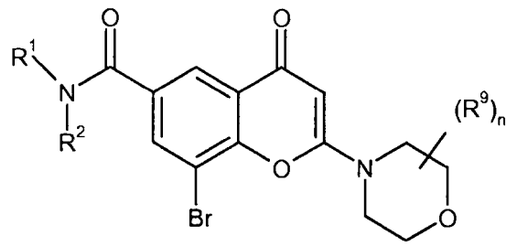
Reaction of the compounds of the Formula VIII with those of the Formula IXa is conveniently carried out in the presence of a suitable solvent or diluent such as for example, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane, benzene, toluene or xylene and at a temperature in the range, for example -100°C to ambient temperature, preferably in the range -80°C to 20°C.

The ring-closing reaction to convert a compound of the Formula VIIIb into a compound of the Formula VIIIa can be conducted for example by treatment with a dehydrating agent, such as for example trifluoromethanesulfonic anhydride, in a suitable solvent such as for example dichloroethane at a temperature in the range, for example 0°C to -100°C, conveniently in the range 20-60°C.

Alternatively, the Compound of the Formula VIIIa may be prepared in accordance with the following scheme, which has been described in more detail in Example 9.0 herein, which describes the preparation of methyl 8-bromo-2-((R)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylate:



Alternatively, Compounds of the Formula II may, for example, be prepared by reaction of a compound of the Formula XVI:



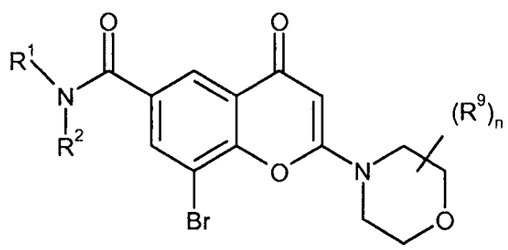
XVI

wherein R^1, R^2, n and R^9 have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group present is protected if necessary, with a suitable stannane such as, for example, tributyl(1-ethoxyvinyl)stannane under Stille type conditions (for further details of such conditions see for example: 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', Second Edition, Edited by Armin Meijere, François Diederich, Wiley-VCH, 2004, Volume 1, p125), whereafter any protecting group that is present is removed.

A suitable catalyst for the Stille reaction includes, for example, a metallic catalyst such as a palladium(0), palladium(II) for example tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), palladium(II) chloride, palladium(II) bromide, bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride, [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II), tris(dibenzilideneacetone)dipalladium. Optionally, the catalyst can be formed *in-situ* by the reaction of one or more of the above catalysts with a trialkylphosphine, such as, for example, tri-*N*-butylphosphine or tricyclohexylphosphine.

The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable solvent or diluent such as for example, *N*,*N*-dimethylformamide, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane, benzene, toluene, xylene and at a temperature in the range, for example 20°C to 150°C, conveniently in the range 60°C to 120°C.

Alternatively, Compounds of the Formula II may, for example, be prepared by reaction of a compound of the Formula XVI:



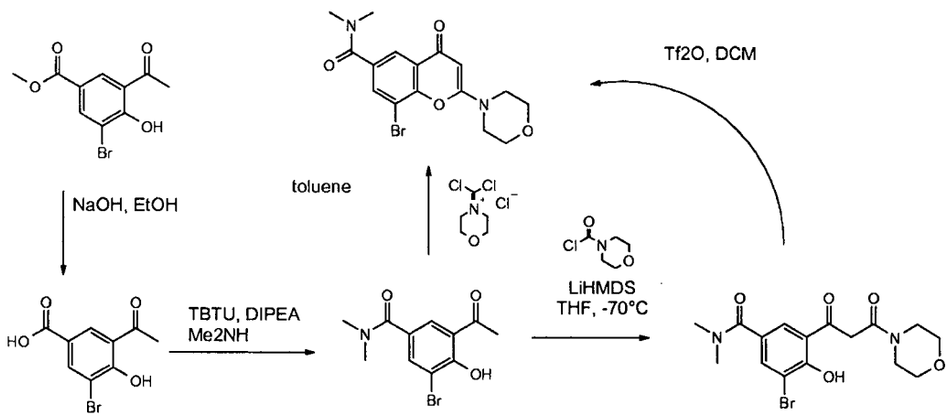
XVI

wherein R^1, R^2, n and R^9 have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group present is protected if necessary, with a suitable alkene such as for example, (1-vinyloxy)butane under Heck type conditions whereafter any protecting group that is present is removed.

A suitable catalyst for the Heck reaction includes, for example, a metallic catalyst such as a palladium(0), palladium(II) for example tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), palladium(II) chloride, palladium(II) bromide, bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride, [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II), tris(dibenzilideneacetone)dipalladium; Optionally, the catalyst can be formed *in-situ* by the reaction of one or more of the above catalysts with a trialkylphosphine, such as, for example, tri-*N*-butylphosphine or tricyclohexylphosphine.
Conveniently, the catalyst is palladium (II) acetate in the presence of bis (1,3-diphenylphosphino)propane.

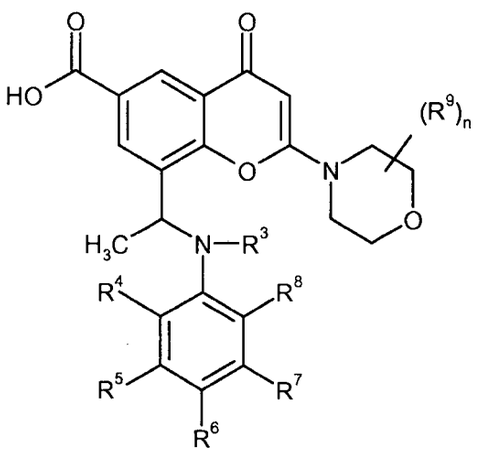
The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable solvent or diluent such as for example, *N*,*N*-dimethylformamide, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane, benzene, toluene, xylene or alcohols and at a temperature in the range, for example 20°C to 150°C. Conveniently ethyleneglycol is used and the reaction is conducted at a temperature of between 90-130°C.

An example of a process scheme that may be used for the synthesis of a compound of the Formula XVI, such as for example 8-bromo-*N*,*N*-dimethyl-2-(morpholin-4-yl)-4-oxo-4*H*-chromene-6-carboxamide, is the following:



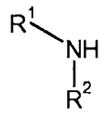
where, DCM is dichloromethane, LiHMDS is Lithium bis(trimethyl silyl)amide, EtOH is ethanol, DIPEA is diisopropylethylamine, THF is tetrahydrofuran, Tf_2O is Trifluoromethanesulfonic anhydride and TBTU is 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethylisouronium tetrafluoroborate.

(b) The cross coupling reaction, conveniently in the presence of a suitable catalyst as defined hereinbefore, of a compound of the Formula X:



X

wherein R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 and R^8, n and R^9 have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group present is protected if necessary, conveniently in the presence of a suitable base, with an amine of the Formula VI:



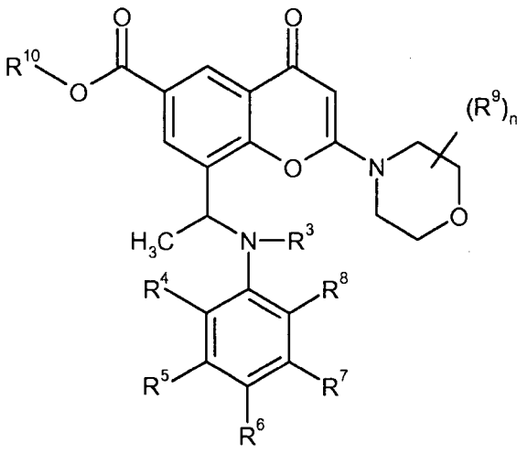
VI

wherein R^1 and R^2 have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary, in the presence of a suitable coupling agent such as, for example, TSTU (2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-1,1,3,3-tetramethylisouronium tetrafluoroborate) or TBTU (2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethylisouronium tetrafluoroborate), whereafter any protecting group that is present is removed.

The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable base. A suitable base is, for example, an organic amine base such as, for example, pyridine, 2,6-lutidine, collidine, 4-dimethylaminopyridine, triethylamine, *N*-methylmorpholine, diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, diisopropylethyl amine, or, for example, an alkali or alkaline earth metal carbonate or hydroxide, for example sodium carbonate, potassium carbonate, calcium carbonate, sodium hydroxide or potassium hydroxide.

The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable inert solvent or diluent such as for example, *N*,*N*-dimethylformamide, *N*-methylpyrrolidone, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane, benzene, toluene, xylene, methanol ethanol, halogenated solvents such as dichloromethane, chloroform or carbon tetrachloride and at a temperature in the range, for example –50°C to 100°C, preferably in the range 0°C to 30°C.

Compounds of the Formula X may, for example, be prepared by a saponification reaction, of a compound of the Formula Xa:

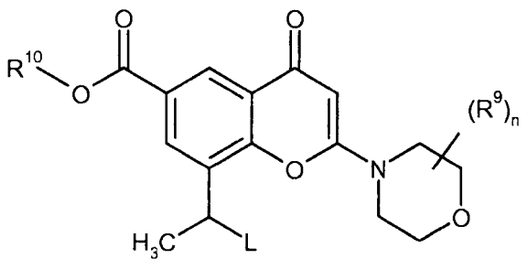


Xa

wherein R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 n and R^9 has any of the meanings defined hereinbefore and R^{10} is (1-6C)alkyl, conveniently methyl or ethyl.

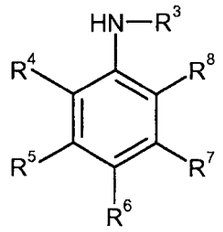
The saponification reaction can be conducted for example by treatment of a compound of Formula Xa with an alkali or alkaline earth metal hydroxide such as lithium, potassium or sodium hydroxide in a suitable solvent such as for example a mixture of ethanol and water or a water miscible solvent, such as for example tetrahydrofuran or dioxane, at a temperature in the range, for example 0°C to -100°C, preferably in the range 20-40°C.

Compounds of the Formula Xa may, for example, be prepared by the reaction, conveniently in the presence of a suitable catalyst as defined hereinbefore, of a compound of the Formula XI:



XI

wherein n and R^9 has any of the meanings defined hereinbefore, R^{10} is (1-6C)alkyl, conveniently methyl or ethyl, and L is a displaceable group, with an amine derivative of the Formula III



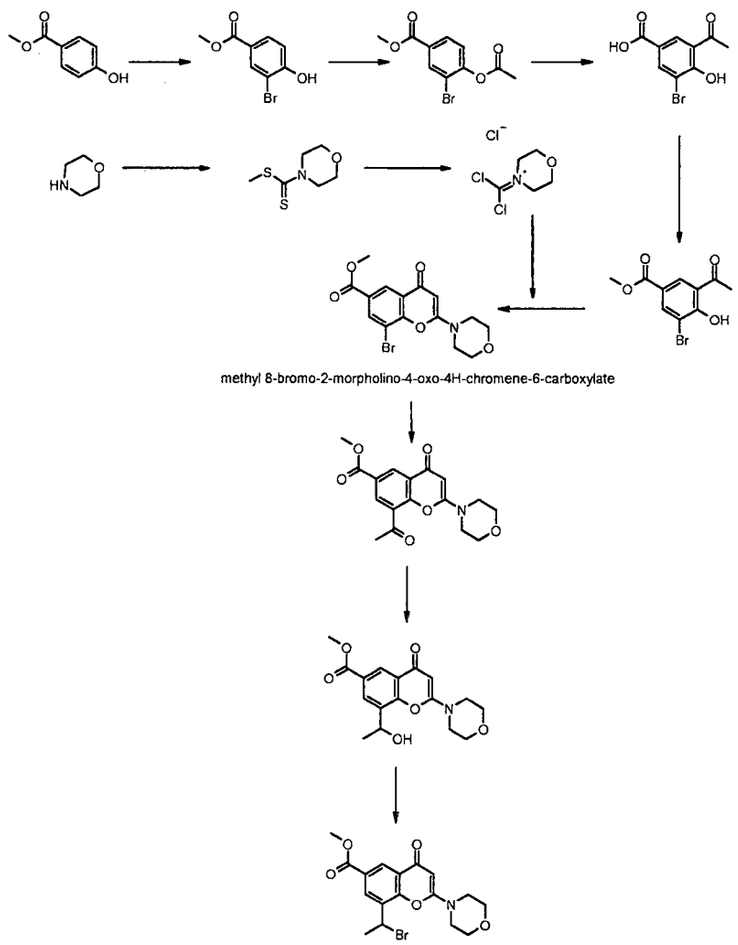
III

wherein R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 and R^8 has any of the meanings defined hereinbefore, whereafter any protecting group that is present is removed.

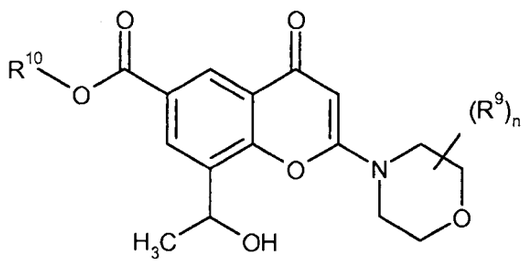
A suitable displaceable group L is, for example, a halogeno group such as a chloro, bromo, iodo group, trifluoromethanesulphonyl or methanesulphonyl. Conveniently, the displaceable group L is bromo.

The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable inert solvent or diluent such as for example, *N*,*N*-dimethylformamide, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane, benzene, toluene, xylene, methanol ethanol, halogenated solvents such as dichloromethane, chloroform or carbon tetrachloride and at a temperature in the range, for example –50°C to 100°C, preferably in the range 0°C to 30°C.

Compounds of the Formulae XI may be obtained by analogous procedures to those described in the Example 2.00 herein, where the method for preparing the starting material 8-(1-(3-chloro-2-fluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylic acid is given. In particular, compounds of the Formulae XI may be obtained by procedures in accordance with the following scheme:



For example, compounds of the Formula XI may, be prepared by reaction of a compound of the Formula XII:

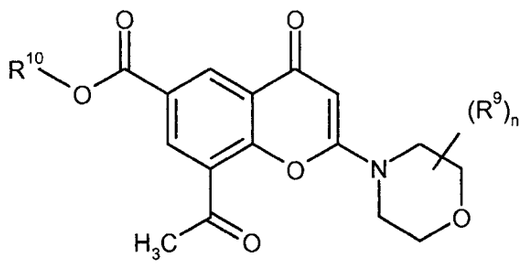


XII

wherein n and R^9 has any of the meanings and R^{10} is (1-6C)alkyl, conveniently methyl or ethyl, with an agent such as a halogenating agent, for example a brominating agent, such as for example phosphorus tribromide.

The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable inert solvent or diluent such as for example, *N*,*N*-dimethylformamide, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane, benzene, toluene, xylene, halogenated solvents such as DCM, chloroform or carbon tetrachloride and at a temperature in the range, for example –50°C to 100°C, preferably in the range 0°C to 30°C.

Compounds of the Formula XII may, for example, be prepared by reaction of a compound of the Formula XIII:



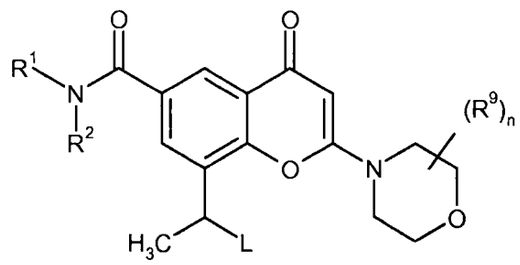
XIII

wherein n and R^9 has any of the meanings and R^{10} is (1-6C)alkyl, conveniently methyl or ethyl, with a reducing agent such as a hydride, for example a borohydride derived reagent, such as sodium borohydride.

The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable solvent or diluent such as for example alcohols (methanol, ethanol) or a mixture of solvents containing alcohols and at a temperature in the range, for example –50°C to 50°C, preferably in the range 0°C to 20°C.

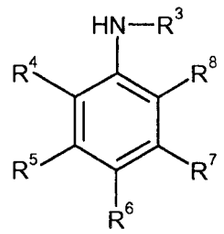
Compounds of the Formula XIII may be obtained by coupling compounds of the Formula VIIIa with a suitable stannane such as, for example, tributyl(1-ethoxyvinyl)stannane under Stille type conditions using conditions reported in process variant (a). Alternatively, Compounds of the Formula XIII may be obtained by coupling compounds of the Formula VIIIa with a suitable alkene such as for example, (1-vinyloxy)butane under Heck type conditions (see conditions reported in process variant (a)).

(c) The reaction, conveniently in the presence of a suitable catalyst as defined hereinbefore in process variant (b) above, of a compound of the Formula XIV:



XIV

wherein R^1, R^2, n and R^9 have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group present is protected if necessary and L is a displaceable group, with an amine derivative of the Formula III



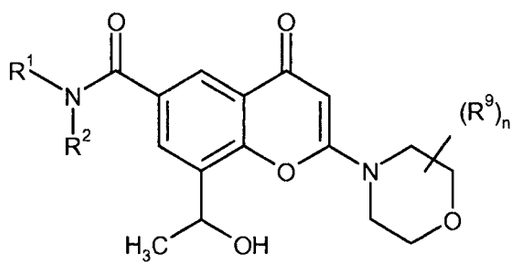
III

wherein R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 and R^8 has any of the meanings defined hereinbefore, whereafter any protecting group that is present is removed.

A suitable displaceable group L is, for example, a halogeno group such as a chloro, bromo, iodo group, a methanesulphonyl or a trifluoromethanesulphonyl group. Conveniently, the displaceable group L is bromo.

The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable inert solvent or diluent such as for example, *N*,*N*-dimethylformamide, *N*-methylpyrrolidone, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane, benzene, toluene, xylene, methanol ethanol, halogenated solvents such as dichloromethane, chloroform or carbon tetrachloride and at a temperature in the range, for example –50°C to 100°C, preferably in the range 0°C to 50°C. Conveniently, the suitable inert solvent is *N*,*N*-dimethylformamide.

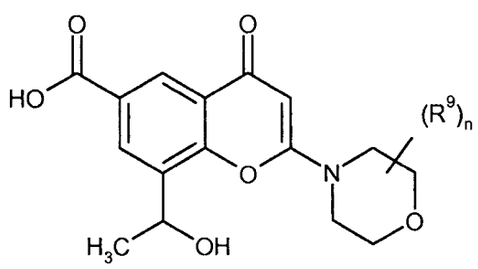
Compounds of the Formula XIV may, for example, be prepared by the reaction, conveniently in the presence of a suitable catalyst as defined hereinbefore, of a compound of the Formula XV:



XV

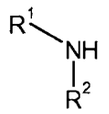
wherein R^1, R^2, n and R^9 has any of the meanings defined hereinbefore, with an agent such as a halogenating agent, for example a brominating agent, such as for example phosphorus tribromide. The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable inert solvent or diluent such as for example, *N*,*N*-dimethylformamide, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane, benzene, toluene, xylene, halogenated solvents such as dichloromethane, chloroform or carbon tetrachloride and at a temperature in the range, for example –50°C to 100°C, preferably in the range 0°C to 30°C.

Compounds of the Formula XV may, for example, be prepared by a cross coupling reaction, conveniently in the presence of a suitable catalyst as defined hereinbefore in process variant (b) above, of a compound of the Formula XVa:



XVa

wherein n and R^9 have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group present is protected if necessary, conveniently in the presence of a suitable base, with an amine of the Formula VI:



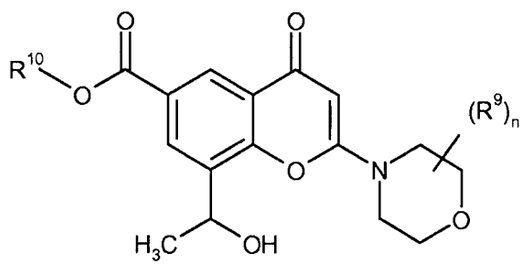
VI

wherein R^1 and R^2 have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary, in the presence of a suitable coupling agent such as, for example, TSTU (2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-1,1,3,3-tetramethylisouronium tetrafluoroborate) or TBTU (2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethylisouronium tetrafluoroborate), whereafter any protecting group that is present is removed.

The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable base. A suitable base is, for example, an organic amine base such as, for example, pyridine, 2,6-lutidine, collidine, 4-dimethylaminopyridine, triethylamine, *N*-methylmorpholine, diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, diisopropylethyl amine, or, for example, an alkali or alkaline earth metal carbonate or hydroxide, for example sodium carbonate, potassium carbonate, calcium carbonate, sodium hydroxide or potassium hydroxide.

The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable inert solvent or diluent such as for example, *N*,*N*-dimethylformamide, *N*-methylpyrrolidone, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane, benzene, toluene, xylene, methanol ethanol, halogenated solvents such as dichloromethane, chloroform or carbon tetrachloride and at a temperature in the range, for example –50°C to 100°C, preferably in the range 0°C to 30°C.

Compounds of the Formula XVa may, for example, be prepared by a saponification reaction, of a compound of the Formula XII:



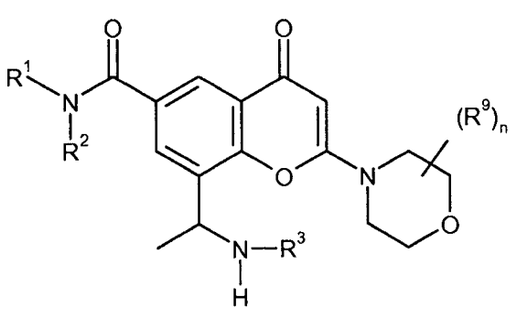
XII

wherein n and R^9 has any of the meanings and R^{10} is (1-6C)alkyl, conveniently methyl or ethyl.

The saponification reaction can be conducted for example by treatment of a compound of Formula XII with an alkali or alkaline earth metal hydroxide such as lithium, potassium or sodium hydroxide in a suitable solvent such as for example methanol, or a mixture of ethanol and water or a water miscible solvent, such as for example tetrahydrofuran or dioxane, at a temperature in the range, for example 0°C to -100°C, preferably in the range 20-40°C.

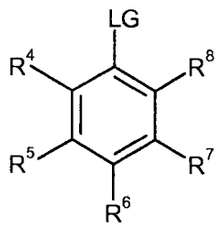
Alternatively, compounds of the Formula XV may, for example, be prepared a reduction reaction of a compound of the Formula II, where a suitable reducing agent is employed, such as for example a metal borohydride such as for example sodium borohydride. The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable solvent or diluent, such as for example an alcohol such as methanol or ethanol or a mixture of solvents containing alcohols, generally in the presence of a weak acid such as acetic acid. The reaction is conveniently carried out at a temperature in the range, for example, 0°C to 30°C.

(d) The reaction of a compound of the Formula XVII:



XVII

wherein R^1, R^2, R^3, n and R^9 have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group present is protected, with compound of the Formula IIIa

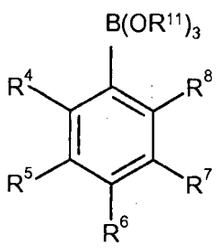


IIIa

wherein R^4, R^5, R^6, R^7 and R^8 has any of the meanings defined hereinbefore and LG is a suitable leaving group, such as for example, a halogeno group such as a chloro, bromo, iodo group (conveniently bromo or iodo), whereafter any protecting group that is present is removed.

Suitable reactions of this type are described as palladium type coupling Buchwald reactions in 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', Second Edition, Edited by Armin Meijere, François Diederich, Wiley-VCH, 2004, Volume 1, p699).

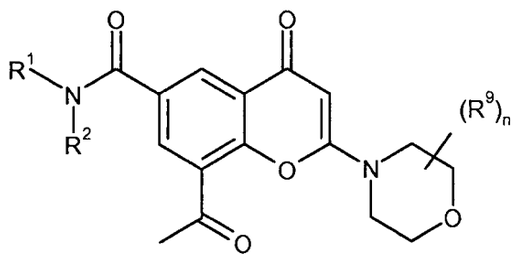
Alternatively, compounds of the Formula I can be prepared by Chan-Lam coupling type reactions, in which a compound of the Formula XVII is reacted with a compound of the Formula IIIb:



IIIb

wherein, R^{11} is (1-3C)alkyl or H. Such a reaction is conveniently catalysed by a copper source, such as for example copper (II) acetate in DCM and is carried out by way of exposure to atmospheric oxygen at ambient temperature (Tetrahedron Letters, 1998, 2933).

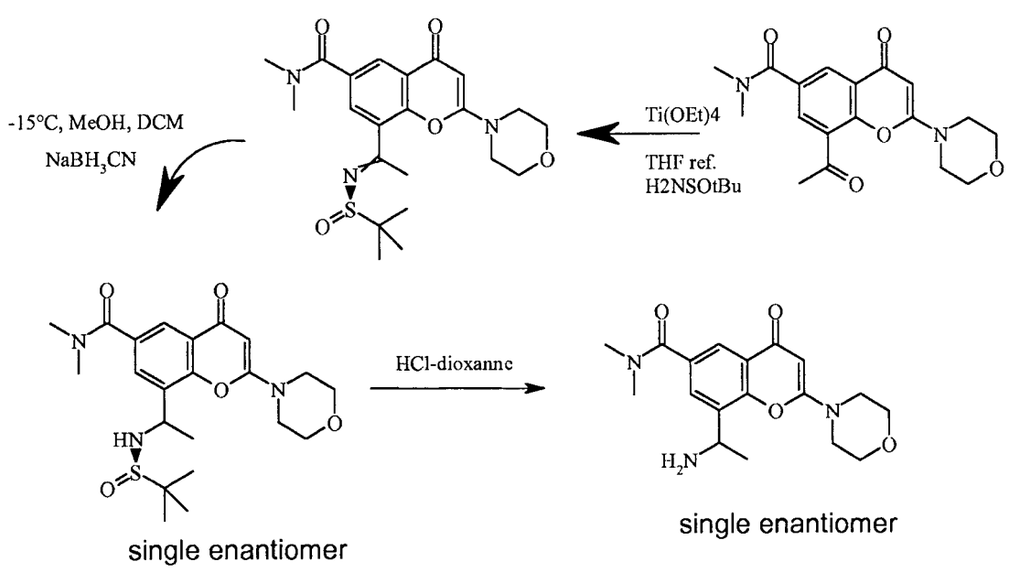
Compounds of the Formula XVII may, for example, be prepared by a reductive amination reaction of a compound of the Formula II:



II

wherein R^1, R^2, n and R^9 have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group present is protected if necessary, with an amine of the Formula R_3NH_2 or an equivalent, wherein R^3 has any of the meanings defined hereinbefore, in the presence of a reducing agent, whereafter any protecting group that is present is removed.

Where the compound of the Formula I is a single optically active enantiomer (chiral centre being the carbon atom to which the groups methyl and -N-phenyl(R^4)(R^5)(R^6)(R^7)(R^8) are attached), analogous procedures to those outlined in the following scheme could be utilised to prepare compounds of the Formula XVII (for more details of a particular example of this, see Example 8.00 herein):



where, $Ti(OEt)_4$ is titanium (IV) tetraethoxide, (R)-H2NSOtBu is (R)-2-methylpropane-2-sulfinamide, DCM is dichloromethane, MeOH is methanol and THF is tetrahydrofuran.

For example, a single optically active enantiomer of the Formula XVII may, be prepared by a reaction of a compound of the Formula II with a chiral equivalent of R_3NH_2 such as an chiral sulfinamide for example, (R)-2-methylpropane-2-sulfinamide, to give a corresponding imine. This reaction is conveniently carried out in the presence of a Lewis acid such as titanium (IV) tetraethoxide The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable inert solvent or diluent such as for example, *N*,*N*-dimethylformamide, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane, benzene, toluene, xylene, halogenated solvents such as dichloromethane, chloroform or carbon tetrachloride and at a temperature in the range, for example –50°C to 100°C, preferably in the range 0°C to 30°C.

Reduction of the corresponding imine is then performed using a reducing agent such as a borohydride, for example, sodium cyanoborohydride, whereafter any protecting group that is present is removed. The reaction is conveniently carried out in the presence of a weak acid. A suitable weak acid is, for example, acetic acid. The reaction is conveniently carried out in the presence of an alcohol such as methanol or ethanol, or a mixture of an alcohol and an suitable inert solvent or diluent such as for example, *N*,*N*-dimethylformamide, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane, benzene, toluene, xylene, halogenated solvents such as dichloromethane, chloroform or carbon tetrachloride and at a temperature in the range, for example –50°C to 20°C, preferably around -15°C

It is to be understood that other permutations of the process steps in the process variants described above are also possible. For example, a Compound of Formula I could be prepared using analogous procedures to those descrived in process variants (a) to (d), but wherein the final step in the procedure is the introduction of the morpholine-$(R^9)_n$ group.

It is to be understood that any compound of Formula I obtained by any of the processes described hereinbefore can be converted into another compound of the Formula I if required. For example, a compound of the Formula I wherein R^3 is H can be converted into a compound of the Formula I in which R^3 is (1-3C)alkyl by alkylation with an alkylating agent. For example, where R^3 is methyl, a suitable alkylating agent such as dimethyl sulphate or methyl iodide could be used. The reaction can be perfomed in the

presence of a strong base, such as for example sodium bis(trimethylsikyl)amide optionally in the presence of a suitable crown-ether (for example 1,4,7,10,13-pentaoxacyclopentadecane, also known as 15-crown-5 for sodium) at low temperature (-78°C to 0°C) in an inert solvent such as for example THF.

When a pharmaceutically-acceptable salt of a chromenone derivative of the Formula I is required, for example an acid-addition salt, it may be obtained by, for example, reaction of said chromenone derivative with a suitable acid.

When a pharmaceutically-acceptable pro-drug of a chromenone derivative of the Formula I is required, it may be obtained using a conventional procedure. For example, an *in vivo* cleavable ester of a chromenone derivative of the Formula I may be obtained by, for example, reaction of a compound of the Formula I containing a carboxy group with a pharmaceutically-acceptable alcohol or by reaction of a compound of the Formula I containing a hydroxy group with a pharmaceutically-acceptable carboxylic acid. For example, an *in vivo* cleavable amide of a chromenone derivative of the Formula I may be obtained by, for example, reaction of a compound of the Formula I containing a carboxy group with a pharmaceutically-acceptable amine or by reaction of a compound of the Formula I containing an amino group with a pharmaceutically-acceptable carboxylic acid.

It will also be appreciated by the person skilled in the organic synthetic arts that certain of the ring substituents in the compounds of the present invention may be introduced by standard aromatic substitution reactions or generated by conventional functional group modifications either prior to or immediately following the processes mentioned above, and as such are included in the process aspect of the invention. Such reactions and modifications include, for example, introduction of a substituent by means of an aromatic substitution reaction, reduction of substituents, alkylation of substituents, acylation of substituents, amidation of substituents and oxidation of substituents. The reagents and reaction conditions for such procedures are well known in the chemical art. Particular examples of aromatic substitution reactions include the introduction of a nitro group using concentrated nitric acid, the introduction of an acyl group using, for example, an acyl halide and Lewis acid (such as aluminium trichloride) under Friedel Crafts conditions; the introduction of an alkyl group using an alkyl halide and Lewis acid (such as aluminium trichloride) under Friedel Crafts conditions; and the introduction of a halogeno group. Particular examples of modifications include the reduction of a nitro group to an

amino group by for example, catalytic hydrogenation with a nickel catalyst or treatment with iron in the presence of hydrochloric acid with heating; oxidation of alkylthio to alkylsulphinyl or alkylsulphonyl.

It will also be appreciated that, in some of the reactions mentioned hereinbefore, it may be necessary or desirable to protect any sensitive groups in the compounds. The instances where protection is necessary or desirable and suitable methods for protection are known to those skilled in the art. Conventional protecting groups may be used in accordance with standard practice (for illustration see T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991). Thus, if reactants include groups such as amino, carboxy or hydroxy, it may be desirable to protect the group in some of the reactions mentioned herein.

A suitable protecting group for an amino or alkylamino group is, for example, an acyl group, for example an alkanoyl group such as acetyl, an alkoxycarbonyl group, for example a methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl or *t*-butoxycarbonyl group, an arylmethoxycarbonyl group, for example benzyloxycarbonyl, or an aroyl group, for example benzoyl. The deprotection conditions for the above protecting groups necessarily vary with the choice of protecting group. Thus, for example, an acyl group such as an alkanoyl or alkoxycarbonyl group or an aroyl group may be removed for example, by hydrolysis with a suitable base such as an alkali metal hydroxide, for example lithium or sodium hydroxide. Alternatively an acyl group such as a *t*-butoxycarbonyl group may be removed, for example, by treatment with a suitable acid as hydrochloric, sulphuric or phosphoric acid or trifluoroacetic acid and an arylmethoxycarbonyl group such as a benzyloxycarbonyl group may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon, or by treatment with a Lewis acid for example boron tris(trifluoroacetate). A suitable alternative protecting group for a primary amino group is, for example, a phthaloyl group which may be removed by treatment with an alkylamine, for example dimethylaminopropylamine, or with hydrazine.

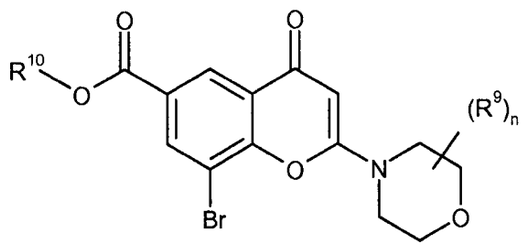
A suitable protecting group for a hydroxy group is, for example, an acyl group, for example an alkanoyl group such as acetyl, an aroyl group, for example benzoyl, or an arylmethyl group, for example benzyl. The deprotection conditions for the above protecting groups will necessarily vary with the choice of protecting group. Thus, for example, an acyl group such as an alkanoyl or an aroyl group may be removed, for

example, by hydrolysis with a suitable base such as an alkali metal hydroxide, for example lithium or sodium hydroxide. Alternatively an arylmethyl group such as a benzyl group may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon.

A suitable protecting group for a carboxy group is, for example, an esterifying group, for example a methyl or an ethyl group which may be removed, for example, by hydrolysis with a base such as sodium hydroxide, or for example a *t*-butyl group which may be removed, for example, by treatment with an acid, for example an organic acid such as trifluoroacetic acid, or for example a benzyl group which may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon.

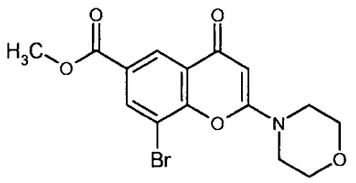
The protecting groups may be removed at any convenient stage in the synthesis using conventional techniques well known in the chemical art.

Certain of the intermediates (for example, compounds of the Formulae II, IV, V, VII, VIIIa, VIIIb, X, Xa, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVa, XVI, XVII) defined herein are novel and these are provided as a further feature of the invention. For example, compounds of the Formula VIIIa (wherein n, R^9 and R^{10} have any of the meanings defined hereinbefore) may be useful as intermediates in the preparation of particular compounds of the invention:



VIIIa

Furthermore, the following compound may be useful as an intermediate in the preparation of particular compounds of the invention:



methyl 8-bromo-2-morpholin-4-yl-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylate

Biological Assays

The following assays can be used to measure the effects of the compounds of the present invention as inhibitors of PI3 kinase enzymes, as inhibitors *in vitro* of phospho AKT (ser473) in MAD-MB-468 cells, as inhibitors *in vivo* of phospho AKT (ser473) in Swiss athymic nu/nu mice, and as inhibitors *in vivo* of tumour growth in Swiss athymic nu/nu mice translaplanted with the human prostatic adenocarcinoma cell line, PC3.

(a) *In Vitro enzyme inhibition assay*

The inhibition of PI3Kβ, PI3Kα, PI3Kγ and PI3Kδ was evaluated in a Kinase Glo based enzyme activity assay using human recombinant enzymes. The assay measures depletion of ATP after incubation with enzyme, PIP2 and ATP plus compound. ATP at the end of the reaction is detected by addition of Kinase Glo reagent, in this the Ultra Glo™ luciferase (Promega) uses the ATP as a substrate to catalyze the mono-oxygenation of luciferin and the generation of light. A direct relationship exists between the luminescence measured with the Kinase-Glo Plus Reagent and the amount of ATP remaining in a completed kinase reaction and luminescence is inversely related to kinase activity. Twelve different compound concentrations were tested and raw data from the inhibition of PI3Kb, PI3Kα, PI3Kγ and PI3Kδ was plotted versus inhibitor concentration.

Method details:

Compounds in 100% DMSO were added to assay plates by acoustic dispensing. PI3Kβ was added in a Tris buffer (50mM Tris pH7.4, 0.05% CHAPS, 2.1mM DTT, and 10mM $MgCl_2$) and allowed to preincubate with compound for 20 minutes prior to addition of substrate solution containing PIP2 and ATP. The enzyme reaction was stopped after 80 minutes by the addition of Kinase Glo detection solution. Plates were left for 30 minutes at room temperature then read on a Pherastar Instrument (Luminescence ATP 384 program) setting gain on max well. The final concentration of DMSO, ATP and PIP2 in the assay were, 1%, 8μM, and 80μM respectively.

Data analysis

IC_{50} values were calculated using a log curve fitting to a non-linear regression package, fitting raw data to inhibitor concentration. The IC_{50} value is the concentration of test compound that inhibited 50% of enzyme activity.

(b) Protocol for detection of phospho AKT (ser473) in MAD-MB-468 cells

MDA-MB-468 cells (human breast adenocarcinoma ATCC HTB 132) are seeded into Greiner 384 well black flat-bottomed plates by automated cell culture robot (Selec T). Cells can also be maintained manually and seeded into plates using multidrop or Wellmate. Cells seeded at 1500 cell/well in 40µl of DMEN containing 10% FCS and 1% glutamine. Cell plates are incubated for 18 hours in a 37°C incubator.

Compounds are dosed onto cells using an Echo acoustic dispenser, which dispenses nl quantities of compound or DMSO. Compounds are dosed in a 12 point concentration range from 30µM top dose, 28 compounds are dosed on one plate. There are 17 DMSO only positive control wells per plate, and 16 negative control well which have been dosed with a concentration of reference compound that will knockout the pAKT signal.
Plates are incubated at 37°C for 2 hours, cells are the fixed by the addition of 10µl of a 3.7% Formaldehyde solution in a fume cupboard using a Wellmate.
After 30 minutes to allow for fixation, the fixative and media are removed and the plates washed with Proclin PBS/A using Tecan PW384 plate washer in a fume cupboard.
Wells are blocked and permeabilised with the addition of 40 µl of PBS containing 0.5% Tween20 and 1% marvel using a Wellmate and incubated for 60 minutes at room temperature.

Permeabilisation and blocking buffer removed using Tecan PW384 plate washer, then 20µl primary antibody solution added using a Wellmate. The primary antibody solution is a 1:500 dilution of Rabbit anti-phospho AKT Ser 473 (Cell signalling technologies catalogue number #3787) in PBS/T containing 1% marvel (dried milk powder) and incubated overnight at 4°C.

Plates are washed using a Tecan PW384 plate washer three times with Phosphate Buffered Saline + 0.05% (v/v) Polysorbate20 and Proclin300 (Supelco). 20µl of secondary antibody solution is then added to each well using a Wellmate and incubated for 1 hour at Room Temp. The secondary antibody solution is a 1:1000 dilution of Alexa Fluor 488 anti-Rabbit (Molecular Probes cat no A11008) diluted in Phosphate Buffered Saline + 0.05%

(v/v) Polysorbate20 containing 1% marvel. Plates are washed three times as before then 20µl PBS added to each well and plates sealed with black plate sealer.

The plates are read on an Acumen reader as soon as possible. Using this system IC_{50} values can be generated and quality of plates determined by control wells. Reference compounds are run each time to monitor assay performance.

(c) *Protocol for detection of phospho AKT (ser473) in Swiss athymic nu/nu mice*

Swiss athymic nu/nu mice can be transplanted s.c with human prostatic adenocarcinoma cell line PC3 (ATCC CRL1435) to determine anti-tumour activity of PI3 kinase inhibitors. On day 0, 1X 10^6 cells in 50% Matrigel™ (BD Biosciences #354234) are injected s.c. on the left flank of the animals. Animals are randomised into required group sizes (typically 5 per treatment group) when tumours reach a volume of ~400-600mm^3 and treatment commences. Tumours are taken at termination and flash frozen in liquid nitrogen and stored at -80°C until analysis.

1ml of lysis buffer plus phosphatase inhibitors Sigma #P2850, Sigma #P5726 (diluted 1:100) and protease inhibitors Sigma #P8340 (diluted 1:200) is added to each tumour in a Fastprep tube. The tumours are homogenised for 1 minute on the Fastprep machine and then left on ice for 10 minutes. Samples are spun for 10 minutes at 13,000 rpm in a chilled centrifuge. Cleared lysates are then taken into fresh tubes and 5µl used for a protein determination assay. All tumour samples are diluted to same concentration so that 15µg is run per lane on a 4-15% NuPAGE Bis-Tris gels (Invitrogen) for 90 minutes at 140Volts. The samples are randomised so that gel effects are minimised. After blotting onto Nitrocellulose membranes they are blocked for one hour then incubated overnight with a 1:500 dilution of antibody to either total AKT (CST # 9272) or phospho AKT-ser 473 (CST # 9271). Blots are washed three times in PBST before incubation for one hour at room temperature with a 1:2,000 dilution of anti-rabbit secondary HRP-linked antibody (CST # 7074). Block and antibody incubation buffer is 5% dried milk powder in PBS with 0.05% Polysorbate. Blots are washed three times in PBS/T then visualised using Pierce West Dura ECL kit and the ChemiGenius. Bands are quantified and a ratio of phospho to total signal is obtained for each sample. The controls are averaged and each treatment sample is normalised to the averaged control value.

(d) *Protocol for detection of tumour growth inhibition in human prostatic adenocarcinoma cell line PC3 transplanted Swiss athymic nu/nu mice*

Swiss athymic nu/nu mice can be transplanted s.c with the human prostatic adenocarcinoma cell line PC3 (ATCC CRL1435) to determine anti-tumour activity of PI3 kinase inhibitors. On day 0, 1X 10^6 cells in 50% Matrigel (BDM) are injected s.c. on the left flank of the animals. Animals are randomised into groups of 10-15 when tumours reach a volume of ~200-300mm^3 and treatment commences. Animals are dosed for 2-4 weeks by peroral, intravenous or intra-peritoneal routes with compound (and optionally a cyp inhibitor such as 1-aminobenzotriazole) in a suitable vehicle at defined doses. Tumours are usually measured twice weekly by caliper and volume of tumours calculated using elliptical formula (pi/6 x width x width x length).

Although the pharmacological properties of the compounds of the Formula I vary with structural change as expected, in general activity possessed by compounds of the Formula I may be demonstrated at the following concentrations or doses in one or more of the above tests (a) and (b) :-

Test (a):- IC_{50} versus PI3Kβ in the range, for example, 1nM - 25 μM;

Test (b):- IC_{50} versus cellular phospho AKT (ser473) in MAD-MB-468 cells, in the range, for example, 1nM - 25 μM;

Conveniently, particular compounds of the invention possess activity at the following concentrations or doses in one or more of the above tests (a) and (b) :-

Test (a):- IC_{50} versus PI3Kβ in the range, for example, 1nM – 10 μM;

Test (b):- IC_{50} versus cellular phospho AKT (ser473) in MAD-MB-468 cells, in the range, for example, 1nM – 20 μM;

Conveniently, particular compounds of the invention possess activity at the following concentrations or doses in one or more of the above tests (a), (b), (c) and (d) :-

Test (a):- IC_{50} versus PI3Kβ in the range, for example, 1nM – 10 μM;

Test (b):- IC_{50} versus cellular phospho AKT (ser473) in MAD-MB-468 cells, in the range, for example, 1nM – 20 μM;

Test (c):- >50% inhibition of *in vivo* phospho AKT (ser473) in the range, for example, 1-200 mg/kg/day;

Test (d):- xenograft activity in the range, for example, 1-200 mg/kg/day.

For example, the chromenone compound disclosed as Example 1.00 possesses activity in Test (a) with an IC_{50} versus PI3Kβ of approximately 2 nM; and activity in Test (b) with an IC_{50} versus cellular cellular phospho AKT (ser473) in MAD-MB-468 cells of approximately 9 nM.

For example, the chromenone compound disclosed as Example 2.05 possesses activity in Test (a) with an IC_{50} versus PI3Kβ of approximately 5 nM; and activity in Test (b) with an IC_{50} versus cellular cellular phospho AKT (ser473) in MAD-MB-468 cells of approximately 17 nM.

For example, the chromenone compound disclosed as Example 3.03 possesses activity in Test (a) with an IC_{50} versus PI3Kβ of approximately 9 nM; and activity in Test (b) with an IC_{50} versus cellular cellular phospho AKT (ser473) in MAD-MB-468 cells of approximately 35 (37) nM. The value given in brackets is a mean IC_{50} value calculated from a larger number of replicates than were used to calculate the first value quoted for the given Example compound.

For example, the chromenone compound disclosed as Example 3.04 possesses activity in Test (a) with an IC_{50} versus PI3Kβ of approximately 11 nM; and activity in Test (b) with an IC_{50} versus cellular cellular phospho AKT (ser473) in MAD-MB-468 cells of approximately 12 nM.

For example, the chromenone compound disclosed as Example 3.06 possesses activity in Test (a) with an IC_{50} versus PI3Kβ of approximately 6 nM; and activity in Test (b) with an IC_{50} versus cellular cellular phospho AKT (ser473) in MAD-MB-468 cells of approximately 9 nM.

For example, the chromenone compound disclosed as Example 3.06a possesses activity in Test (a) with an IC_{50} versus PI3Kβ of approximately 3.7 μM; and activity in Test (b) with an IC_{50} versus cellular cellular phospho AKT (ser473) in MAD-MB-468 cells of approximately 13.5 μM.

For example, the chromenone compound disclosed as Example 3.06b possesses activity in Test (a) with an IC_{50} versus PI3Kβ of approximately 2 nM; and activity in Test (b) with an IC_{50} versus cellular cellular phospho AKT (ser473) in MAD-MB-468 cells of approximately 5 (3) nM. The value given in brackets is a mean IC_{50} value calculated from

a larger number of replicates than were used to calculate the first value quoted for the given Example compound.

For example, the chromenone compound disclosed as Example 3.07 possesses activity in Test (a) with an IC_{50} versus PI3Kβ of approximately 29 nM; and activity in Test (b) with an IC_{50} versus cellular cellular phospho AKT (ser473) in MAD-MB-468 cells of approximately 0.58 μM.

For example, the chromenone compound disclosed as Example 3.11 possesses activity in Test (a) with an IC_{50} versus PI3Kβ of approximately 4 nM; and activity in Test (b) with an IC_{50} versus cellular cellular phospho AKT (ser473) in MAD-MB-468 cells of approximately 27 nM.

For example, the chromenone compound disclosed as Example 4.02 possesses activity in Test (a) with an IC_{50} versus PI3Kβ of approximately 4 nM; and activity in Test (b) with an IC_{50} versus cellular cellular phospho AKT (ser473) in MAD-MB-468 cells of approximately 1 (2) nM. The value given in brackets is a mean IC_{50} value calculated from a larger number of replicates than were used to calculate the first value quoted for the given Example compound.

For example, the chromenone compound disclosed as Example 3.13a possesses activity in Test (a) with an IC_{50} versus PI3Kβ of approximately 4.5 μM; and activity in Test (b) with an IC_{50} versus cellular cellular phospho AKT (ser473) in MAD-MB-468 cells of approximately 4.3 μM.

For example, the chromenone compound disclosed as Example 5.0a possesses activity in Test (a) with an IC_{50} versus PI3Kβ of approximately 5 nM; and activity in Test (b) with an IC_{50} versus cellular cellular phospho AKT (ser473) in MAD-MB-468 cells of approximately 15 nM.

For example, the chromenone compounds disclosed within the Examples possess activity in Test (a) at the levels illustrated in Table A.

Table A

Example number	PI3Kβ inhibition, IC_{50} (μM)
1.00	0.002
1.01	0.001
1.02	0.002
2.00	0.009
2.01	0.007
2.02	0.007
2.03	0.006
2.04	0.004
2.05	0.005
2.06	0.006
2.07	0.005
2.08	0.007
3.00	0.007
3.01	0.006
3.02	0.011
3.03	0.009
3.03a	0.649
3.03b	0.003
3.04	0.011
3.04a	2.249
3.04b	0.003
3.05	0.006
3.06	0.006
3.06a	3.695
3.06b	0.002
3.07	0.029
3.08	0.011

Example number	PI3Kβ inhibition, IC_{50} (μM)
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
3.33	0.005
3.34	0.004
3.35	0.031
3.36	0.024

Example number	PI3Kβ inhibition, IC_{50} (μM)
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
4.20	0.005
4.21	0.004
4.22	0.004
4.23	0.003
4.24	0.004
4.25	0.005

Example number	PI3Kβ inhibition, IC_{50} (μM)
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
9.02b	0.007
9.03	0.064
10.01	0.012
10.02	0.011
10.03	0.009
11.00	0.021

* this is a mean IC_{50} value calculated from a larger number of replicates than were used to calculate the first value quoted for the given Example compound.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition, which comprises a chromenone derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined hereinbefore in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.

The compositions of the invention may be in a form suitable for oral use (for example as tablets, lozenges, hard or soft capsules, aqueous or oily suspensions, emulsions, dispersible powders or granules, syrups or elixirs), for topical use (for example as creams, ointments, gels, or aqueous or oily solutions or suspensions), for administration by inhalation (for example as a finely divided powder or a liquid aerosol), for administration by insufflation (for example as a finely divided powder) or for parenteral administration (for example as a sterile aqueous or oily solution for intravenous, subcutaneous, intraperitoneal or intramuscular dosing) or as a suppository for rectal dosing.

The compositions of the invention may be obtained by conventional procedures using conventional pharmaceutical excipients, well known in the art. Thus, compositions intended for oral use may contain, for example, one or more colouring, sweetening, flavouring and/or preservative agents.

The amount of active ingredient that is combined with one or more excipients to produce a single dosage form will necessarily vary depending upon the host treated and the particular route of administration. For example, a formulation intended for oral administration to humans will generally contain, for example, from 1 mg to 1 g of active agent (more suitably from 1 to 250 mg, for example from 1 to 100 mg) compounded with an appropriate and convenient amount of excipients which may vary from about 5 to about 98 percent by weight of the total composition.

The size of the dose for therapeutic or prophylactic purposes of a compound of the Formula I will naturally vary according to the nature and severity of the disease state, the age and sex of the animal or patient and the route of administration, according to well known principles of medicine.

In using a compound of the Formula I for therapeutic or prophylactic purposes it will generally be administered so that a daily dose in the range, for example, 1 mg/kg to 100 mg/kg body weight is received, given if required in divided doses. In general, lower doses will be administered when a parenteral route is employed. Thus, for example, for

intravenous administration, a dose in the range, for example, 1 mg/kg to 25 mg/kg body weight will generally be used. Similarly, for administration by inhalation, a dose in the range, for example, 1 mg/kg to 25 mg/kg body weight will be used. Oral administration is however preferred, particularly in tablet form. Typically, unit dosage forms will contain about 10 mg to 0.5 g of a compound of this invention.

As stated above, it is known that PI 3-kinase enzymes contribute to tumourigenesis by one or more of the effects of mediating proliferation of cancer and other cells, mediating angiogenic events and mediating the motility, migration and invasiveness of cancer cells. We have found that the chromenone derivatives of the present invention possess potent anti-tumour activity which it is believed is obtained by way of inhibition of one or more of the Class I PI 3-kinase enzymes (such as the Class Ia PI 3-kinase enzymes and/or the Class Ib PI 3-kinase enzyme) that are involved in the signal transduction steps which lead to the proliferation and survival of tumour cells and the invasiveness and migratory ability of metastasising tumour cells.

Accordingly, the derivatives of the present invention are of value as anti-tumour agents, in particular as selective inhibitors of the proliferation, survival, motility, dissemination and invasiveness of mammalian cancer cells leading to inhibition of tumour growth and survival and to inhibition of metastatic tumour growth. Particularly, the chromenone derivatives of the present invention are of value as anti-proliferative and anti-invasive agents in the containment and/or treatment of solid tumour disease. Particularly, the compounds of the present invention are expected to be useful in the prevention or treatment of those tumours which are sensitive to inhibition of one or more of the multiple PI 3-kinase enzymes such as the Class Ia PI 3-kinase enzymes and the Class Ib PI 3-kinase enzyme that are involved in the signal transduction steps which lead to the proliferation and survival of tumour cells and the migratory ability and invasiveness of metastasising tumour cells. Further, the compounds of the present invention are expected to be useful in the prevention or treatment of those tumours which are mediated alone or in part by inhibition of PI 3-kinase enzymes such as the Class Ia PI 3-kinase enzymes and the Class Ib PI 3-kinase enzyme, i.e. the compounds may be used to produce a PI 3-kinase enzyme inhibitory effect in a warm blooded animal in need of such treatment.

As stated hereinbefore, inhibitors of PI 3-kinase enzymes should be of therapeutic value for treatment of, for example, cancer of the breast, colorectum, lung (including small

cell lung cancer, non-small cell lung cancer and bronchioalveolar cancer) and prostate, and of cancer of the bile duct, bone, bladder, head and neck, kidney, liver, gastrointestinal tissue, oesophagus, ovary, pancreas, skin, testes, thyroid, uterus, cervix and vulva, and of leukaemias [including acute lymphoctic leukaemia (ALL) and chronic myelogenous leukaemia (CML)], multiple myeloma and lymphomas.

According to a further aspect of the invention there is provided a chromenone derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore for use as a medicament in a warm-blooded animal such as man.

According to a further aspect of the invention, there is provided a chromenone derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore for use in the production of an anti-proliferative effect in a warm-blooded animal such as man.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a chromenone derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore for use in a warm-blooded animal such as man as an anti-invasive agent in the containment and/or treatment of solid tumour disease.

According to a further aspect of the invention, there is provided the use of a chromenone derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore for the production of an anti-proliferative effect in a warm-blooded animal such as man.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided the use of a chromenone derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the production of an anti-proliferative effect in a warm-blooded animal such as man.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided the use of a chromenone derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in a warm-blooded animal such as man as an anti-invasive agent in the containment and/or treatment of solid tumour disease.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for producing an anti-proliferative effect in a warm blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of

a chromenone derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for producing an anti-invasive effect by the containment and/or treatment of solid tumour disease in a warm blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a chromenone derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, solvate or pro-drug, as defined hereinbefore.

According to a further aspect of the invention, there is provided a chromenone derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore for use in the prevention or treatment of cancer in a warm blooded animal such as man.

According to a further aspect of the invention there is provided the use of a chromenone e derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the prevention or treatment of cancer in a warm blooded animal such as man.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for the prevention or treatment of cancer in a warm blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a chromenone derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore.

According to a further aspect of the invention there is provided the use of a chromenone e derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the prevention or treatment of solid tumour disease in a warm blooded animal such as man.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for the prevention or treatment of solid tumour disease in a warm blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a chromenone derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore.

According to a further aspect of the invention there is provided a chromenone derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined

hereinbefore for use in the prevention or treatment of those tumours which are sensitive to inhibition of PI 3-kinase enzymes (such as the Class Ia enzymes and/or the Class Ib PI 3-kinase enzyme) that are involved in the signal transduction steps which lead to the proliferation, survival, invasiveness and migratory ability of tumour cells.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided the use of a chromenone derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the prevention or treatment of those tumours which are sensitive to inhibition of PI 3-kinase enzymes (such as the Class Ia enzymes and/or the Class Ib PI 3-kinase enzyme) that are involved in the signal transduction steps which lead to the proliferation, survival, invasiveness and migratory ability of tumour cells.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for the prevention or treatment of those tumours which are sensitive to inhibition of PI 3-kinase enzymes (such as the Class Ia enzymes and/or the Class Ib PI 3-kinase enzyme) that are involved in the signal transduction steps which lead to the proliferation, survival, invasiveness and migratory ability of tumour cells which comprises administering to said animal an effective amount of a chromenone derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore.

According to a further aspect of the invention there is provided a chromenone derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore for use in providing a PI 3-kinase enzyme inhibitory effect (such as a Class Ia PI 3-kinase enzyme or Class Ib PI 3-kinase enzyme inhibitory effect).

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided the use of a chromenone derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in providing a PI 3-kinase enzyme inhibitory effect (such as a Class Ia PI 3-kinase enzyme or Class Ib PI 3-kinase enzyme inhibitory effect).

According to a further aspect of the invention there is also provided a method for providing a PI 3-kinase enzyme inhibitory effect (such as a Class Ia PI 3-kinase enzyme or Class Ib PI 3-kinase enzyme inhibitory effect) which comprises administering an effective amount of a chromenone derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore.

As stated hereinbefore, certain compounds of the present invention, possess substantially better potency against Class Ia PI 3-kinase enzymes than against the Class Ib PI 3-kinase enzyme or against EGF receptor tyrosine kinase, VEGF receptor tyrosine kinase or Src non-receptor tyrosine kinase enzymes. Such compounds possess sufficient potency against Class Ia PI 3-kinase enzymes that they may be used in an amount sufficient to inhibit Class Ia PI 3-kinase enzymes whilst demonstrating little activity against the Class Ib PI 3-kinase enzyme or against EGF receptor tyrosine kinase, VEGF receptor tyrosine kinase or Src non-receptor tyrosine kinase enzymes. Such compounds are likely to be useful for the selective inhibition of Class Ia PI 3-kinase enzymes and are likely to be useful for the effective treatment of, for example Class Ia PI 3-kinase enzyme driven tumours.

According to this aspect of the invention there is provided a chromenone derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore for use in providing a selective Class Ia PI 3-kinase enzyme inhibitory effect.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided the use of a chromenone derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in providing a selective Class Ia PI 3-kinase enzyme inhibitory effect.

According to a further aspect of the invention there is also provided a method for providing a selective Class Ia PI 3-kinase enzyme inhibitory effect which comprises administering an effective amount of a chromenone derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore.

By "a selective Class Ia PI 3-kinase enzyme inhibitory effect" is meant that the chromenone derivatives of the Formula I are more potent against Class Ia PI 3-kinase enzymes than against other kinase enzymes. In particular, some of the compounds according to the invention are more potent against Class Ia PI 3-kinase enzymes than against other kinases such as receptor or non-receptor tyrosine kinases or serine/threonine kinases. For example a selective Class Ia PI 3-kinase enzyme inhibitor according to the invention is at least 5 times more potent, conveniently at least 10 times more potent, more conveniently at least 100 times more potent, against Class Ia PI 3-kinase enzymes than against other kinases.

According to a further feature of the invention there is provided a chromenone derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined

hereinbefore for use in the treatment of cancer of the breast, colorectum, lung (including small cell lung cancer, non-small cell lung cancer and bronchioalveolar cancer) and prostate.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a chromenone derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore for use in the treatment of cancer of the bile duct, bone, bladder, head and neck, kidney, liver, gastrointestinal tissue, oesophagus, ovary, pancreas, skin, testes, thyroid, uterus, cervix and vulva, and of leukaemias (including ALL and CML), multiple myeloma and lymphomas.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided the use of a chromenone derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the treatment of cancer of the breast, colorectum, lung (including small cell lung cancer, non-small cell lung cancer and bronchioalveolar cancer) and prostate.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided the use of a chromenone derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the treatment of cancer of the bile duct, bone, bladder, head and neck, kidney, liver, gastrointestinal tissue, oesophagus, ovary, pancreas, skin, testes, thyroid, uterus, cervix and vulva, and of leukaemias (including ALL and CML), multiple myeloma and lymphomas.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for treating cancer of the breast, colorectum, lung (including small cell lung cancer, non-small cell lung cancer and bronchioalveolar cancer) and prostate in a warm blooded animal such as man that is in need of such treatment which comprises administering an effective amount of a chromenone derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for treating cancer of the bile duct, bone, bladder, head and neck, kidney, liver, gastrointestinal tissue, oesophagus, ovary, pancreas, skin, testes, thyroid, uterus, cervix and vulva, and of leukaemias (including ALL and CML), multiple myeloma and lymphomas in a warm blooded animal such as man that is in need of such treatment which comprises administering an effective amount of a chromenone derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore.

As stated hereinbefore, the in vivo effects of a compound of the Formula I may be exerted in part by one or more metabolites that are formed within the human or animal body after administration of a compound of the Formula I.

Particular compounds of the invention possess better potency against PI 3-kinase β than against other class I PI 3-kinase isoforms such as α, γ and δ.

The present invention therefore also contemplates a method for inhibiting phosphoinositide 3-kinase ß in a patient, comprising administering to a patient an amount of the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, effective in inhibiting the phosphoinositide 3-kinase ß in the patient.

The compound of formula (**I**), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, being an inhibitor of PI 3-kinase, also has potential therapeutic uses in a variety of other disease states. For example, PI 3-kinase plays an important role in promoting smooth muscle proliferation in the vascular tree, *i.e.* vascular smooth muscle cells, Thyberg, 1998, *European Journal of Cell Biology* 76(1):33-42, and in the lungs (airway smooth muscle cells), Krymskaya, V.P., *BioDrugs*, 2007. 21(2): 85-95. Excessive proliferation of vascular smooth muscle cells plays an important role in the formation of atherosclerotic plaques and in the development of neointimal hyperplasia following invasive vascular procedures, Scwartz *et al.*, 1984, *Progress in Cardiovascular Disease* 26:355-372; Clowes *et al.*, 1978, *Laboratory Investigations* 39:141-150. Moreover, excessive proliferation of airway smooth muscle cells leads to the development of COPD in the setting of asthma and chronic bronchitis. Inhibitors of PI 3-kinase activity therefore may be used to prevent vascular restenosis, atherosclerosis, and COPD.

PI 3-kinases also play an important role in regulating tumor cells and in the propensity of these cells to undergo apoptosis growth (Sellers *et al.*, 1999, *The Journal of Clinical Investigation* 104:1655-1661). Additionally, uncontrolled regulation of the PI 3-kinase lipid products $PI(3,4,5)P_3$ and $PI(3,4)P_2$ by the lipid phosphatase PTEN plays an important role in progression of a number of malignant tumors in humans (Leevers *et al.*, 1999, *Current Opinion in Cell Biology* 11:219-225). A specific role for the phosphoinositide 3-kinase β (PI3Kβ) isoform has been described in these types of cancers (Jia S *et al.*, 2008, *Nature* 454(7205):776-9; Wee *et al.*, 2008, *PNAS* 105(35):13057-62). Therefore, the compound of formula (**I**), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, being an inhibitor of PI 3-kinase, may be used to treat neoplasms in humans.

PI 3-kinase also plays an important role in leukocyte function (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) and lymphocyte function (Vicente-Manzanares *et al.*, 1999, *The Journal of Immunology* 163(7):4001-4012). For example, leukocyte adhesion to inflamed endothelium involves activation of endogenous leukocyte integrins by a PI 3-kinase-dependent signaling process. Furthermore, oxidative burst (Nishioka *et al.*, 1998, *FEBS* Letters 441(1):63-66 and Condliffe, A.M., *et al., Blood*, 2005. 106(4):1432-40) and cytoskeletal reorganization (Kirsch *et al.*, 1999, *Proceedings National Academy of Sciences USA* 96(11):6211-6216) in neutrophils appears to involve PI 3-kinase signaling. Neutrophil migration and directional movement are also dependent on PI 3-kinase activity (Camps, M., *et al., Nat Med*, 2005. 11(9): p. 936-43 and Sadhu, C., *et al., J Immunol*, 2003. 170(5): 2647-54). Thus, inhibitors of PI 3-kinase may be useful in reducing leukocyte adhesion and activation at sites of inflammation and therefore may be used to treat acute and/or chronic inflammatory disorders. PI 3-kinase also plays an important role in lymphocyte proliferation and activation, Fruman *et al.*, 1999, *Science* 283 (5400): 393-397. Given the important role of lymphocytes in auto-immune diseases, an inhibitor of PI 3-kinase activity may be used in the treatment of such disorders.

The anti-cancer treatment defined hereinbefore may be applied as a sole therapy or may involve, in addition to the compound of the invention, conventional surgery or radiotherapy or chemotherapy. Such chemotherapy may include one or more of the following categories of anti-tumour agents:-

(i) other antiproliferative/antineoplastic drugs and combinations thereof, as used in medical oncology, such as alkylating agents (for example cis-platin, oxaliplatin, carboplatin, cyclophosphamide, nitrogen mustard, melphalan, chlorambucil, busulphan, temozolamide and nitrosoureas); antimetabolites (for example gemcitabine and antifolates such as fluoropyrimidines like 5-fluorouracil and tegafur, raltitrexed, methotrexate, cytosine arabinoside, and hydroxyurea); antitumour antibiotics (for example anthracyclines like adriamycin, bleomycin, doxorubicin, daunomycin, epirubicin, idarubicin, mitomycin-C, dactinomycin and mithramycin); antimitotic agents (for example vinca alkaloids like vincristine, vinblastine, vindesine and vinorelbine and taxoids like taxol and taxotere and polokinase inhibitors); and topoisomerase inhibitors (for example epipodophyllotoxins like etoposide and teniposide, amsacrine, topotecan and camptothecin);

(ii) cytostatic agents such as antioestrogens (for example tamoxifen, fulvestrant, toremifene, raloxifene, droloxifene and iodoxyfene), antiandrogens (for example bicalutamide, flutamide, nilutamide and cyproterone acetate), LHRH antagonists or LHRH agonists (for example goserelin, leuprorelin and buserelin), progestogens (for example megestrol acetate), aromatase inhibitors (for example as anastrozole, letrozole, vorazole and exemestane) and inhibitors of 5α-reductase such as finasteride;

(iii) anti-invasion agents [for example c-Src kinase family inhibitors like 4-(6-chloro-2,3-methylenedioxyanilino)-7-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]-5-tetrahydropyran-4-yloxyquinazoline (AZD0530; International Patent Application WO 01/94341), *N*-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-{6-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-2-methylpyrimidin-4-ylamino}thiazole-5-carboxamide (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661) and bosutinib (SKI-606), and metalloproteinase inhibitors like marimastat, inhibitors of urokinase plasminogen activator receptor function or antibodies to Heparanase];

(iv) inhibitors of growth factor function: for example such inhibitors include growth factor antibodies and growth factor receptor antibodies (for example the anti-erbB2 antibody trastuzumab [Herceptin™], the anti-EGFR antibody panitumumab, the anti-erbB1 antibody cetuximab [Erbitux, C225] and any growth factor or growth factor receptor antibodies disclosed by Stern *et al.* Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp11-29); such inhibitors also include tyrosine kinase inhibitors, for example inhibitors of the epidermal growth factor family (for example EGFR family tyrosine kinase inhibitors such as *N*-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amine (gefitinib, ZD1839), *N*-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-amine (erlotinib, OSI-774) and 6-acrylamido-*N*-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-(3-morpholinopropoxy)-quinazolin-4-amine (CI 1033), erbB2 tyrosine kinase inhibitors such as lapatinib); inhibitors of the hepatocyte growth factor family; inhibitors of the insulin growth factor family; inhibitors of the platelet-derived growth factor family such as imatinib and/or nilotinib (AMN107); inhibitors of serine/threonine kinases (for example Ras/Raf signalling inhibitors such as farnesyl transferase inhibitors, for example sorafenib (BAY 43-9006), tipifarnib (R115777) and lonafarnib (SCH66336)), inhibitors of cell signalling through MEK and/or AKT kinases, c-kit inhibitors, abl kinase inhibitors, PI3 kinase inhibitors, Plt3 kinase inhibitors, CSF-1R kinase inhibitors, IGF receptor (insulin-like growth factor) kinase inhibitors; aurora kinase inhibitors (for example AZD1152,

PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 AND AX39459) and cyclin dependent kinase inhibitors such as CDK2 and/or CDK4 inhibitors;

(v) antiangiogenic agents such as those which inhibit the effects of vascular endothelial growth factor, [for example the anti-vascular endothelial cell growth factor antibody bevacizumab (Avastin™) and for example, a VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor such as vandetanib (ZD6474), vatalanib (PTK787), sunitinib (SU11248), axitinib (AG-013736), pazopanib (GW 786034) and 4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-6-methoxy-7-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)quinazoline (AZD2171; Example 240 within WO 00/47212), compounds such as those disclosed in International Patent Applications WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 and WO 98/13354 and compounds that work by other mechanisms (for example linomide, inhibitors of integrin αvβ3 function and angiostatin)];

(vi) vascular damaging agents such as Combretastatin A4 and compounds disclosed in International Patent Applications WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 and WO 02/08213;

(vii) an endothelin receptor antagonist, for example zibotentan (ZD4054) or atrasentan;

(viii) antisense therapies, for example those which are directed to the targets listed above, such as ISIS 2503, an anti-ras antisense;

(ix) gene therapy approaches, including for example approaches to replace aberrant genes such as aberrant p53 or aberrant BRCA1 or BRCA2, GDEPT (gene-directed enzyme pro-drug therapy) approaches such as those using cytosine deaminase, thymidine kinase or a bacterial nitroreductase enzyme and approaches to increase patient tolerance to chemotherapy or radiotherapy such as multi-drug resistance gene therapy; and

(x) immunotherapy approaches, including for example ex-vivo and in-vivo approaches to increase the immunogenicity of patient tumour cells, such as transfection with cytokines such as interleukin 2, interleukin 4 or granulocyte-macrophage colony stimulating factor, approaches to decrease T-cell anergy, approaches using transfected immune cells such as cytokine-transfected dendritic cells, approaches using cytokine-transfected tumour cell lines and approaches using anti-idiotypic antibodies.

According to this aspect of the invention there is provided a combination suitable for use in the treatment of cancer comprising a compound of formula I as defined hereinbefore or a pharmaceutically acceptable salt thereof and any one of the anti tumour agents listed under (i) – (ix) above.

Therefore in a further aspect of the invention there is provided a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with an anti-tumour agent selected from one listed under (i) – (ix) herein above.

In a further aspect of the invention there is provided a combination suitable for use in the treatment of cancer comprising a compound of formula I as defined hereinbefore or a pharmaceutically acceptable salt thereof and any one of the anti tumour agents listed under (i) above.

In a further aspect of the invention there is provided a combination suitable for use in the treatment of cancer comprising a compound of formula I as defined hereinbefore or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a taxoid, such as for example taxol or taxotere, conveniently taxotere.

Herein, where the term "combination" is used it is to be understood that this refers to simultaneous, separate or sequential administration. In one aspect of the invention "combination" refers to simultaneous administration. In another aspect of the invention "combination" refers to separate administration. In a further aspect of the invention "combination" refers to sequential administration. Where the administration is sequential or separate, the delay in administering the second component should not be such as to lose the beneficial effect of the combination.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a compound of formula (I) or a pharmaceutically aceeptable salt thereof in combination with an anti-tumour agent selected from one listed under (i) – (ix) herein above, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a compound of formula **(I)** or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with an anti-tumour agent selected from one listed under (i) – (ix) herein above, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier for use in treating cancer.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula **(I)** or a pharmaceutically aceeptable salt thereof in combination with an anti-tumour agent selected from one listed under (i) – (ix) herein above, in the manufacture of a medicament for use in cancer in a warm-blooded animal, such as man.

Therefore in an additional feature of the invention, there is provided a method of treating cancer in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula **(I)** or a pharmaceutically aceeptable salt thereof in combination with an anti-tumour agent selected from one listed under (i) – (ix) herein above.

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising a compound of formula **(I)** or a pharmaceutically aceeptable salt thereof in combination with an anti-tumour agent selected from one listed under (i) – (ix) herein above.

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising:

a) a compound of formula **(I)** or a pharmaceutically aceeptable salt thereof in a first unit dosage form;

b) an anti-tumour agent selected from one listed under (i) – (ix) herein above; in a second unit dosage form; and

c) container means for containing said first and second dosage forms.

Although the compounds of the Formula I are primarily of value as therapeutic agents for use in warm-blooded animals (including man), they are also useful whenever it is required to inhibit the effects of Class I PI 3-kinase enzyme, particularly a Class Ia PI 3-kinase enzymes and/or Class Ib PI 3-kinase enzyme, more particularly a Class Ia PI 3-kinase enzymes, which includes PI 3-kinase β. Thus, they are useful as pharmacological standards for use in the development of new biological tests and in the search for new pharmacological agents.

The invention will now be illustrated in the following Examples in which, generally:

(i) operations were carried out at ambient temperature, *i.e.* in the range 17 to 25°C and under an atmosphere of an inert gas such as nitrogen unless otherwise stated;

(ii) evaporations were carried out by rotary evaporation or utilising Genevac equipment *in vacuo* and work-up procedures were carried out after removal of residual solids by filtration;

(iii) Flash chromatography purifications were performed on an automated Armen Glider Flash : Spot II Ultimate (Armen Instrument, Saint-Ave, France) using prepacked Merck normal phase Si60 silica cartridges (granulometry : 15-40 or 40-63μm) obtained from Merck, Darmstad, Germany;

(iv) preparative chromatography was performed on a Waters instrument (600/2700 or 2525) fitted with a ZMD or ZQ ESCi mass spectrometers and a Waters X-Terra or a Waters X-Bridge or a Waters SunFire reverse-phase column (C-18, 5 microns silica, 19 mm diameter, 100 mm length, flow rate of 40 mL / minute) using decreasingly polar mixtures of water (containing 0.2% ammonium carbonate) and acetonitrile as eluent;

(v) yields, where present, are not necessarily the maximum attainable;

(vi) in general, the structures of end-products of the Formula I were confirmed by nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy; NMR chemical shift values were measured on the delta scale [proton magnetic resonance spectra were determined using a Bruker Avance 500 (500 MHz) instrument]; measurements were taken at ambient temperature unless otherwise specified; the following abbreviations have been used: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; dd, doublet of doublets; ddd, doublet of doublet of doublet; dt, doublet of triplets; bs, broad signal;

(vii) in general, end-products of the Formula I were also characterised by mass spectroscopy following liquid chromatography (LCMS); LCMS was carried out using an Waters Alliance HT (2790 & 2795) fitted with a Waters ZQ ESCi or ZMD ESCi mass spectrometer and an X Bridge 5μm C-18 column (2.1 x 50 mm) at a flow rate of 2.4 mL/min, using a solvent system of 95% A + 5% C to 95% B + 5% C over 4 minutes, where A = water, B = methanol, C = 1:1 methanol:water (containing 0.2% ammonium carbonate);

(viii) intermediates were not generally fully characterised and purity was assessed by thin layer chromatographic, mass spectral, HPLC and/or NMR analysis;

(ix) X-ray powder diffraction spectra were determined (using a Bruker D4 Analytical Instrument) by mounting a sample of the crystalline material on a Bruker single silicon crystal (SSC) wafer mount and spreading out the sample into a thin layer with the aid of a microscope slide. The sample was spun at 30 revolutions per minute (to improve counting statistics) and irradiated with X-rays generated by a copper long-fine focus tube operated at 40kV and 40mA with a wavelength of 1.5418 angstroms. The collimated X-ray source was passed through an automatic variable divergence slit set at V20 and the reflected radiation directed through a 5.89mm antiscatter slit and a 9.55mm detector slit. The sample was exposed for 0.03 seconds per 0.00570° 2-theta increment (continuous scan mode) over the range 2 degrees to 40 degrees 2-theta in theta-theta mode. The running time was 3 minutes and 36 seconds. The instrument was equipped with a Position sensitive detector (Lynxeye). Control and data capture was by means of a Dell Optiplex 686 NT 4.0 Workstation operating with Diffrac+ software. Persons skilled in the art of X-ray powder diffraction will realise that the relative intensity of peaks can be affected by, for example, grains above 30 microns in size and non-unitary aspect ratios that may affect analysis of samples. The skilled person will also realise that the position of reflections can be affected by the precise height at which the sample sits in the diffractometer and the zero calibration of the diffractometer. The surface planarity of the sample may also have a small effect. Hence the diffraction pattern data presented are not to be taken as absolute values;

(x) Differential Scanning Calorimetry was perfomed using a TA Instruments Q1000 DSC instrument. Typically less than 5mg of material contained in a standard aluminium pan fitted with a lid was heated over the temperature range 25°C to 300°C at a constant heating rate of 10°C per minute. A purge gas using nitrogen was used at a flow rate of 50 mL per minute; and

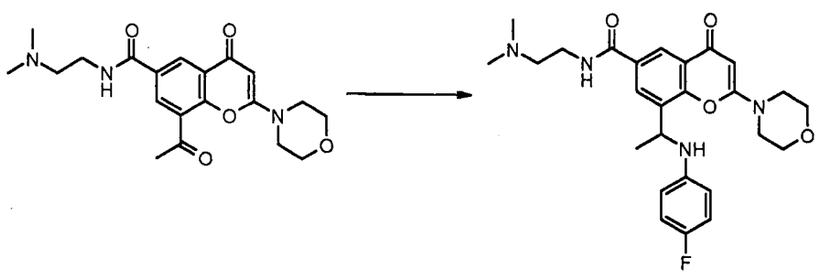
(xi) the following abbreviations have been used:-

aq.	aqueous
$CDCl_3$	deutero-chloroform
CHCl3	chloroform

DCM	dichloromethane
DEA	diethyl amine
DIPEA	N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine
DMF	*N,N*-dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulphoxide
DSC	Differential Scanning Calorimetry
DTAD	(E)-di-tert-butyl diazene-1,2-dicarboxylate
EDCI	1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride
Ether	diethyl ether
%ee	% enantiomeric excess
HOPO	2-hydroxy-pyridine n-oxide
IPA	isopropyl alcohol
MeCN	acetonitrile
MeOH	methanol
MTBE	methyl *tert*-butyl ether
NMP	1-methyl-2-pyrrolidone
sat.	saturated
sol.	solution
THF	tetrahydrofuran
TEA	triethyl amine
TBTU	2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethylisouronium tetrafluoroborate
TSTU	2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-1,1,3,3-tetramethylisouronium tetrafluoroborate.

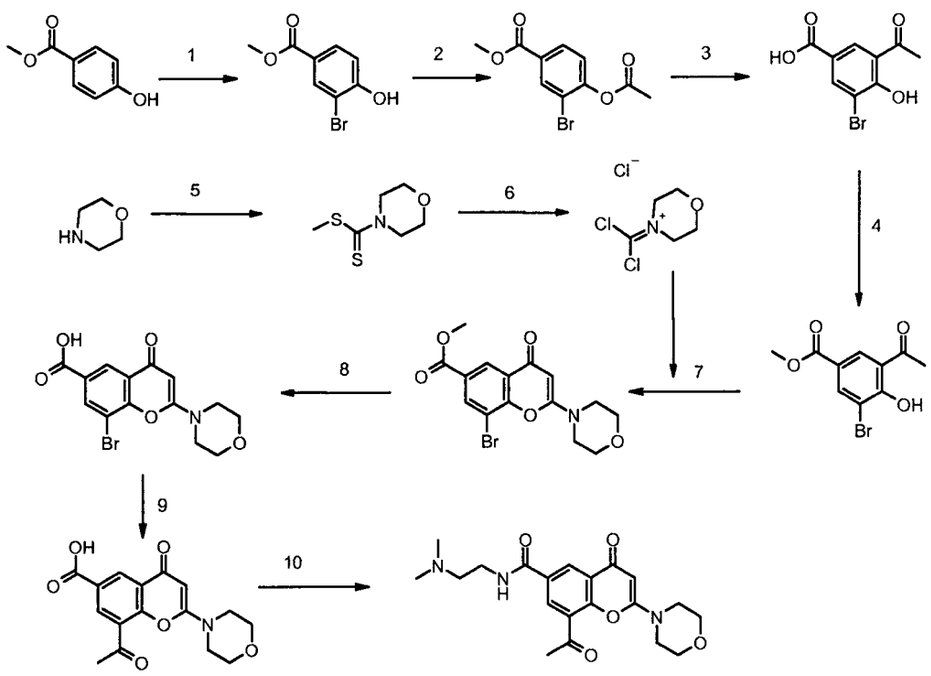
Example 1.00

N-(2-(dimethylamino)ethyl)-8-(1-(4-fluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide



Titanium(IV) chloride (0.129 mL, 0.13 mmol) was added to a stirred suspension of 8-acetyl-N-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (100 mg, 0.26 mmol), 4-fluoroaniline (0.042 mL, 0.44 mmol) and triethylamine (0.108 mL, 0.77 mmol) in DCM (2 mL) under nitrogen at 10°C. The resulting solution was stirred at 23°C for 2 days. A saturated solution of sodium carbonate was added and extracted with DCM. The organic phase was washed with water, brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated to afford the crude imine. The imine was diluted with DCM and MeOH, and acetic acid (0.030 mL, 0.52 mmol) and sodium cyanotrihydroborate (32.4 mg, 0.52 mmol) were added. The resulting solution was stirred at room temperature for 30 min. A solution of sodium carbonate was added and extracted with DCM. The organic phase was washed with water, brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated to dryness. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 5% methanol in DCM followed by 5% methanolic ammonia (7 N) in DCM. The solvent was evaporated to dryness and a second purification was done on a preparative HPLC using a Waters X-Terra reverse-phase column (C-18, 5 microns silica, 19 mm diameter, 100 mm length, flow rate of 40 mL / minute) and decreasingly polar mixtures of water (containing 0.2% ammonium carbonate) and acetonitrile as eluent. The fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to give a white solid which was triturated in MTBE then dried under vacuum to afford N-(2-(dimethylamino)ethyl)-8-(1-(4-fluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (73.0 mg, 58.6 %). Mass Spectrum: $M+H^+$ 483. NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 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).

The 8-acetyl-N-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide used as starting material was made as follows:-



Step 1

To a stirred suspension of methyl 4-hydroxybenzoate (180 g, 1183 mmol) in DCM (3 L) was added dropwise bromine (64 mL, 1242 mmol) under nitrogen and at 0°C and the reaction mixture was left to stir at room temperature for 36 hrs. A solution of sodium thiosulfate (500 mL of a 10% solution) was then added while keeping the temperature around 15°C followed by addition of MeOH (250 mL). The organic layer was washed with water, then brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to dryness to afford methyl 3-bromo-4-hydroxybenzoate (290 g) as a white solid. Mass Spectrum: $[M-H]^-$ 229.

Step 2

To a stirred suspension of methyl 3-bromo-4-hydroxybenzoate (270 g, 1168 mmol) in DCM (1.5 L) was added pyridine (150 mL). Acetyl chloride (87 mL, 1227 mmol) was then added dropwise at room temperature and under nitrogen. The mixture was left to stir for 2 hrs at room temperature. Water (1 L) was then added followed by HCl 2N until pH 1. The organic layer was then washed with water, brine, dried over magnesium sulfate,

filtered and evaporated to dryness to afford methyl 4-acetoxy-3-bromobenzoate (300 g, 94 %) as a white powder. NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 2.34 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.47 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H).

Step 3

To methyl 4-acetoxy-3-bromobenzoate (150 g, 549.3 mmol) was added aluminum trichloride (220 g, 1647.9 mmol) and the mixture was heated at 140°C in the absence of solvent for 3h. Upon cooling to room temperature the solid was crushed and cautiously added to water (1.5 L) with stirring. HCl (250mL of 12N) was then added and stirring was maintained for 30 mins. The solid obtained was collected by filtration, washed with water (2 x 2L) and dried overnight to afford 3-acetyl-5-bromo-4-hydroxybenzoic acid (120 g, 84 %) as a yellow powder. Mass Spectrum: $[M-H]^-$ 258.

Step 4

To a stirred suspension of 3-acetyl-5-bromo-4-hydroxybenzoic acid (240 g, 926 mmol) in MeOH (2 L) was added dropwise sulfurous dichloride (68 mL, 926.5 mmol) under nitrogen and the mixture was heated at 80°C for 3h. The reaction mixture was cooled to room temperature concentrated, diluted with DCM. The organic layer was washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to afford a crude compound, which was purified on silica, eluting with 70% of DCM in petroleum ether. The solvents were evaporated to dryness to afford methyl 3-acetyl-5-bromo-4-hydroxybenzoate (108 g, 42.7 %) as a white powder. Mass Spectrum: $[M-H]^-$ 229.

Step 5

To a stirred solution of morpholine (201 mL, 2295 mmol) in water (2 L) was added carbon disulfide (0.138 L, 2295.67 mmol) under nitrogen. Sodium hydroxide (96 g, 2410 mmol in solution in 1 L of water) was then added dropwise. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1h, then cooled to 5°C with an ice bath and dimethyl sulfate (217 mL, 2295 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred 1 hr at room temperature, the obtained solid was collected by filtration, washed with water (2 x 1L) and dried under vacuum over phosphorus pentoxide at 50°C to give methyl morpholine-4-carbodithioate (360 g, 88 %). NMR Spectrum: ($CDCl_3$): 2.68 (s, 3H), 3.71-3.84 (m, 4H), 4.02 (bs, 2H), 4.30 (bs, 2H).

Step 6

Chlorine gas (455 g, 6417 mmol) was bubbled through a solution of methyl morpholine-4-carbodithioate (170 g, 959 mmol) in DCM (1.5 L) over a 2 hrs period, while keeping the temperature around 10-15°C. Once the chlorine addition was completed, stirring was maintained for an additional 1.5 hr while a precipitation occurred. Nitrogen was then passed through the mixture for 30min. The solid was collected by filtration under nitrogen, washed with DCM and stored under nitrogen in the fridge. There was thus obtained 4-(dichloromethylene)morpholin-4-ium chloride (180 g, 92 %) as a white hygroscopic solid.

Step 7

To a stirred solution methyl 3-acetyl-5-bromo-4-hydroxybenzoate (106 g, 388 mmol) in toluene (1L) was added dropwise (diethyloxonio)trifluoroborate (0.201 L, 1630 mmol), under nitrogen. The resulting solution was left to stir overnight at room temperature, then 4-(dichloromethylene)morpholin-4-ium chloride (143 g, 698 mmol) was added and mixture heated at 90°C for 12h. Upon cooling to room temperature, diethyl ether (1.5 L) was added and the solid was collected by filtration. This solid was then suspended in MeOH (1L) and the mixture was heated at 50°C for 2h.

Upon cooling to room temperature, the solid was collected by filtration then solubilized in DCM (1 L) and washed with water and a saturated solution of sodium bicarbonate. The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness to afford methyl 8-bromo-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylate (68.0 g, 47.6 %) as an off-white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 368. This intermediate can also be prepared by an alternative route (see below)

Step 8

Sodium hydroxide (4.35 mL, 8.69 mmol) was added to a stirred suspension of methyl 8-bromo-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylate (1.6 g, 4.35 mmol) dissolved in MeOH (30 mL). The resulting suspension was stirred at 23°C for 16 hrs. The mixture was diluted with water and the pH adjusted to 3 with HCl 2N. The precipitate was collected by filtration, washed with water and dried over phosphorus pentoxide overnight to give 8-bromo-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylic acid (1.30 g, 84 %) as a beige solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 356

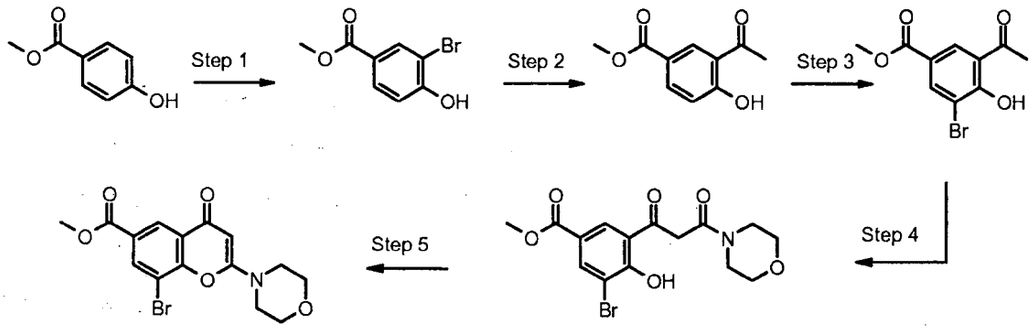
Step 9

Bis(triphenylphosphine) palladium (II) chloride (12.78 mg, 0.02 mmol) was added to a stirred mixture of 8-bromo-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylic acid (215 mg, 0.61 mmol) and tributyl(1-ethoxyvinyl)stannane (0.226 mL, 0.67 mmol) in 1,4-dioxane (5 mL) and the mixture was purged with nitrogen. The resulting mixture was stirred at 100°C for 3 hrs. HCl 2N (0.5 mL) was added and the reaction mixture was stirred at 50°C for 25 minutes then allowed to cool to room temperature and concentrated under vacuum. The product was diluted with diethyl ether and pentane to afford a solid, which was collected by filtration and washed with ether/pentane to give 8-acetyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylic acid (200 mg, 104 %) as a beige solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 318.

Step 10

To a suspension of 8-acetyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylic acid (470 mg, 1.48 mmol) in DCM (10 mL) at room temperature, were added to DIPEA (0.284 mL, 1.63 mmol) and TSTU (491 mg, 1.63 mmol). The mixture was stirred for 15 minutes, N1,N1-dimethylethane-1,2-diamine (0.171 mL, 1.56 mmol) was added stirring was maintained for an additional hour. The mixture was adsorbed on silica gel and purified by flash chromatography on silica gel eluting with 5 to 10% methanol in DCM then with 10% methanolic ammonia (7 N) in DCM. The solvent was evaporated to dryness to afford 8-acetyl-N-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (352 mg, 61.3 %) as a beige solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 388.

Alternative route to prepare methyl 8-bromo-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylate:



Step 1

Dibromine (0.185 L, 3614.92 mmol) was added dropwise a stirred suspension of methyl 4-hydroxybenzoate (500 g, 3286 mmol) in DCM (4 L) at 0°C under N2. The mixture was left to stir for 24 hrs at RT under N2 (need to trap HBr). A solution of sodium metabisulfite (62.5 g, 329 mmol) in 2L of water was then added, while keeping the temperature around 15°C, followed by 500 mL of MeOH. The organic layer was washed with water, brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to dryness to afford methyl 3-bromo-4-hydroxybenzoate (710 g, 94%) as a white solid. NMR Spectrum (CDCl3): 3.89 (s, 3H), 5.95 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H).

Step 2

To a degassed solution of methyl 3-bromo-4-hydroxybenzoate (350 g, 1514.87 mmol) in ethanol (3 L) were added triethylamine (0.528 L, 3787.17 mmol), 1-(vinyloxy)butane (0.588 L, 4544.60 mmol), 1,1'-bis (diphenylphosphino)ferrocene (33.1 g, 60.6mmol) and diacetoxypalladium (8.50 g, 37.9 mmol) under nitrogen. The mixture was heated at 70°C overnight. The reaction was cooled down, filtered and the filtrate concentrated. The resulting solid was solubilized with DCM (2L) and HCl 4N (1.14 L, 4544 mmol) was added under stirring. Stirring was maintained for 2hrs, the organic phase was separated, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to afford a solid which was stirred in diethyl ether (5 L) for 2hrs. The solid was filtered off and the filtrate concentrated to dryness to afford methyl 3-acetyl-4-hydroxybenzoate (240 g, 82%) as a beige powder.
Mass spectrum: $[M-H]^-$ 193.

Step 3

To a stirred solution of methyl 3-acetyl-4-hydroxybenzoate (240 g, 1236 mmol) in DCM (2 L) was added pyridine (0.400 L, 4944 mmol) followed by a dropwise addition of dibromine (0.070 L, 1360 mmol) at 0°C. The reaction mixture was stirred at RT for 2 hrs then cooled to 5°C and HCl 4N (0.927 L, 3708 mmol) was added dropwise. The organic phase was separated, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to afford a brown solid which was stirred in ether/petroleum ether (1:1, 1L) for 1hr. The solid was collected by filtration and dried to afford methyl 3-acetyl-5-bromo-4-hydroxybenzoate (270 g, 80%) as a beige powder.

Step 4

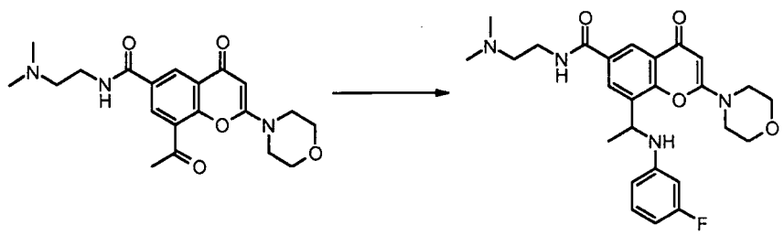
To a solution of lithium bis(trimethylsilyl)amide (1.41 L, 1406 mmol) at -65°C under nitrogen was added dropwise methyl 3-acetyl-5-bromo-4-hydroxybenzoate (120 g, 439 mmol) in THF (1.2 L). The solution was allowed to warm to 0°C, and maintained at this temperature for 1 hr. The solution was cooled back to -65°C and morpholine-4-carbonyl chloride (0.055 L, 483 mmol) was added. The mixture was stirred at RT for 2 hrs then cooled to -30°C, DCM (1.5 L) and water (1 L) were added followed by dropwise addition of HCl 6N (500 mL) then HCl 2N (300 mL) until pH 7, the aqueous solution was extracted with DCM (3X). The combined extracts were dried over magnesium sulfate and evaporated. The crude product was triturated in MTBE to obtain methyl 3-bromo-4-hydroxy-5-(3-morpholino-3-oxopropanoyl)benzoate (153 g, 90%) as a beige solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 388.

Step 5

Trifluoromethanesulfonic anhydride (0.755 L, 4487 mmol) was added to a stirred solution of methyl 3-bromo-4-hydroxy-5-(3-morpholino-3-oxopropanoyl)benzoate (433 g, 1122 mmol, pooled material from several batches) dissolved in 1,2-dichloroethane (1 L) at RT under nitrogen (exotherm). The resulting solution was stirred at 50°C overnight. The mixture was partially evaporated, and the residue was diluted with MeOH (1.6 L) at 0°C (exotherm) and stirred for 1 hr at RT. The solvent was evaporated again and the residue was diluted in DCM, quenched with a saturated aqueous solution of sodium carbonate and extracted with DCM. The combined organic phases were washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated to afford the crude product. The crude was triturated under MTBE (2x), ethyl acetate (1x) and MTBE (1x). The solid was dried to afford methyl 8-bromo-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylate (208 g, 50%) as a beige solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 370.

Example 1.01

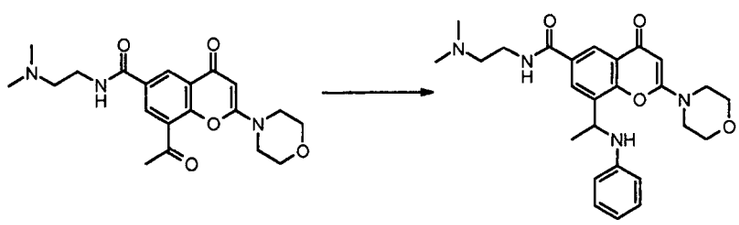
N-(2-(dimethylamino)ethyl)-8-(1-(3-fluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide



N-(2-(dimethylamino)ethyl)-8-(1-(3-fluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide was prepared using an analogous procedure to that described in Example 1.00 (28.0 mg, 18.7 %). Mass Spectrum: $M+H^+$ 483. NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 1.62 (d, 3H), 2.27 (s, 6H), 2.52 (t, 2H), 3.44-3.58 (m, 6H), 3.78-3.89 (m, 4H), 4.55 (bs, 1H), 4.92-5.02 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.14 (ddd, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.36 (ddd, 1H), 6.95 (bs, 1H), 7.03 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.35 (d, 1H).

Example 1.02

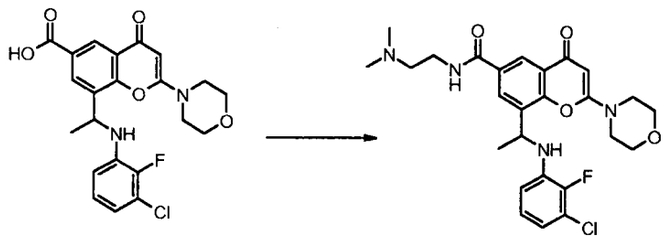
N-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-8-(1-(phenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide



N-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-8-(1-(phenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide was prepared using an analogous procedure to that described in Example 1.00 (36.0 mg, 25 %). Mass Spectrum: $M+H^+$ 465. NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 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).

Example 2.00

8-(1-(3-chloro-2-fluorophenylamino)ethyl)-N-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide



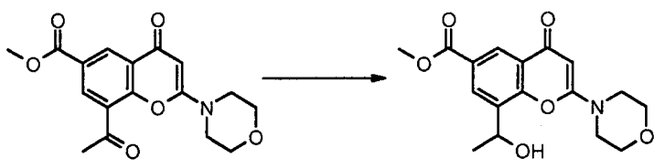
2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethylisouronium tetrafluoroborate (73.3 mg, 0.23 mmol) was added to a stirred solution of 8-(1-(3-chloro-2-fluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylic acid (85 mg, 0.19 mmol), 4-methylmorpholine (0.052 mL, 0.48 mmol) and N1,N1-dimethylethane-1,2-diamine (0.025 mL, 0.23 mmol) dissolved in NMP (1.2 mL) at room temperature. The resulting solution was stirred for 2 hrs. The reaction mixture was purified by preparative HPLC using a Waters SunFire reverse-phase column (C-18, 5 microns silica, 19 mm diameter, 100 mm length, flow rate of 40 mL / minute) and decreasingly polar mixtures of water (containing 0.2% ammonium carbonate) and acetonitrile as eluent. The fractions containing the desired compound were evaporated, triturated with diethyl ether and dried to afford 8-(1-(3-chloro-2-fluorophenylamino)ethyl)-N-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (59.2 mg, 60.2 %) as a white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 517. NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 1.57 (d, 3H), 2.15 (s, 6H), 2.37 (t, 2H), 3.26-3.34 (m partially hidden by H2O, 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).

The 8-(1-(3-chloro-2-fluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylic acid used as starting material was made as follows:-

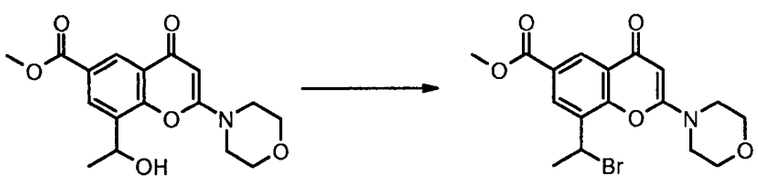


To a stirred suspension of methyl 8-bromo-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylate (40 g, 108 mmol, as described in Example 1.00) in dioxane (300 mL) was

added tributyl(1-ethoxyvinyl)stannane (38.5 mL, 114 mmol) and bis(triphenylphosphine) palladium (II) chloride (3.05 g, 4.35 mmol). The mixture was purged with nitrogen and heated at 90°C overnight. More tributyl(1-ethoxyvinyl)stannane (20 mL) and bis(triphenylphosphine) palladium (II) chloride (1.5 g) were added and the reaction mixture heated for an additional 3 hrs. The mixture was cooled to room temperature, HCl 2N (81 mL, 163 mmol) was added and the dark suspension heated at 45°C for 30 min. The dioxane was evaporated under vacuum, the residue was dissolved in DCM and a saturated solution of sodium bicarbonate was added until pH 4. The organic layer was washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to afford a crude compound which was triturated in diethylether, filtered and dried to afford methyl 8-acetyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylate (25.0 g, 69.5 %) as an off-white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 332.

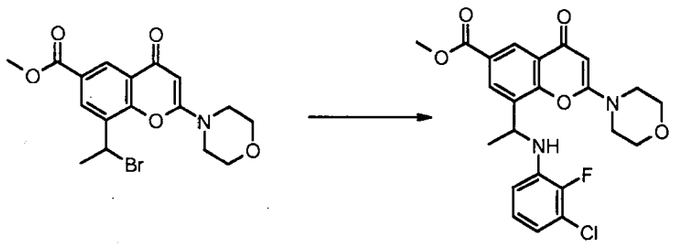


Sodium tetrahydroborate (82 mg, 2.16 mmol) was added to a solution of methyl 8-acetyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylate (650 mg, 1.96 mmol) in methanol (20 mL) and DCM (10 mL) at -10°C. After 15 min of stirring at -10°C, the reaction mixture was quenched with water (25 mL). The volatiles were removed and the aqueous layer extracted twice with DCM. The combined organics phases were washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue was triturated with diethylether and the solid collected by filtration to give methyl 8-(1-hydroxyethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylate (500 mg, 76 %) as a brown solid, which used for the next step without further purification. Mass Spectrum: $M+H^+$ 334.

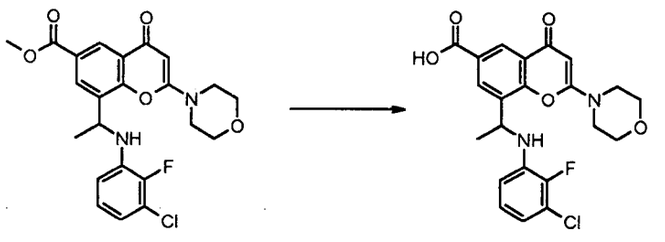


Tribromophosphine (1.65 mL, 1.65 mmol) was added to a stirred suspension of methyl 8-(1-hydroxyethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylate (500 mg, 1.50 mmol)

in DCM (10 mL) in an ice bath under nitrogen. The resulting solution was stirred at room temperature for 24 hrs. The reaction was incomplete and further tribromophosphine (0.300 mL, 0.30 mmol) was added and the reaction mixture stirred for an additional 12 hrs. The solvent was evaporated, the residue was suspended in water and ice and a sodium carbonate solution was carefully added until pH 6. The precipitate was collected by filtration, washed with water then with diethylether and dried to afford methyl 8-(1-bromoethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylate (470 mg, 79 %) as a dark beige solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 398.



3-chloro-2-fluoroaniline (0.239 mL, 2.17 mmol) was added to a stirred suspension of methyl 8-(1-bromoethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylate (215 mg, 0.54 mmol) dissolved in DCM (3 mL) at room temperature. The resulting suspension was stirred for 16 hrs then the temperature was increased to 50°C for 16 hrs. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 5% methanol in DCM. The solvent was evaporated to dryness to afford methyl 8-(1-(3-chloro-2-fluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylate (206 mg, 82 %) as a white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 461.

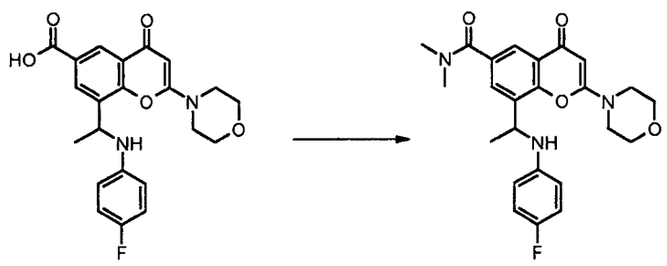


Sodium hydroxide (0.217 mL, 0.43 mmol) was added to a stirred solution of methyl 8-(1-(3-chloro-2-fluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylate (200 mg, 0.43 mmol) dissolved in MeOH (2 mL). The resulting solution was stirred at room temperature for 16 hrs. THF was added and the resulting solution was stirred at 50°C for 8 hrs. The pH was adjusted to 3 with HCl 2N, the solvent was removed under

vacuum and the residue diluted with H2O. The solid was collected by filtration, washed with water and dried to give 8-(1-(3-chloro-2-fluorophenylamino) ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylic acid (171 mg, 88 %) as a white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 447.

Example 2.01

8-(1-(4-fluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide



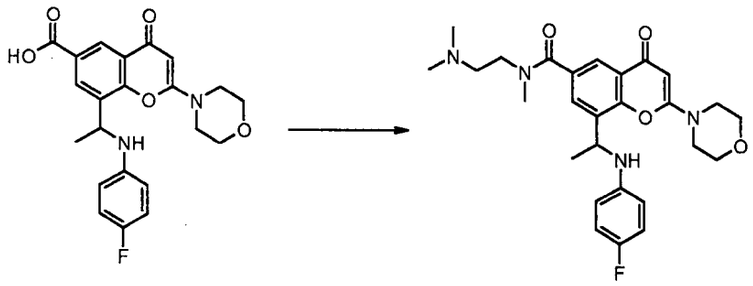
8-(1-(4-fluorophenylamino) ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylic acid (82 mg, 0.20 mmol) was reacted with dimethylamine (0.119 mL, 0.24 mmol) using a procedure similar to the one described in Example 2.00 to afford 8-(1-(4-fluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (53 mg, 60.7 %) as a white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 440.

NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 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).

The 8-(1-(4-fluorophenylamino) ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylic acid used as starting material was made using a procedure similar to the one described in Example 2.00. Mass Spectrum: $M+H^+$ 413.

Example 2.02

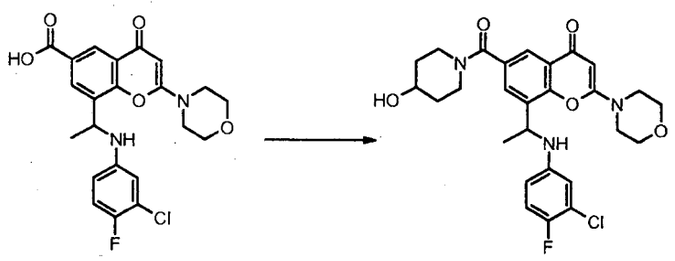
N-(2-(dimethylamino)ethyl)-8-(1-(4-fluorophenylamino)ethyl)-N-methyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide



8-(1-(4-fluorophenylamino) ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylic acid (80 mg, 0.19 mmol) was reacted with N1,N1,N2-trimethylethane-1,2-diamine (0.030 mL, 0.23 mmol) using a procedure similar to the one described in Example 2.00 to afford N-(2-(dimethylamino)ethyl)-8-(1-(4-fluorophenylamino)ethyl)-N-methyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (15.0 mg, 15.6 %) as a white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 497. NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 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).

Example 2.03

8-(1-(3-chloro-4-fluorophenylamino)ethyl)-6-(4-hydroxypiperidine-1-carbonyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one



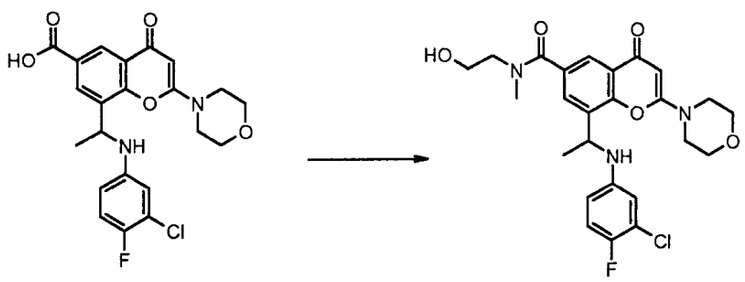
8-(1-(3-chloro-4-fluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylic acid (125 mg, 0.28 mmol) was reacted with piperidin-4-ol (34.0 mg, 0.34 mmol) using a procedure similar to the one described in Example 2.00 to afford 8-(1-(3-chloro-4-fluorophenylamino)ethyl)-6-(4-hydroxypiperidine-1-carbonyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one (110 mg, 74.2 %) as a white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 530. NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) at 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).

The 8-(1-(3-chloro-4-fluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylic acid used as starting material was made using a procedure similar to the one described in Example 2.00. Mass Spectrum: $M+H^+$ 447.

Example 2.04

8-(1-(3-chloro-4-fluorophenylamino)ethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide

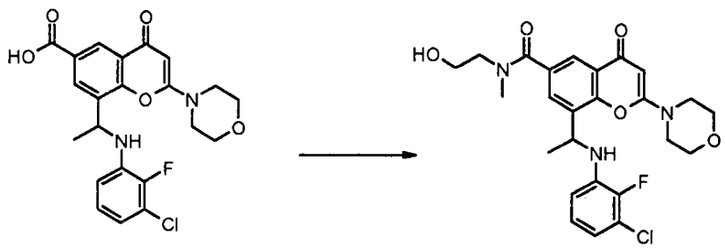


8-(1-(3-chloro-4-fluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylic acid (78 mg, 0.17 mmol) was reacted with 2-(methylamino)ethanol (0.017 mL, 0.21 mmol) using a procedure similar to the one described in Example 2.00 to give 8-(1-(3-chloro-4-fluorophenylamino)ethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (60.0 mg, 68.2 %) as a white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 504. NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) at 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).

The 8-(1-(3-chloro-4-fluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylic acid used as starting material was made using a procedure similar to the one described in Example 2.0. Mass Spectrum: $M+H^+$ 447.

Example 2.05

8-(1-(3-chloro-2-fluorophenylamino)ethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide

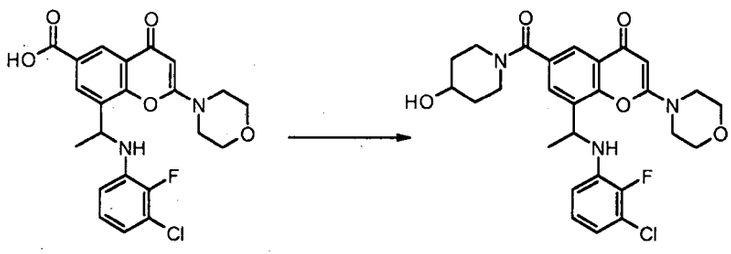


8-(1-(3-chloro-2-fluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylic acid (130 mg, 0.29 mmol) was reacted with 2-(methylamino)ethanol (0.028 mL, 0.35 mmol) using a procedure similar to the one described in Example 2.00 to afford 8-(1-(3-chloro-2-fluorophenylamino)ethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (65.0 mg, 44.3 %) as a white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 504. NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 1.57 (d, 3H), 2.76 (s, 1.5H), 2.94 (s, 1.5H), 3.07 (bs, 1H), 3.27 (bs, 1H), 3.45 (bs, 1H), 3.51-3.64 (m, 5H), 3.70-3.78 (m, 4H), 4.69 (bs, 0.5H), 4.78 (ns, 0.5H), 5.08 (bs, 1H), 5.60 (s, 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).

The 8-(1-(3-chloro-2-fluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylic acid used as starting material was made using a procedure similar to the one described in Example 2.00. Mass Spectrum: $M+H^+$ 447.

Example 2.06

8-(1-(3-chloro-2-fluorophenylamino)ethyl)-6-(4-hydroxypiperidine-1-carbonyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one

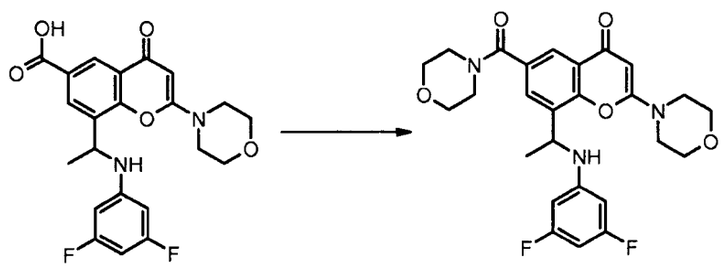


8-(1-(3-chloro-2-fluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylic acid (130 mg, 0.29 mmol) was reacted with piperidin-4-ol (35.3 mg, 0.35 mmol) using a procedure similar to the one described in Example 2.00 to give 8-(1-(3-chloro-2-fluorophenylamino)ethyl)-6-(4-hydroxypiperidine-1-carbonyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one (101 mg, 65.5 %) as a white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 530. NMR

Spectrum: ($DMSOd_6$) at 323 °K: 1.24 (bs, 2H), 1.62 (d, 3H), 1.63 (bs, 2H), 2.99 (bs, 2H), 3.19 (bs partially hidden by 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).

Example 2.07

8-(1-(3,5-difluorophenylamino) ethyl)-6-(morpholine-4-carbonyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one

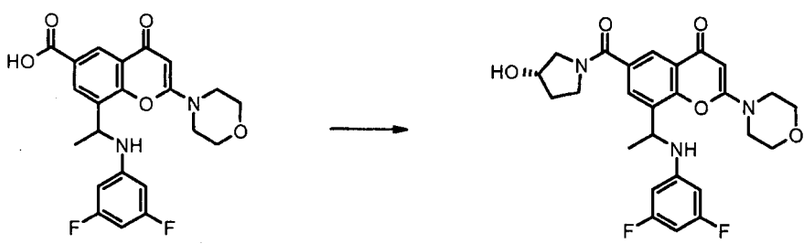


TSTU (84 mg, 0.28 mmol) at 25 °C, was added to 8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylic acid (100 mg, 0.14 mmol) and DIPEA (0.049 mL, 0.28 mmol) dissolved in DCM (1 mL). The resulting solution was stirred at 25°C for 2 hrs. Morpholine (0.037 mL, 0.42 mmol) was then added, the resulting solution was stirred at 25°C for 30 minutes then concentrated. The crude was diluted with 1mL of DMA and purified by preparative HPLC using a Waters X-Bridge reverse-phase column (C-18, 5 microns silica, 19 mm diameter, 100 mm length, flow rate of 40 mL/minute) and decreasingly polar mixtures of water (containing 0.2% ammonium carbonate) and acetonitrile as eluent. The fractions containing the desired compound were evaporated to dryness, triturated in diethyl ether and collected by filtration to afford 8-(1-(3,5-difluorophenylamino) ethyl)-6-(morpholine-4-carbonyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one (63.0 mg, 90 %) as a yellow solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 500. NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 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).

The 8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylic acid used as starting material was made using a procedure similar to the one described in Example 2.00.

Example 2.08

8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-6-((S)-3-hydroxypyrrolidine-1-carbonyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one (enantiomer 2)

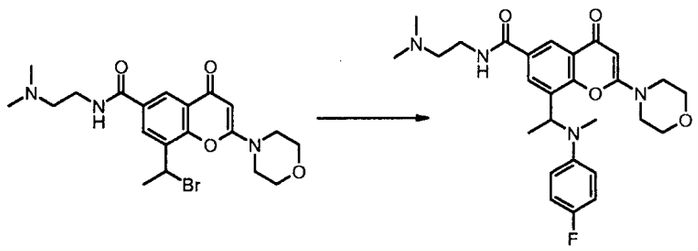


enantiomer 2 enantiomer 2

EDCI (102 mg, 0.53 mmol) was added in one portion to 8-(1-(3,5-difluorophenylamino) ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylic acid (200 mg, 0.35 mmol, enantiomer 2 ($[\alpha]^{D}_{20°}$ -102°, described as a starting material in Example 7.0a), (S)-pyrrolidin-3-ol (0.043 mL, 0.53 mmol) and HOPO (47.1 mg, 0.42 mmol) dissolved in DCM (2 mL) in a screwcap vial. The resulting solution was stirred at RT for 5 min then 50°C for 30 min. More EDCI (~50 mg) was added to complete the reaction. The solution was washed with a 10% aq. citric acid solution, water, brine and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated and the crude product purified by flash chromatography on silica gel (40g) eluting with 0 to 10% MeOH in DCM. The solvent was evaporated to dryness to afford 8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-6-((S)-3-hydroxypyrrolidine-1-carbonyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one (95 %) as a off-white foam. Mass Spectrum: M+H$^+$ 500. NMR Spectrum (CDCl3): 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).

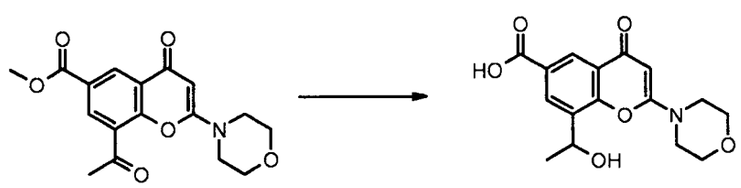
Example 3.00

N-(2-(dimethylamino)ethyl)-8-(1-((4-fluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide



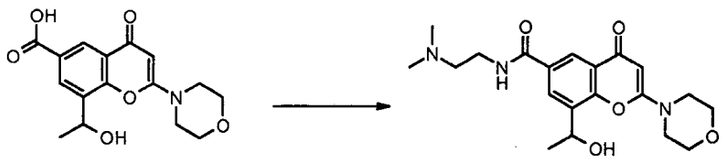
A solution of 8-(1-bromoethyl)-N-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide (85 mg, 0.16 mmol) and 4-fluoro-N-methylaniline (0.077 mL, 0.64 mmol) in NMP (1 mL) was stirred at room temperature for 4h then at 45°C for 1h. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and purified by preparative HPLC using a Waters X-Bridge reverse-phase column (C-18, 5 microns silica, 19 mm diameter, 100 mm length, flow rate of 40 mL / minute) and decreasingly polar mixtures of water (containing 0.2% ammonium carbonate) and acetonitrile as eluent. The fractions containing the desired compound were evaporated to dryness. The residue was triturated in diethyl ether, collected by filtration and dried to afford N-(2-(dimethylamino)ethyl)-8-(1-((4-fluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (42.0 mg, 53.1 %) as a white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 497. NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 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).

The 8-(1-bromoethyl)-N-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide used as starting material was made as follows:-

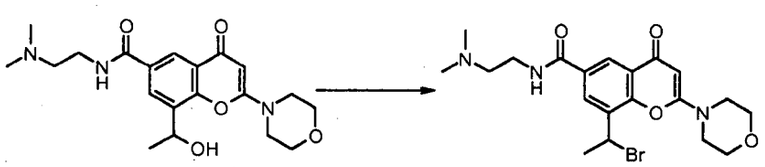


To a suspension of methyl 8-acetyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylate (193 mg, 0.41 mmol, as described in Example 2.00) in methanol (2 mL) was added at -15°C sodium tetrahydroborate (15.4 mg, 0.41 mmol). The resulting suspension was stirred at -

15°C for 20 minutes. The reaction mixture was quenched with a 2N aqueous NaOH solution (0.408 mL, 0.82 mmol) and allowed to warm to room temperature for 1 hr. More NaOH (0.408 mL, 0.82 mmol) was added and stirring was maitained for another 15 min. HCl (0.917 mL, 1.83 mmol) was added to adjust pH to 2-3. The resulting precipitate was diluted with a about 1 mL of water, collected by filtration, washed with ethyl acetate, diethyl ether and dried to a constant weight to afford 8-(1-hydroxyethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylic acid (122 mg, 94 %) as a orange solid which was used without further purification. Mass Spectrum: $M+H^+$ 320.



TSTU (104 mg, 0.34 mmol) at 25 °C, was added portionwise to 8-(1-hydroxyethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylic acid (110 mg, 0.34 mmol) and DIPEA (0.066 mL, 0.38 mmol) suspended in DCM (1 mL) under nitrogen. The resulting mixture was stirred at 25°C for 1.5 hrs. N1,N1-dimethylethane-1,2-diamine (0.038 mL, 0.34 mmol) was then added and the mixture stirred at 25°C for 30 minutes. The mixture was poured onto a silica gel column and purified by flash chromatography eluting with 5% methanolic ammonia (7 N) in DCM. The solvent was evaporated to dryness, the residue was triturated in diethyl ether, collected by filtration and dried to afford N-(2-(dimethylamino)ethyl)-8-(1-hydroxyethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (80 mg, 0.205 mmol, 59.6 %) as a off-white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 390.

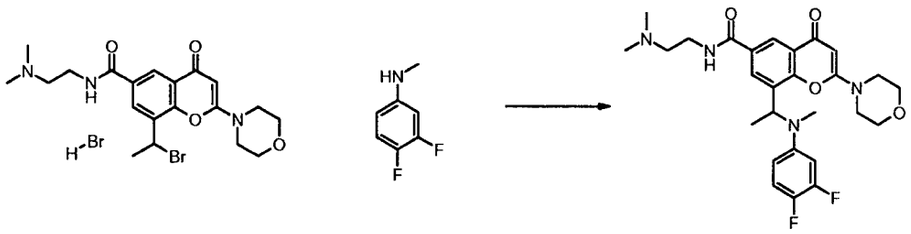


A solution of tribromophosphine 1M in DCM (0.154 mL, 0.15 mmol) at 25 °C, was added dropwise to N-(2-(dimethylamino)ethyl)-8-(1-hydroxyethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (60 mg, 0.15 mmol) suspended in DCM (1 mL). This

suspension was stirred at 25°C for 4 days. The resulting precipitate was collected by filtration, washed with diethyl ether and dried to afford 8-(1-bromoethyl)-N-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide (98 mg, >100 %) as a white solid, which was used without further purification. Mass Spectrum: $M+H^+$ 454.

Example 3.01

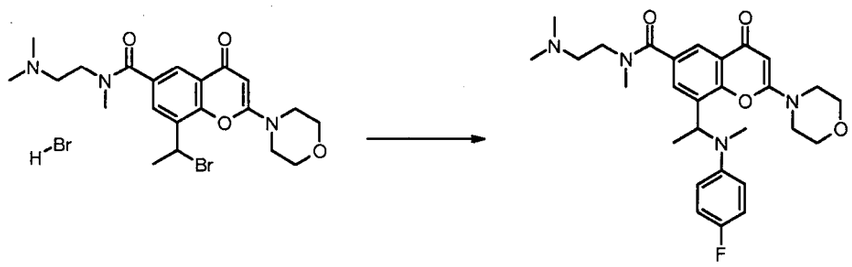
8-(1-((3,4-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-N-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide



3,4-difluoro-N-methylaniline (161 mg, 1.13 mmol) was reacted with 8-(1-bromoethyl)-N-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide (150 mg, 0.28 mmol) using a procedure similar to the one described in Example 3.00 to give 8-(1-((3,4-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-N-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (66.0 mg, 45.6 %). Mass Spectrum: $M+H^+$ 515. NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 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 partially hidden by H2O, 4H), 3.41-3.49 (m, 2H), 3.49-3.56 (m, 2H), 5.53 (q, 1H), 5.55 (s, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.87 (ddd, 1H), 7.24 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.74 (t, 1H).

Example 3.02

N-(2-(dimethylamino)ethyl)-8-(1-((4-fluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-N-methyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide

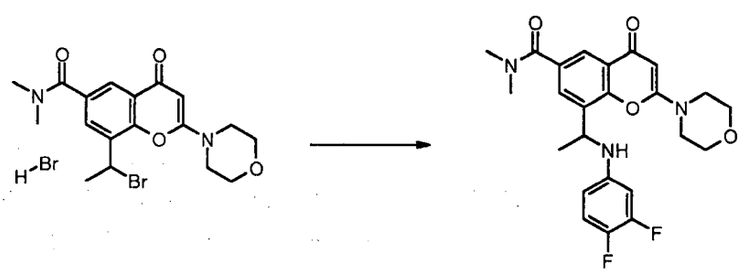


4-fluoro-N-methylaniline (82 mg, 0.66 mmol) was reacted with 8-(1-bromoethyl)-N-(2-(dimethylamino)ethyl)-N-methyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide (90 mg, 0.16 mmol) using a procedure similar to the one described in example 3.00 to give N-(2-(dimethylamino)ethyl)-8-(1-((4-fluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-N-methyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (39.0 mg, 46.4 %) as a white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 511. NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) at 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).

The 8-(1-bromoethyl)-N-(2-(dimethylamino)ethyl)-N-methyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide used as starting material was made using a procedure similar to the one described for the starting material in Example 3.00 except that N1,N1,N2-trimethylethane-1,2-diamine was used instead of N1,N1-dimethylethane-1,2-diamine.

Example 3.03

8-(1-(3,4-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide



3,4-difluoroaniline (0.105 mL, 1.06 mmol) was reacted with 8-(1-bromoethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide (130 mg, 0.27 mmol) using a procedure similar to the one described in Example 3.00 to give 8-(1-(3,4-

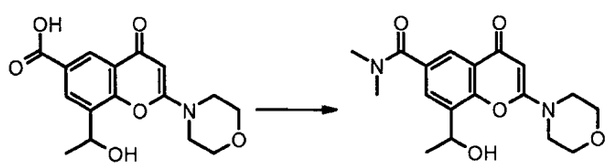
difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (35.0 mg, 28.8 %) as a white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 458. NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 1.50 (d, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.50-3.63 (m, 4H), 3.71-3.79 (m, 4H), 4.92-5.01 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 6.25 (d, 1H), 6.46 (ddd, 1H), 6.54 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.78 (d, 1H).

A larger batch of the above racemic compound was resolved by chiral preparative HPLC using the following conditions:

Column	CclluCoat 250 x 50 10μm
Eluent	Heptane/EtOH/TEA 50/50/0.1
Oven Temperature	Ambient
Flow	118 mL/min
Wavelength	300 nm
Sample Conc	50 mg/ml Heptane/EtOH 1/1
Injection amount	600 mg

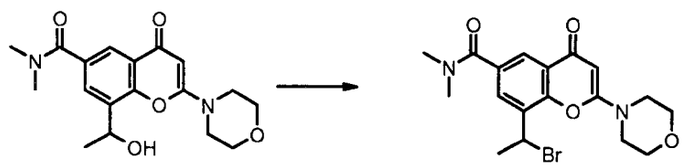
2.19 g of racemic compound was separated using the above conditions to give:
First eluting enantiomer 1100 mg (**Example 3.03a**) $[\alpha]^{D}_{20°}$: +119° (99.1% ee) in MeCN
Second eluting enantiomer 1090 mg (**Example 3.03b**) $[\alpha]^{D}_{20°}$: -120° (99.3% ee) in MeCN

The 8-(1-bromoethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide used as starting material was made as follows:



TSTU (108 mg, 0.36 mmol) was added portionwise to 8-(1-hydroxyethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylic acid (115 mg, 0.36 mmol, as described in Example 3.00) and DIPEA (0.069 mL, 0.40 mmol) suspended in DCM (1 mL) at 25°C under nitrogen. The resulting mixture was stirred at 25°C for 1.5 hrs. Dimethylamine (0.180 ml, 0.36 mmol) was then added and stirring was maintained for an additional 30 min. The mixture was poured onto a silica gel column and purified by flash chromatography eluting with 5%

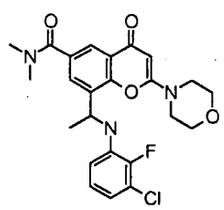
methanolic ammonia (7 N) in dichloromethane. The solvent was evaporated to dryness. The residue was triturated in diethyl ether, collected by filtration and dried to afford 8-(1-hydroxyethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (123 mg, 0.355 mmol, 99 %) as a off-white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 347.



A solution of tribromophosphine 1M in CH2Cl2 (0.346 mL, 0.35 mmol) at 25°C, was added dropwise to 8-(1-hydroxyethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (120 mg, 0.35 mmol) suspended in DCM (1 mL). The resulting suspension was stirred at 25°C for 4 days. The resulting gum was triturated in ether to give a precipitate which was collected by filtration, washed with ether and dried to a constant weight to afford 8-(1-bromoethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide (140 mg, 82 %) as a white solid, which was used without further purification. Mass Spectrum: $M+H^+$ 409.

Example 3.04

8-(1-(3-chloro-2-fluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide



3-chloro-2-fluoroaniline (0.179 mL, 1.63 mmol) was reacted with 8-(1-bromoethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide (200 mg, 0.41 mmol, as described in Example 3.03) using a procedure similar to the one described in Example 3.00 to give 8-(1-(3-chloro-2-fluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (121 mg, 62.6 %) as a white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 474. NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 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).

A larger batch of the above racemic compound was resolved by chiral preparative HPLC using the following conditions:

Column	Chiralpak IC 21 x 250mm, 5μm
Eluent	DCM/isopropanol 1:1
Oven Temperature	Ambient
Flow	20 mL/min
Wavelength	220 nm
Sample Conc	50 mg/mL in DCM/MeOH 1:1
Injection	100 mg

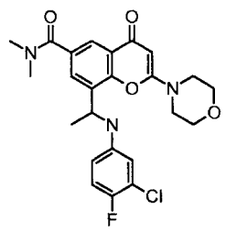
1.8 g of racemic compound was separated using the above conditions to give:

First eluting enantiomer 741 mg (**Example 3.04a**) $[\alpha]^{D}_{20°}$: +159° (>98% ee) in MeCN

Second eluting enantiomer 622 mg (**Example 3.04b**) $[\alpha]^{D}_{20°}$: -159° (>98% ee) in MeCN

Example 3.05

8-(1-(3-chloro-4-fluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide

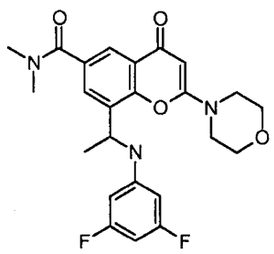


3-chloro-4-fluoroaniline (238 mg, 1.63 mmol) was reacted with 8-(1-bromoethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide (200 mg, 0.41 mmol, as described in Example 3.03) to give 8-(1-(3-chloro-4-fluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (122 mg, 63.1 %) as a white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 474. NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 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).

Example 3.06

8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide



To a suspension of 8-(1-bromoethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide (3.63 g, 7.41 mmol, as described in Example 3.03) in DMF (35 mL) under nitrogen was added 3,5-difluoroaniline (3.82 g, 29.62 mmol). The resulting yellow solution was stirred at 50°C for 5 hrs. The reaction mixture was concentrated to dryness, then purified by flash chromatography on silica gel eluting with 1 to 7 % methanol in DCM. The solvent was evaporated to dryness to afford 8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (2.32 g, 68.5 %) as a pale yellow solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 458. NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 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).

This racemic compound was resolved by chiral preparative HPLC using the following conditions:

Instrument	Gilson Prep (200mL heads)
Column	Merck 50mm 20µm Chiralpak IC
Eluent	MeCN/MeOH/DEA 90/10/0.2
Oven Temperature	Ambient
Flow	60mL/min
Wavelength	254nm
Sample Conc	12mg/mL in MeCN/MeOH/DEA 90/10/0.5

Injection volume	30mL
Run Time	50min

First eluting enantiomer (r.t: 10.8 min) 0.820 g (**Example 3.06a**) $[\alpha]^{D}_{20}$= + 121.8° in EtOH.

Second eluting enantiomer (r.t: 15.4 min) 0.923 g (**Example 3.06b**) $[\alpha]^{D}_{20}$= - 122.6° in EtOH.

Retention times (r.t.) are from analytical HPLC post chiral separation (1 mL/min, 20 μm Chiralpak AD MeCN/MeOH/DEA 90/10/0.5).

The Second eluting enantiomer (Example 3.06b) was crystallized in ethanol, before drying under ambient conditions to yield Form A material. This form was determined to be crystalline by XRPD (see Figure A) and had the following characteristic X-Ray Powder Diffraction peaks:

Angle 2-Theta (2θ)	**Intensity %**
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

DSC analysis of Form A was also carried out (Figure B) and showed an initial event with an onset at 125.8° C and a peak at 129.2° C, followed by an exothermic event before a melt with an onset of 223.8° C and a peak at 226.7° C.

Form B material was produced by slurrying Form A material in acetonitrile, ethylacetate or methanol. With each of the given solvents approximately 20mg of the

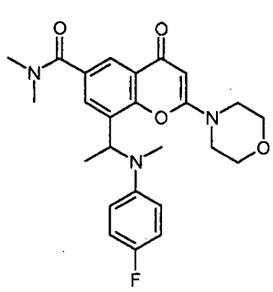
original material was placed in a vial with a magnetic flea, and approximately 2ml of solvent added, the vial was then sealed tightly with a cap and left to stir on a magnetic stirrer plate. After 3 days, the sample was removed from the plate, the cap taken off and the slurry left to dry under ambient conditions before it was analysed by XRPD and DSC. This form (Form B) was determined to be crystalline by XRPD (Figure C) and seen to be different to Form A. This form had the following characteristic X-Ray Powder Diffraction peaks:

Angle 2-Theta (2θ)	Intensity %
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

DSC analysis (Figure D) showed that the Form B material had a melting point of 225.8°C (onset).

Example 3.07

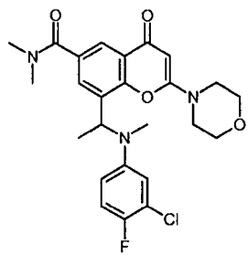
8-(1-((4-fluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide



4-fluoro-N-methylaniline (204 mg, 1.63 mmol) was reacted with 8-(1-bromoethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide (200 mg, 0.41 mmol, as described in Example 3.03), using an analgous procedure to that described in Example 3.00, to afford 8-(1-((4-fluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (96 mg, 51.9 %) as a white solid. Mass Spectrum: M+H$^+$ 454. NMR Spectrum: (DMSOd_6) 1.55 (d, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.27-3.33 (m partially hidden by 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).

Example 3.08

8-(1-((3-chloro-4-fluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide



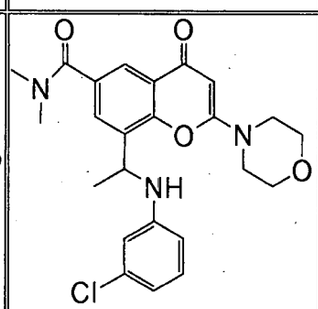
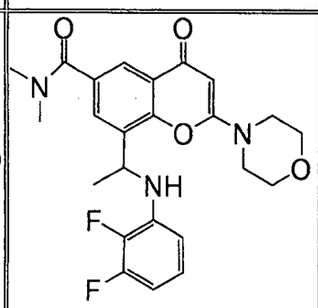
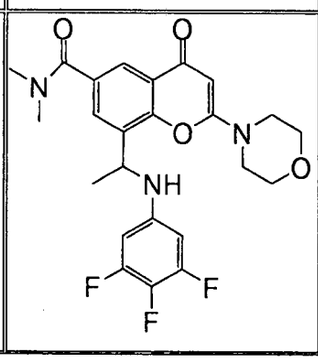
3-chloro-4-fluoro-N-methylaniline (260 mg, 1.63 mmol) was reacted with 8-(1-bromoethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide (200 mg, 0.41 mmol, as described in Example 3.03), using an analgous procedure to that described in Example 3.00, to afford 8-(1-((3-chloro-4-fluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (107 mg, 53.7 %) as a white solid. Mass Spectrum: M+H$^+$ 488. NMR Spectrum: (DMSOd_6) 1.55 (d, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.20-3.29 (m, 2H), 3.30-3.37 (m partially hidden by 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).

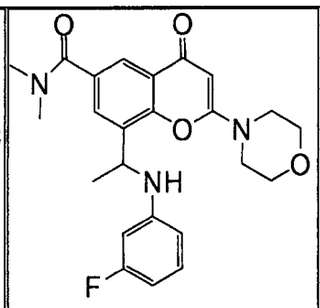
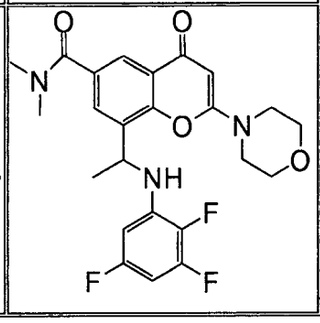
Examples 3.09-3.13

For preparation of the compounds of Examples 3.09 to 3.13 (shown in Table I), the appropriate aniline (1.20 mmol) and 8-(1-bromoethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-

4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide (0.123 g, 0.3 mmol) were suspended in NMP (1.0 mL) and sealed into a tube. The reaction was purged with argon and heated at 75°C over a period of 15 hrs. The reaction mixture was purified by preparative HPLC using a Waters X-Bridge reverse-phase column (C-18, 5 microns silica, 19 mm diameter, 100 mm length, flow rate of 40 mL / minute) and decreasingly polar mixtures of water (containing 0.2% ammonium carbonate and acetonitrile as eluent. The fractions containing the desired compound were evaporated to dryness.

Table I

Ex.	Structure	Reagent Name	Product	Product Mass (g)	Yield (%)	MH+
3.09		3-chloroaniline	8-(1-(3-chlorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide	0.068	49.7	456
3.10		2,3-difluoroaniline	8-(1-(2,3-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide	0.059	43.0	458
3.11		3,4,5-trifluoroaniline	N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-(1-(3,4,5-trifluorophenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide	0.074	51.9	476

3.12.		3-fluoroaniline	8-(1-(3-fluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide	0.094	71.3	440
3.13		2,3,5-trifluoroaniline	N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorophenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide	0.049	74	476

Notes Further characterising data for the products is given below.

Example 3.09:

NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 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).

Example 3.10:

NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 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).

Example 3.11:

NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 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).

Example 3.12:

NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 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).

Example 3.13:

NMR Spectrum: ($CDCl_3$): 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).

A larger batch of this compound was prepared and the enantiomers separated as follows:

Instrument	Kronlab
Column	Amicon 100mm Chiralpak IC 20μm
Eluent	DCM/EtOH/HOAc/TEA 50/50/0.2/0.1
Oven Temperature	Ambient
Flow	350ml/min
Wavelength	254 nm
Sample Conc	4.0 g/100ml in DCM/EtOH 50/50
Injection volume	50 mL
Run Time	20 min

4.2 g of the compound of Example 3.13 was chromatographed in 2 injections using the above conditions. Each enantiomer was dissolved in MeOH and added onto an SCX column. The column was flushed with MeOH then the product eluted with 7M ammonia in MeOH. The solvents were evaporated, giving a glass which was slurried with MTBE (75 mL) for 48 hrs until it had all turned into a white powdery solid. This was collected by filtration, washed with MTBE and dried under vacuum at 50°C.

First eluted enantiomer: 2.0 g isolated $[\alpha]^{D}_{20°}$: +50° in DCM (enantiomer 1) **Example 3.13a**.

Second eluted enantiomer: 1.9 g isolated $[\alpha]^{D}_{20°}$: -50° in DCM (enantiomer 2) **Example 3.13b**.

The Second eluting enantiomer (Example 3.13b) was crystallized in DCM, before drying under ambient conditions to yield Form A material. This form was determined to be crystalline by XRPD (see Figure E) and had the following characteristic X-Ray Powder Diffraction peaks:

Angle 2-Theta (2θ)	Intensity %
20.0	100.0
18.0	80.2
14.0	62.0
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

DSC analysis of Form A was also carried out (Figure F) and showed that this material had a melting point of 156.0°C (onset).

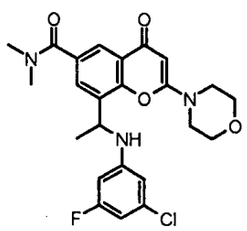
Form B material was produced by slurrying Form A material in a water/methanol mixture. Approximately 20mg of the original material was placed in a vial with a magnetic flea, and approximately 100mcL of methanol and 2mL of water added, the vial was then sealed tightly with a cap and left to stir on a magnetic stirrer plate. After 3 days, the sample was removed from the plate, the cap taken off and the slurry left to dry under ambient conditions before it was analysed by XRPD and DSC. This form (Form B) was determined to be crystalline by XRPD (Figure G) and seen to be different to Form A. The form had the following characteristic X-Ray Powder Diffraction peaks:

Angle 2-Theta (2θ)	Intensity %
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

This material had an onset of desolvation at 98.6°C (onset) (see Figure H) and thermogravemetirc analysis showed the material to have a mass loss consistent with a 1:1 methanol solvate (Figure I).

Example 3.14

8-(1-(3-chloro-5-fluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide

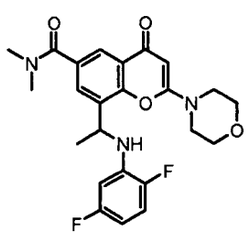


3-chloro-5-fluoroaniline (0.074 mL, 0.73 mmol) was reacted with 8-(1-bromoethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide (0.09 g, 0.18 mmol)) using an analogous procedure to the one described in Example 3.03 to give 8-(1-(3-chloro-5-fluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (0.065 g, 75%) as a white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 474. NMR Spectrum (CDCl3): 1.61 (d, 3H), 2.90 (bs, 3H), 3.09 (bs, 3H), 3.46-3.55 (m, 4H), 3.80-

3.88 (m, 4H), 4.35 (d, 1H), 4.88-4.96 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.03 (ddd, 1H), 6.27 (dd, 1H), 6.39 (ddd, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.12 (d, 1H).

Example 3.15

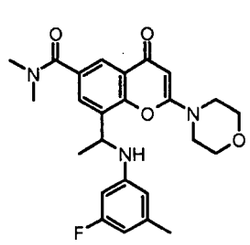
8-(1-(2,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide



2,5-difluoroaniline (0.074 mL, 0.73 mmol) was reacted with 8-(1-bromoethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide (0.09 g, 0.18 mmol) using an analogous procedure to the one described in Example 3.03 to give 8-(1-(2,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (0.055 g, 66%) as a white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 458. NMR Spectrum (DMSOd6): 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).

Example 3.16

8-(1-(3-fluoro-5-methylphenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide

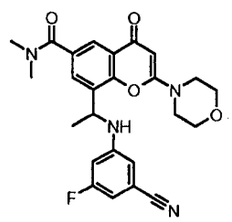


3-fluoro-5-methylaniline (0.091 mL, 0.82 mmol) was reacted with 8-(1-bromoethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide (0.1 g, 0.20 mmol) using an analogous procedure to the one described in Example 3.03 to give 8-(1-(3-

fluoro-5-methylphenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (0.053 g, 57%) as a white solid. Mass Spectrum: M+H$^+$ 454.
NMR Spectrum (CDCl3): 1.60 (d, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.87 (bs, 3H), 3.07 (bs, 3H), 3.45-3.54 (m, 4H), 3.79-3.85 (m, 4H), 4.11 (d, 1H), 4.90-4.97 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.92 (ddd, 1H), 6.12 (s, 1H), 6.20 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.12 (d, 1H).

Example 3.17

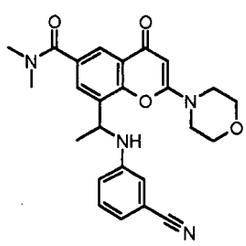
8-(1-(3-cyano-5-fluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide



3-amino-5-fluorobenzonitrile (0.111 g, 0.82 mmol) was reacted with 8-(1-bromoethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide (0.1 g, 0.20 mmol) using an analogous procedure to the one described in Example 3.03 to give 8-(1-(3-cyano-5-fluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (0.052 g, 55%) as a white solid. Mass Spectrum: M+H$^+$ 465.
NMR Spectrum (CDCl3): 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).

Example 3.18

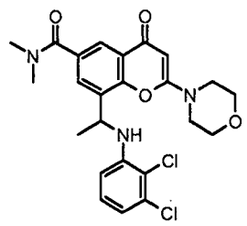
8-(1-(3-cyanophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide



3-aminobenzonitrile (96 mg, 0.82 mmol) was reacted with 8-(1-bromoethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide (0.1 g, 0.20 mmol) using an analogous procedure to the one described in Example 3.03 to give 8-(1-(3-cyanophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (44 mg, 48%) as a white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 447.
NMR Spectrum (CDCl3): 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).

Example 3.19

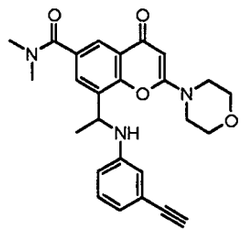
8-(1-(2,3-dichlorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide



2,3-dichloroaniline (0.097 mL, 0.82 mmol) was reacted with 8-(1-bromoethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide (0.1 g, 0.20 mmol) using an analogous procedure to the one described in Example 3.03 to give 8-(1-(2,3-dichlorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (51 mg, 51%) as a white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 490.
NMR Spectrum (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).

Example 3.20

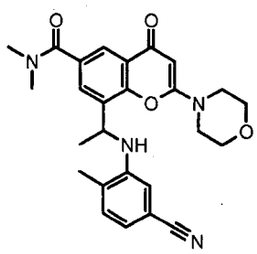
8-(1-(3-ethynylphenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide



3-ethynylaniline (0.083 mL, 0.73 mmol) was reacted with 8-(1-bromoethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide (0.09 g, 0.18 mmol) using an analogous procedure to the one described in Example 3.03 to give 8-(1-(3-ethynylphenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (52 mg, 64%) as a white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 446.
NMR Spectrum (DMSOd6): 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).

Example 3.21

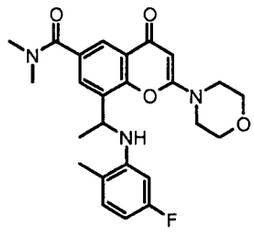
8-(1-(5-cyano-2-methylphenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide



3-amino-4-methylbenzonitrile (108 mg, 0.82 mmol) was reacted with 8-(1-bromoethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide (100mg, 0.20 mmol) using an analogous procedure to the one described in Example 3.03 to give 8-(1-(5-cyano-2-methylphenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (50 mg, 53%) as a white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 461.
NMR Spectrum (DMSOd6): 1.62 (d, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.69 (bs, 3H), 2.93 (bs, 3H), 3.51-3.64 (m, 4H), 3.70-3.80 (m, 4H), 5.00-5.08 (m, 1H), 5.56 (d, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.96 (dd, 1H), 6.24 (ddd, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.79 (d, 1H).

Example 3.22

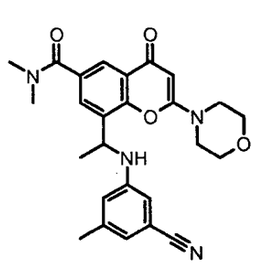
8-(1-(5-fluoro-2-methylphenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide



5-fluoro-2-methylaniline (102 mg, 0.82 mmol) was reacted with 8-(1-bromoethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide (100mg, 0.20 mmol) using an analogous procedure to the one described in Example 3.03 to give 8-(1-(5-fluoro-2-methylphenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (56 mg, 61%) as a white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 454. NMR Spectrum (DMSOd6): 1.60 (d, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.69 (bs, 3H), 2.93 (bs, 3H), 3.53-3.65 (m, 4H), 3.72-3.80 (m, 4H), 5.08-5.18 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.73 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.80 (d, 1H).

Example 3.23

8-(1-(3-cyano-5-methylphenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide

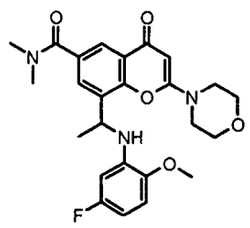


3-amino-5-methylbenzonitrile (108 mg, 0.82 mmol) was reacted with 8-(1-bromoethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide (100mg, 0.20 mmol) using an analogous procedure similar to the one described in Example 3.03 to give 8-(1-(3-cyano-5-methylphenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (45 mg, 48%) as a white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 461.

NMR Spectrum (DMSOd6): 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).

Example 3.24

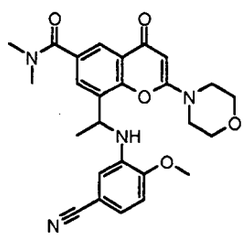
8-(1-(5-fluoro-2-methoxyphenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide



5-fluoro-2-methoxyaniline (115 mg, 0.82 mmol) was reacted with 8-(1-bromoethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide (100mg, 0.20 mmol) using an analogous procedure to the one described in Example 3.03 to give 8-(1-(5-fluoro-2-methoxyphenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (54 mg, 56%) as a white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 470. NMR Spectrum (DMSOd6): 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).

Example 3.25

8-(1-(5-cyano-2-methoxyphenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide

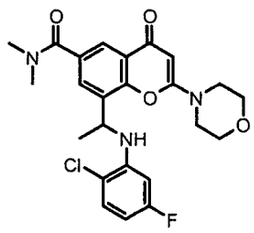


3-amino-4-methoxybenzonitrile (121 mg, 0.82 mmol) was reacted with 8-(1-bromoethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide (100mg, 0.20 mmol) using an analogous procedure to the one described in Example 3.03 to give 8-

(1-(5-cyano-2-methoxyphenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (50 mg, 51%) as a white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 477. NMR Spectrum (DMSOd6): 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).

Example 3.26

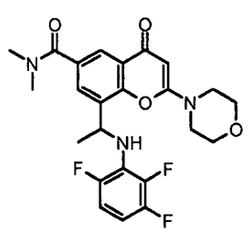
8-(1-(2-chloro-5-fluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide



2-chloro-5-fluoroaniline (119 mg, 0.82 mmol) was reacted with 8-(1-bromoethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide (100mg, 0.20 mmol) using an analogous procedure to the one described in Example 3.03 to give 8-(1-(2-chloro-5-fluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (45 mg, 47%) as a white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 474. NMR Spectrum (DMSOd6): 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).

Example 3.27

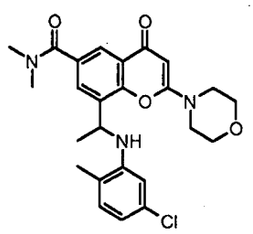
N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-(1-(2,3,6-trifluorophenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide



2,3,6-trifluoroaniline (0.086 mL, 0.82 mmol) was reacted with 8-(1-bromoethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide (100mg, 0.20 mmol) using an analogous procedure to the one described in Example 3.03 to give N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-(1-(2,3,6-trifluorophenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide (42 mg, 43%) as a white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 476. NMR Spectrum (DMSOd6): 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).

Example 3.28

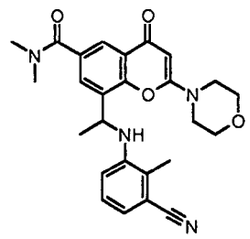
8-(1-(5-chloro-2-methylphenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide



5-chloro-2-methylaniline (0.098 mL, 0.82 mmol) was reacted with 8-(1-bromoethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide (100mg, 0.20 mmol) using an analogous procedure to the one described in Example 3.03 to give 8-(1-(5-chloro-2-methylphenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (56 mg, 58%) as a white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 470. NMR Spectrum (DMSOd6): 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).

Example 3.29

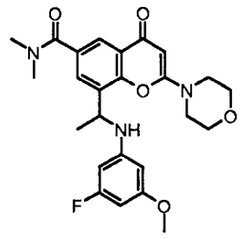
8-(1-(3-cyano-2-methylphenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide



3-amino-2-methylbenzonitrile (108 mg, 0.82 mmol) was reacted with 8-(1-bromoethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide (100mg, 0.20 mmol) using an analogous procedure to the one described in Example 3.03 to give 8-(1-(3-cyano-2-methylphenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (52 mg, 55%) as a white solid. Mass Spectrum: M+H$^+$ 461. NMR Spectrum (DMSOd6): 1.61 (d, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.65 (bs, 3H), 2.92 (bs, 3H), 3.50-3.64 (m, 4H), 3.70-3.79 (m, 4H), 5.05-5.14 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.81 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.78 (d, 1H).

Example 3.30

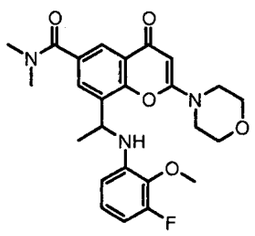
8-(1-(3-fluoro-5-methoxyphenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide



3-fluoro-5-methoxyaniline (115 mg, 0.82 mmol) was reacted with 8-(1-bromoethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide (100mg, 0.20 mmol) using an analogous procedure to the one described in Example 3.03 to give 8-(1-(3-fluoro-5-methoxyphenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (60 mg, 63%) as a white solid. Mass Spectrum: M+H$^+$ 470. NMR Spectrum (DMSOd6): 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).

Example 3.31

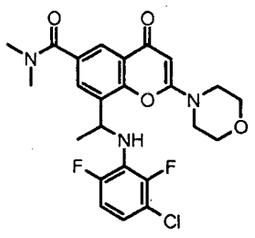
8-(1-(3-fluoro-2-methoxyphenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide



3-fluoro-2-methoxyaniline (115 mg, 0.82 mmol) was reacted with 8-(1-bromoethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide (100mg, 0.20 mmol) using an analogous procedure to the one described in Example 3.03 to give 8-(1-(3-fluoro-2-methoxyphenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (57 mg, 60%) as a white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 470. NMR Spectrum (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).

Example 3.32

8-(1-(3-chloro-2,6-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide

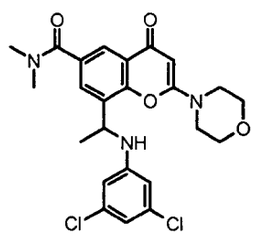


3-chloro-2,6-difluoroaniline (133 mg, 0.82 mmol) was reacted with 8-(1-bromoethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide (100mg, 0.20 mmol) using an analogous procedure to the one described in Example 3.03 to give 8-(1-(3-chloro-2,6-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-

6-carboxamide (47 mg, 47 %) as a white solid. Mass Spectrum: M+H$^+$ 492. NMR Spectrum (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).

Example 3.33

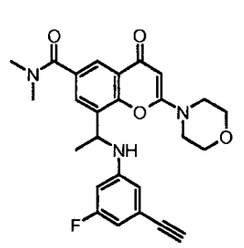
8-(1-(3,5-dichlorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide



3,5-dichloroaniline (132 mg, 0.82 mmol) was reacted with 8-(1-bromoethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide (100mg, 0.20 mmol) using an analogous procedure to the one described in Example 3.03 to give 8-(1-(3,5-dichlorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (75 mg, 75%) as a white solid. Mass Spectrum: M+H$^+$ 490. NMR Spectrum (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)

Example 3.34

8-(1-(3-ethynyl-5-fluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide

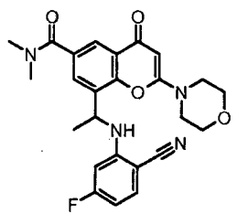


3-ethynyl-5-fluoroaniline (165 mg, 1.22 mmol) was reacted with 8-(1-bromoethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide (100 mg, 0.20

mmol) using an analogous procedure to the one described in Example 3.03 to give 8-(1-(3-ethynyl-5-fluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (80 mg, 56 %) as a white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 464. NMR Spectrum (DMSOd6): 1.52 (d, 3H), 2.72 (bs, 3H), 2.94 (bs, 3H), 3.50-3.63 (m, 4H), 3.69-3.78 (m, 4H), 4.12 (s, 1H), 4.98-5.07 (m, 1H), 5.66 (s, 1H), 6.31 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.80 (d, 1H).

Example 3.35

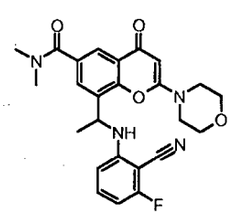
8-(1-(2-cyano-5-fluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide



2-amino-4-fluorobenzonitrile (111 mg, 0.82 mmol) was reacted with 8-(1-bromoethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide (100 mg, 0.20 mmol) using an analogous procedure to the one described in Example 3.03 to give 8-(1-(2-cyano-5-fluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (40 mg, 42%) as a white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 465. NMR Spectrum (DMSOd6): 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).

Example 3.36

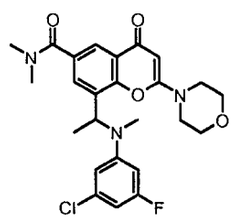
8-(1-(2-cyano-3-fluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide



2-amino-6-fluorobenzonitrile (111 mg, 0.82 mmol) was reacted with 8-(1-bromoethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide (100 mg, 0.20 mmol) using an analogous procedure to the one described in Example 3.03.
The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 0 to 10% MeOH in DCM. The solvent was evaporated to dryness. The resulting oil was crystallised from ethyl acetate to give 8-(1-(2-cyano-3-fluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (45.0 mg, 64.3 %) as a white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 465. NMR Spectrum (DMSOd6): 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).

Example 3.37

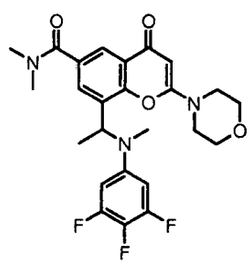
8-(1-((3-chloro-5-fluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide



3-chloro-5-fluoro-N-methylaniline (195 mg, 1.22 mmol) was reacted with 8-(1-bromoethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide (150 mg, 0.31 mmol) using an analogous procedure to the one described in Example 3.03 to give 8-(1-((3-chloro-5-fluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (38 mg, 25%) as a white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 488. NMR Spectrum (DMSOd6): 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 partially hidden by 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).

Example 3.38

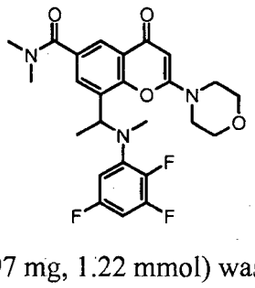
N,N-dimethyl-8-(1-(methyl(3,4,5-trifluorophenyl)amino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide



3,4,5-trifluoro-N-methylaniline (197 mg, 1.22 mmol) was reacted with 8-(1-bromoethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide (150 mg, 0.31 mmol) using an analogous procedure to the one described in Example 3.03 to give N,N-dimethyl-8-(1-(methyl(3,4,5-trifluorophenyl)amino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (54.0 mg, 36.1 %) as a white solid. Mass Spectrum: M+H$^+$ 490. NMR Spectrum (DMSOd6): 1.54 (d, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.91 (bs, 3H), 3.00 (bs, 3H), 3.24-3.31 (m partially hidden by H2O, 2H), 3.33-3.42 (m partially hidden by 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).

Example 3.39

N,N-dimethyl-8-(1-(methyl(2,3,5-trifluorophenyl)amino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide

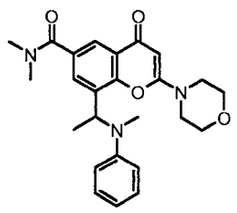


2,3,5-trifluoro-N-methylaniline (197 mg, 1.22 mmol) was reacted with 8-(1-bromoethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide (150 mg, 0.31 mmol) using an analogous procedure to the one described in Example 3.03 to give N,N-dimethyl-8-(1-(methyl(2,3,5-trifluorophenyl)amino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (12 mg, 8%)as a white solid. Mass Spectrum: M+H$^+$ 490.

NMR Spectrum (DMSOd6): 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 partially hidden by 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).

Example 3.40

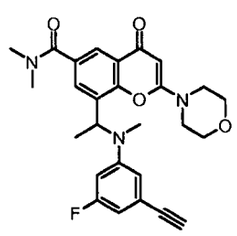
N,N-dimethyl-8-(1-(methyl(phenyl)amino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide



N-methylaniline (153 mg, 1.43 mmol) was reacted with 8-(1-bromoethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide (175 mg, 0.36 mmol) using an analogous procedure to the one described in Example 3.03 to give N,N-dimethyl-8-(1-(methyl(phenyl)amino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (57 mg, 37 %) as a white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 436. NMR Spectrum (DMSOd6): 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 partially hidden by 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).

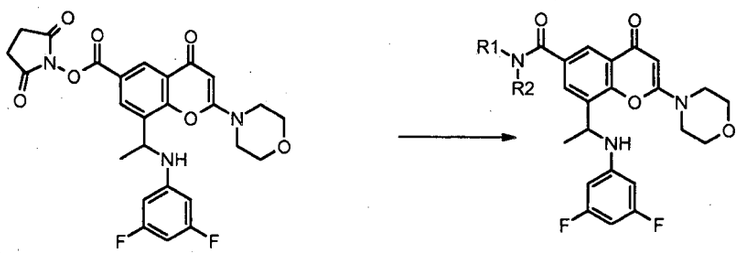
Example 3.41

8-(1-((3-ethynyl-5-fluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide



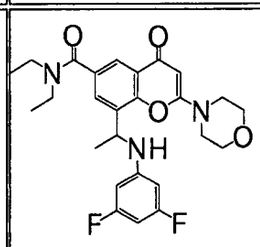
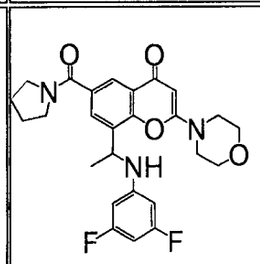
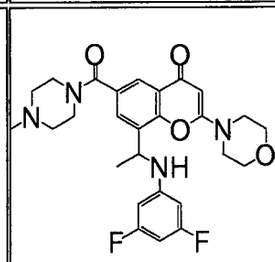
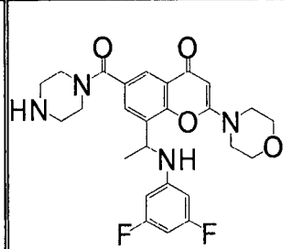
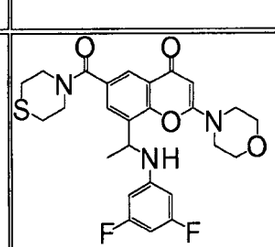
8-(1-bromoethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (185 mg, 0.37 mmol), N,N-diethylaniline (174 µl, 1.10 mmol) and 3-ethynyl-5-fluoro-N-methylaniline (60 mg, 0.40 mmol) in DMF (1043 µl) were stirred at 50°C for 2 days. Purification was done using an analogous procedure to the one described in Example 3.03 to give 8-(1-((3-ethynyl-5-fluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (60 mg, 34%) as a white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 478. NMR Spectrum (DMSOd6): 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 partially hidden by 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).

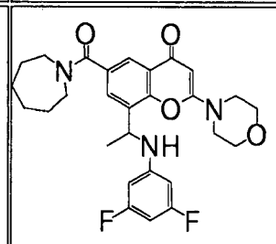
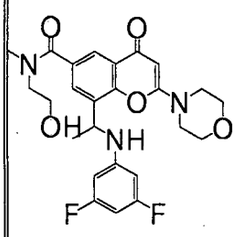
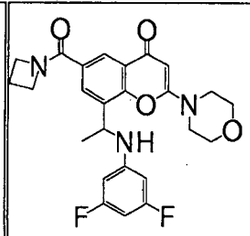
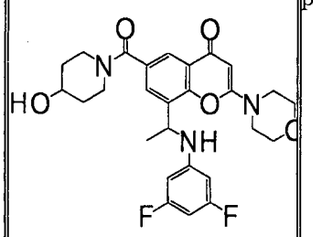
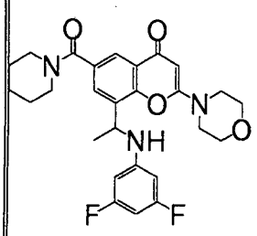
Examples 4.01 - 4.26

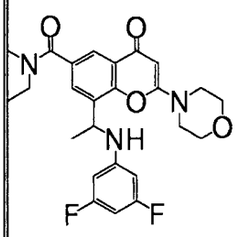
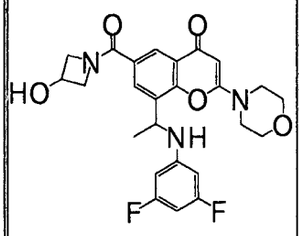
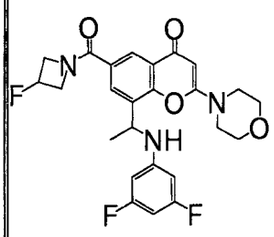
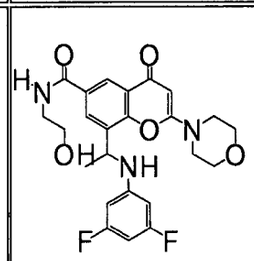
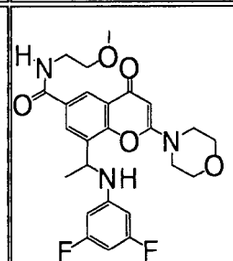


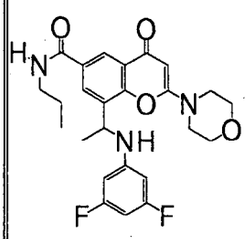
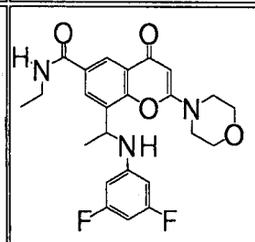
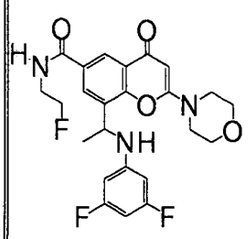
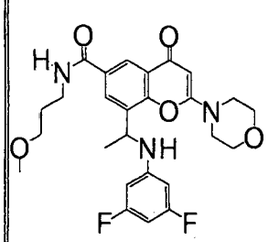
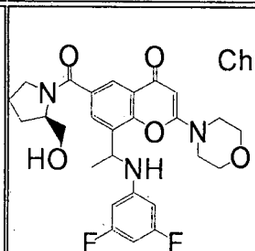
0.17 mmole of a previously prepared solution of 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl 8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylate was introduced into 26 vials, each containing the appropriate amine (0.51 mmol) for each Example compound (as shown under the column named 'Reagent Name' in Table II). The resulting solution was stirred at 35°C for 2 hrs, concentrated to dryness and diluted with DMF (1.5 mL). The reaction mixture was purified by preparative HPLC using a Waters X-Bridge reverse-phase column (C-18, 5 microns silica, 19 mm diameter, 100 mm length, flow rate of 40 mL / minute) and decreasingly polar mixtures of water (containing 0.2% ammonium carbonate) and acetonitrile as eluent. The fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford the desired product.

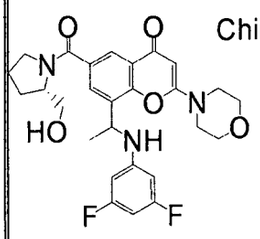
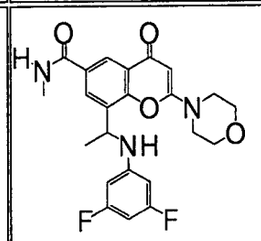
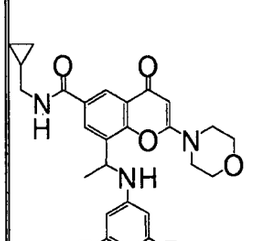
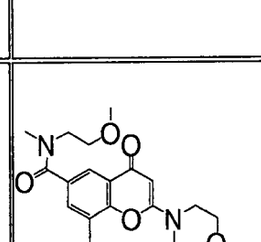
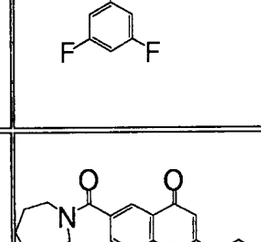
Table II

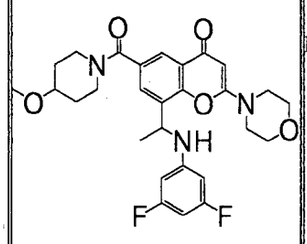
EX.	Structure	Reagent Name	Product	Product Mass (mg)	Yield %	MH+
4.01		diethylamine	8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-diethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide	46	56.2	486
4.02		pyrrolidine	8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-6-(pyrrolidine-1-carbonyl)-4H-chromen-4-one	54	65.1	484
4.03		1-methyl piperazine	8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-6-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one	60	68.3	513
4.04		tert-butyl piperazine-1-carboxylate (2 steps)	8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-6-(piperazine-1-carbonyl)-4H-chromen-4-one	39	46.0	499
4.05		thiomorpholine	8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-6-(thiomorpholine-4-	52	58.6	516

			carbonyl)-4H-chromen-4-one			
4.06		azepane	6-(azepane-1-carbonyl)-8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one	**56**	**64.1**	**512**
4.07		2-(methylamino) ethanol	8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide	**52**	**62.5**	**488**
4.08		azetidine	6-(azetidine-1-carbonyl)-8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one	**48**	**59.8**	**470**
4.09		piperidin-4-ol	8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-6-(4-hydroxypiperidine-1-carbonyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one	**55**	**63.3**	**514**
4.10		piperidine	8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-6-(piperidine-1-carbonyl)-4H-chromen-4-one	**51**	**60.3**	**498**

4.11		N-methyl ethanamine	8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N-ethyl-N-methyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide	**51**	**63.9**	**472**
4.12		azetidin-3-ol hydrochloride	8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-6-(3-hydroxyazetidine-1-carbonyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one	**50**	**60.9**	**486**
4.13		3-fluoroazetidine hydrochloride	8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-6-(3-fluoroazetidine-1-carbonyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one	**49**	**58.9**	**488**
4.14		2-aminoethanol	8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide	**49**	**61.0**	**474**
4.15		2-methoxyethanamine	8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N-(2-methoxyethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide	**53**	**63.5**	**488**

4.16		propan-1-amine	8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-N-propyl-4H-chromene-6-carboxamide	44	54	472
4.17		ethanamine hydrochloride	8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N-ethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide	33	42	458
4.18		2-fluoroethanamine hydrochloride	8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N-(2-fluoroethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide	43	53.3	476
4.19		3-methoxy propan-1-amine	8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N-(3-methoxypropyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide	40	46.5	502
4.20		(R)-pyrrolidin-2-ylmethanol	8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-6-((R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidine-1-carbonyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one	53	60.7	514

4.21		(S)-pyrrolidin-2-ylmethanol	8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-6-((S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidine-1-carbonyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one	52	59.3	514
4.22		methanamine	8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N-methyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide	22	29.5	444
4.23		cyclopropyl-methanamine	N-(cyclopropylmethyl)-8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide	53	63.8	484
4.24		2-methoxy-N-methyl ethanamine	8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N-(2-methoxyethyl)-N-methyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide	53	62.4	502
4.25		1,4-oxazepane hydrochloride	8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-6-(1,4-oxazepane-4-carbonyl)-4H-chromen-4-one	49	56.3	514

4.26		4-methoxy piperidine	8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-6-(4-methoxypiperidine-1-carbonyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one	**58**	**64.9**	**528**

Notes Further characterising data for the products is given below.

Example 4.01: NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) at 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).

Example 4.02: NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) at 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 partially hidden by 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).

Example 4.03: NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 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).

Example 4.04: NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 1.52 (d, 3H), 2.43 (bs, 2H), 2.69 (bs, 2H), 3.00 (bs, 2H), 3.46 (bs partially hidden by 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).

The removal of the tert-butyl-carboxylate protecting group was done as follows: The crude solution was washed with a 10% solution of citric acid (pH~4), water, dried over magnesium sulfate and concentrated. HCl (4N in dioxane; 1066 µl, 4.27 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The volatils were

removed under vacuum and the residue dissolved into a 10% methanolic ammonia in DCM (5 mL). The insolubles were removed by filtration, the filtrate was concentrated and the crude product was purified by preparative HPLC as described above.

Example 4.05 : NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 1.52 (d, 3H), 2.32 (bs, 2H), 2.66 (bs, 2H), 3.45 (bs partially hidden by 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).

Example 4.06 : NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 1.11-1.22 (m, 1H), 1.22-1.32 (m, 1H), 1.32-1.43 (m, 2H), 1.44-1.55 (m, 2H), 1.52 (d, 3H), 1.62-1.73 (m, 2H), 3.03-3.12 (m, 2H), 3.37-3.45 (m partially hidden by 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).

Example 4.07: NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) at 323 °K: 1.54 (d, 3H), 2.90 (bs, 3H), 3.20 (bs partially hidden by 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).

Example 4.08: NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 1.51 (d, 3H), 2.17-2.28 (m, 2H), 3.49-3.64 (m, 4H), 3.70-3.79 (m, 4H), 3.97-4.09 (m, 2H), 4.09-4.20 (m, 2H), 4.97-5.06 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 6.15 (dd, 2H), 6.23 (ddd, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.03 (d, 1H).

Example 4.09: NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) at 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).

Example 4.10: NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) at 323 °K: 1.39 (bs, 4H), 1.54 (d, 3H), 1.54-4.64 (m, 2H), 3.31 (bs partially hidden by 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).

Example 4.11: NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) at 323 °K: 0.96 (bs, 3H), 1.54 (d, 3H), 2.85 (bs, 3H), 3.23 (bs partially hidden by 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).

Example 4.12: NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) at 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).

Example 4.13: NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 323 °K: 1.53 (d, 3H), 3.52-3.66 (m, 4H), 3.71-3.82 (m, 4H), 4.04-4.24 (m, 2H), 4.29-4.51 (m, 2H), 4.98-5.09 (m, 1H), 5.39 (ddddd, 1H), 5.59 (s, 1H), 6.17 (dd, 2H), 6.20 (ddd, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.81(s, 1H), 8.06 (d, 1H).

Example 4.14: NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 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).

Example 4.15: NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 1.52 (d, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.35-3.42 (m partially hidden by 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).

Example 4.16: NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 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).

Example 4.17 : NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 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).

Example 4.18: NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 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).

Example 4.19: NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 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 partially hidden by 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).

Example 4.20 : NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 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).

Example 4.21: NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 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).

Example 4.22: NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 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).

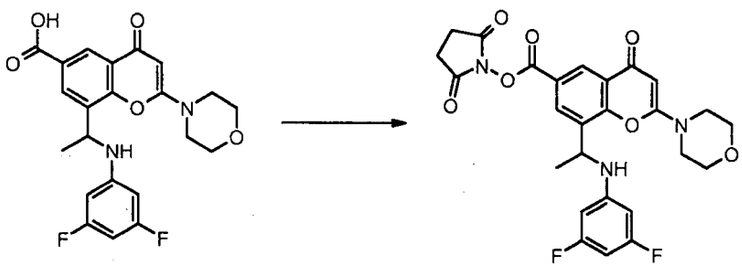
Example 4.23: NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 0.18-0.27 (m, 2H), 0.39-0.48 (m, 2H), 0.98-1.08 (m, 1H), 1.51 (d, 3H), 3.08-3.16 (m, 2H), 3.51-3.64 (m, 4H), 3.71-3.80 (m, 4H), 4.97-5.06 (m, 1H), 5.63 (s, 1H), 6.15 (dd, 2H), 6.23 (ddd, 1H), 7.05 (d, 1H), 8.09(d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.86 (t, 1H).

Example 4.24 : NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) at 323 °K: 1.52 (d, 3H), 2.89 (s, 3H), 3.02-3.50 (m partially hidden by 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).

Example 4.25: NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) at 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).

Example 4.26: NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) at 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).

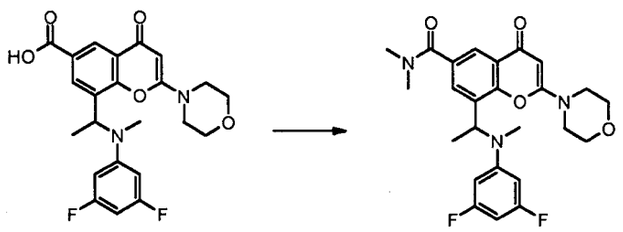
The 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl 8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylate used as starting material for the prepartion of compounds of Examples 4.01- 4.26 was made as follows:-



TSTU (2.098 g, 6.97 mmol) was added at room temperature to 8-(1-(3,5-difluorophenylamino) ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylic acid (made using a procedure similar to the one described for the synthesis of 8-(1-(3-chloro-2-fluorophenylamino) ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylic acid in Example 2.00; 2.5 g, 3.49 mmol) and DIPEA (1.214 mL, 6.97 mmol) in DCM (25 mL). The resulting solution was stirred for 2 hrs. This solution of intermediate was used as such for the next step.

Example 5.0

8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl) amino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide



2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-1,1,3,3-tetramethylisouronium tetrafluoroborate (2.134 g, 7.09 mmol), was added in one portion to a stirred solution of 8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylic acid (2.1 g, 4.73 mmol) and N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (1.646 mL, 9.45 mmol) in DCM (20 mL) at RT and stirred at RT for 90 mins. Dimethylamine (4.73 mL, 9.45 mmol) was then added and the the reaction mixture was stirred at RT for 30 min. Water and DCM were added, the organic phase was washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with DCM/MeCN (1:1) then 0 to 10% MeOH in DCM. The solvent was evaporated to dryness to afford a foam which crystallised from ethyl acetate (10 mL). Ether (10 mL) was added to complete the crytallisation and the white solid was collected by filtration and dried to give 8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl) amino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (1.65 g, 74%). Mass Spectrum: $M+H^+$ 472. NMR Spectrum (DMSOd6): 1.55 (d, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.92 (bs, 3H), 3.01 (bs, 3H), 3.21-3.29 (m, 2H), 3.31-3.39 (m partially hidden by 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).

This racemic compound was resolved by chiral preparative HPLC using the following conditions:

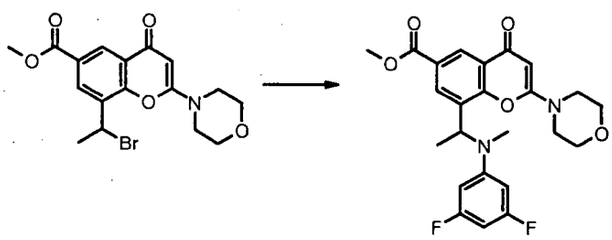
Column	Chiralpak IA ; 21 x 250mm, 5μ
Eluent	CO2/MeOH 75:25
Oven Temperature	40°C
Flow	60 mL/min
Wavelength	220 nm
Sample Conc	50 mg/mL in MeOH
Injection	50 mg

1.5 g of racemic was separated using the above conditions to give:

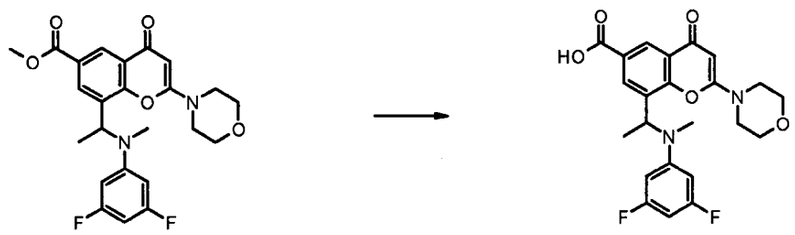
First eluting enantiomer 0.7 g (ee>98%) (**Example 5.0a**) $[\alpha]^{D}_{20°}$: +5° in MeCN

Second eluting enantiomer 0.7 g (ee>98%) (**Example 5.0b**) $[\alpha]^{D}_{20°}$: -5°in MeCN

The 8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylic acid used as starting material was made as follows:-



Potassium iodide (1.521 g, 9.16 mmol) was added to a suspension of methyl 8-(1-bromoethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylate (3.3 g, 8.33 mmol, as described in Example 2.00) and 3,5-difluoro-N-methylaniline (3.58 g, 24.99 mmol) in CHCl3 (16 mL) and MeOH (4 mL). The mixture was stirred at RT over the weekend. The reaction mixture was concentrated to dryness and the resulting dark oil was triturated with diethyl ether to give a solid which was collected by filtration. This solid was suspended in water and pH was adjusted to 6-7 with 2N NaOH. The crude product was filtered and washed with ether, dried and purified by flash chromatography on silica gel eluting with 0 to 10% MeOH in DCM. The solvent was evaporated to dryness to afford methyl 8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylate (3.1 g, 81 %) as a white solid. Mass Spectrum: M+H+ 459.



2N NaOH (6.54 mL, 13.1 mmol), was added dropwise to a stirred suspension of methyl 8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylate (3 g, 6.54 mmol), in THF (30 mL)/MeOH (30 mL). The resulting solution was stirred at RT overnight. The reaction mixture was diluted with water, the pH was ajusted to 3 with a 2M aq. sol. HCl. The solvents were removed and the white precipitate was collected by filtration, washed with water and dried then washed with ethyl acetate and ether to afford 8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylic acid (2.5 g, 86 %) which was used without further purification.

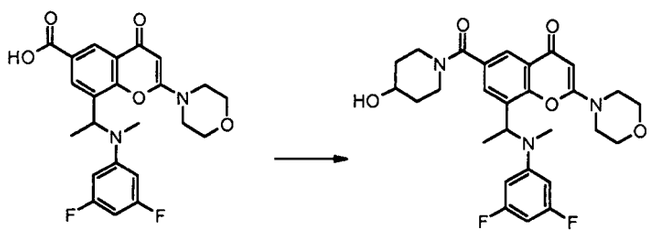
Mass Spectrum: $M+H^+$ 445.

The compound of Example 5.0a could also be made using the following alternative method:

Lithium bis(trimethylsilyl)amide (1N in THF) (26.2 mL, 26.23 mmol) was added to a stirred solution of 8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (6 g, 13.12 mmol, prepared as described in Example 3.06b; $[\alpha]^{D}_{20}$= -122.6° in EtOH) dissolved in anhydrous THF (60 mL) at -60°C under argon. The light red solution was allowed to warm to -10°C over a period of 15 minutes then cooled down to -60°C before addition of dimethyl sulfate (2.482 mL, 26.23 mmol). The resulting light yellow solution was allowed to warm to 0°C and stirred for 15 minutes. The reaction mixture was cooled back to -10°C prior to addition of a sat. aq. sol. of NH_4Cl (30mL) followed by extraction with DCM. The crude product (7g) was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 0 to 15% EtOH in DCM/ethyl acetate (1/1) then 15% EtOH in DCM. The solvent was evaporated to dryness to afford (4.2 g, 8.91 mmol, 67.9 %) as an off-white foam.

Example 5.01

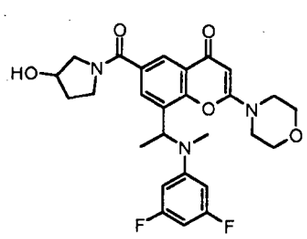
8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-6-(4-hydroxypiperidine-1-carbonyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one



2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethylisouronium tetrafluoroborate (113 mg, 0.35 mmol) was added to a stirred solution of 8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylic acid (130 mg, 0.29 mmol), 4-methylmorpholine (0.080 mL, 0.73 mmol) and piperidin-4-ol (36 mg, 0.35 mmol) dissolved in NMP (1.2 mL). The resulting solution was stirred at 23°C for 2 hrs. The reaction mixture was purified by preparative HPLC using a Waters SunFire system. The fractions containing the desired compound were evaporated, triturated with ether and dried to afford 8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-6-(4-hydroxypiperidine-1-carbonyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one (90 mg, 58%) as a white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 528. NMR Spectrum (DMSOd6 at 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).

Example 5.02

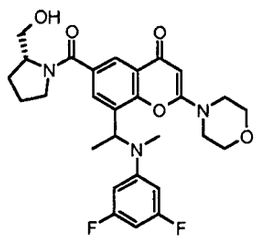
8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-6-(3-hydroxypyrrolidine-1-carbonyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one



This compound was prepared using an analogous procedure to the one described in Example 5.01. Pyrrolidin-3-ol (0.028 mL, 0.35 mmol) was used in place of piperidin-4-ol to give 8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-6-(3-hydroxypyrrolidine-1-carbonyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one (80 mg, 53%) as a white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 514. NMR Spectrum (DMSOd6 at 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).

Example 5.03

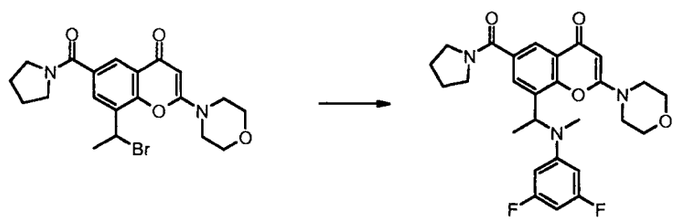
8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-6-((R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidine-1-carbonyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one



This compound was prepared using a procedure similar to the one described in Example 5.01. (R)-pyrrolidin-2-ylmethanol (0.035 mL, 0.35 mmol) was used in place of piperidin-4-ol to give 8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-6-((R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidine-1-carbonyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one (81 mg, 53%) as a white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 528. NMR Spectrum (DMSOd6 at 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).

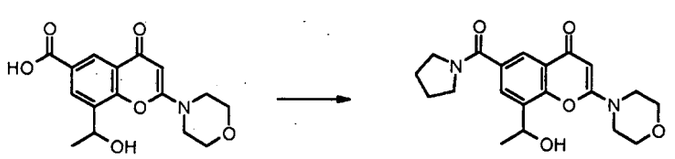
Example 6.0

8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino) ethyl)-2-morpholino-6-(pyrrolidine-1-carbonyl)-4H-chromen-4-one



3,5-difluoro-N-methylaniline (222 mg, 1.55 mmol), 8-(1-bromoethyl)-2-morpholino-6-(pyrrolidine-1-carbonyl)-4H-chromen-4-one hydrobromide (200 mg, 0.39 mmol) and potassium iodide (64.3 mg, 0.39 mmol) in CHCl3 (0.8 mL) and MeOH (0.2 mL) were stirred at 20°C for 25 hrs. The reaction mixture was concentrated to dryness, diluted with DCM (30 mL), washed with water, brine, dried over magnesium sulfate and concentrated to afford the crude product. Purification was done by flash chromatography on silica gel eluting with 2 to 4% MeOH in DCM. The solvent was evaporated to dryness to afford a foam which was dissolved in acetonitrile-water and concentrated under vacuum to give 8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino) ethyl)-2-morpholino-6-(pyrrolidine-1-carbonyl)-4H-chromen-4-one (115 mg, 60 %) as a white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 498. NMR Spectrum (DMSOd6): 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).

The 8-(1-bromoethyl)-2-morpholino-6-(pyrrolidine-1-carbonyl)-4H-chromen-4-one hydrobromide used as starting material was made as follows:-



2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-1,1,3,3-tetramethylisouronium tetrafluoroborate (3.34 g, 11.09 mmol) at 25°C was added portionwise to 8-(1-hydroxyethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylic acid (1.77 g, 5.54 mmol) and N-ethyl-N-isopropylpropan-2-

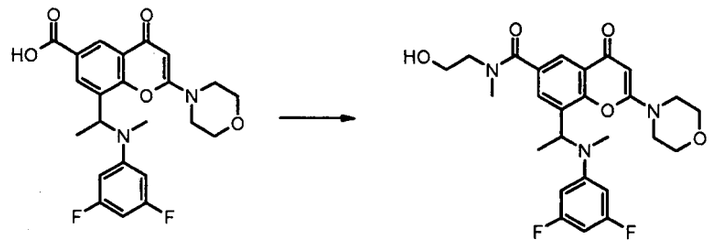
amine (2.028 mL, 11.64 mmol) suspended in DCM (15 mL) under nitrogen. The resulting mixture was stirred at 25°C for 5 hrs. Pyrrolidine (1.388 mL, 16.63 mmol) was then added to the mixture and the resulting mixture was stirred at 25°C overnight. The mixture was poured onto a silica gel column and purified by flash chromatography eluting with 2 to 7% methanolic ammonia (7 N) in DCM. The solvent was evaporated to dryness, the residue was triturated in ethylacetate (10 mL), collected by filtration and dried to afford 8-(1-hydroxyethyl)-2-morpholino-6-(pyrrolidine-1-carbonyl)-4H-chromen-4-one (1.66 g, 80%) as a beige solid. Mass Spectrum: M+H+ 373.



A solution of tribromophosphine (0.491 mL, 5.22 mmol) in 1,2-dichloroethane (4 mL) at 10°C, was added dropwise to 8-(1-hydroxyethyl)-2-morpholino-6-(pyrrolidine-1-carbonyl)-4H-chromen-4-one (1.62 g, 4.35 mmol) suspended in 1,2-dichloroethane (18 mL) under nitrogen. The resulting suspension was stirred at 50°C for 1 hour. The reaction mixture was allowed to cool to RT under stirring and diluted with diethyl ether (18 mL). The precipitate was collected by filtration, washed with diethyl ether and dried to a constant weight to afford 8-(1-bromoethyl)-2-morpholino-6-(pyrrolidine-1-carbonyl)-4H-chromen-4-one (2.45 g, 100 %) hydrobromide as a white solid, which was used without further purification. NMR Spectrum (DMSOd6): 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).

Example 7.0

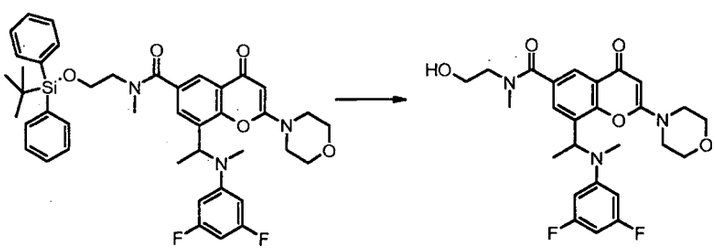
8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide



TBTU (108 mg, 0.34 mmol) was added in one portion to a stirred solution of 8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylic acid (125 mg, 0.28 mmol), N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (0.103 mL, 0.59 mmol) and 2-(methylamino)ethanol (0.027 mL, 0.34 mmol) in DMF (1 mL). The resulting solution was stirred at RT for 2 hrs. The reaction mixture was filtered and purified by preparative HPLC using a reverse-phase column (C-18, 5 microns silica, 19 mm diameter, 100 mm length, flow rate of 40 mL / minute) and decreasingly polar mixtures of water (containing 0.2% ammonium carbonate) and acetonitrile as eluent. The fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford 8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (90 mg, 64%) as a off-white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 502. NMR Spectrum (DMSOd6 at 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).

Example 7.0a

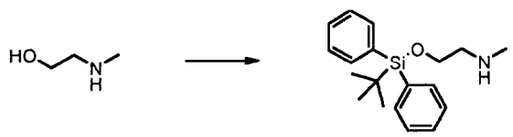
8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (enantiomer 1)



enantiomer 1 enantiomer 1

Tetrabutylammonium fluoride (0.568 mL, 0.57 mmol) was added to a stirred solution of N-(2-(tert-butyldiphenylsilyloxy)ethyl)-8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-N-methyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide enantiomer 1 (210 mg, 0.28 mmol) dissolved in THF (2 mL) at RT under nitrogen and the resulting solution stirred for 16 hrs. The mixture was evaporated to dryness, diluted with DCM and washed with water, brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 5 to 7% MeOH in DCM. The solvent was evaporated to dryness, the gum was triturated in ether/pentane, the solid was collected by filtration and dried to give 8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide enantiomer 1 (79 mg, 56%) as a white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 502. $[\alpha]^{D}_{20°}$: -9°in MeCN.

The N-(2-(tert-butyldiphenylsilyloxy)ethyl)-8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino) ethyl)-N-methyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide enantiomer 1 used as starting material was made as follows:-



To a solution of 2-(methylamino)ethanol (2.14 mL, 26.6 mmol) in DCM (60 mL) was added triethylamine (4.1 mL, 29.3 mmol),N,N-dimethylpyridin-4-amine (1.63 g, 13.3 mmol) and tert-butylchlorodiphenylsilane (7.6 mL, 29.3 mmol). The reaction was stirred overnight at 40°C. After cooling to RT, the reaction was quenched with water (20 mL) and ether (100 mL). The organic phase was washed with water, brine, dried over magnesium sulfate and concentrated to afford the crude product which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 0 to 10% MeOH in DCM. The solvent was evaporated to dryness to afford 2-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-N-methylethanamine (4.4 g, 53%) as a colorless oil. NMR Spectrum (DMSOd6): 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).

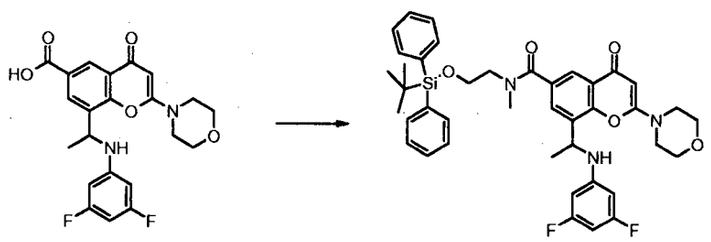
8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylic acid was prepared as described in Example 2.00 and the two enantiomers were separated by chiral preparative HPLC using the following conditions:

Instrument	Kronlab
Column	100mm Chiralpak IC 20μm
Eluent	DCM/IPA/HOAC/TEA 50/50/0.2/0.1
Oven Temperature	Ambient
Flow	350ml/min
Wavelength	254 nm, 280 nm
Sample Conc	4.5g/100ml in DCM/IPA 50/50
Injection volume	100 mL
Run Time	40 min

48.1 g of racemic compound was separated using the above conditions to give:

First eluting enantiomer 24 g (strength 76%) $[\alpha]^{D}_{20°}$: +115° in MeCN (enantiomer 1)

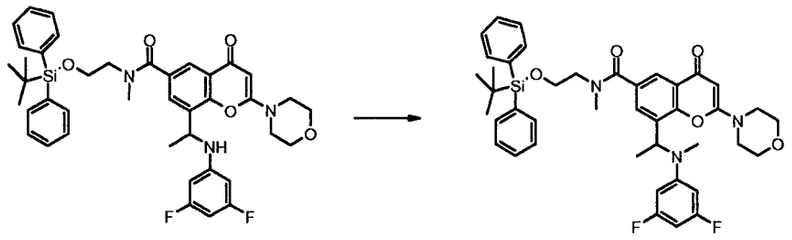
Second eluting enantiomer 24.1 g (strength 81%) $[\alpha]^{D}_{20°}$: -102° in MeCN (enantiomer 2)



enantiomer 1 enantiomer 1

1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (135 mg, 0.71 mmol) was added in one portion to 8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylic acid (200 mg, 0.35 mmol, enantiomer 1; $[\alpha]^{D}_{20°}$: +115°), 2-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-N-methylethanamine (221 mg, 0.71 mmol) and 2-hydroxy-pyridine N-oxide (78 mg, 0.71 mmol) dissolved in DCM (2 mL) under argon. The resulting solution was stirred at RT overnight. The solution was evaporated to dryness, water was added and product was extracted with DCM. The organic phase was washed with brine and dried over magnesium sulfate, the solvent was evaporated to afford N-(2-(tert-butyldiphenylsilyloxy)ethyl)-8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N-methyl-2-

morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (94%) as a white solid. Mass Spectrum: M+H$^+$ 726.

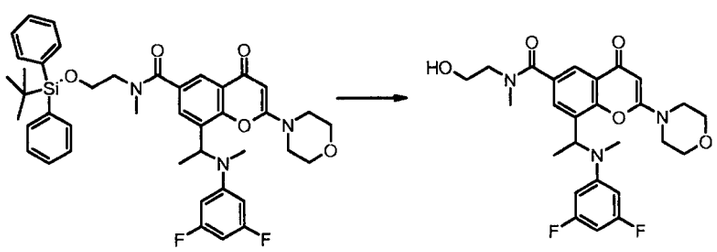


enantiomer 1 enantiomer 1

Lithium bis(trimethylsilyl)amide (0.539 mL, 0.54 mmol) was added to a stirred solution of N-(2-(tert-butyldiphenylsilyloxy)ethyl)-8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N-methyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (230 mg, 0.32 mmol) dissolved in dry THF (3 mL). The solution was stirred over a period of 10 minutes at -20°C under nitrogen. Dimethyl sulfate (0.051 mL, 0.54 mmol) was added to the mixture and the resulting suspension was left to rise to RT for 1h30 under nitrogen. A sat. aq. sol. of NH_4Cl was added and the reaction mixture was extracted with DCM. The combined organic phases were washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated. The crude product was diluted with DCM and purified by flash chromatography on silica gel eluting with 4% ethyl alcohol in DCM. The solvent was evaporated to dryness to afford N-(2-(tert-butyldiphenylsilyloxy)ethyl)-8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-N-methyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide enantiomer 1 (210 mg, 90%) as a white solid. Mass Spectrum: M+H$^+$ 740.

Example 7.0b

8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (enantiomer 2)

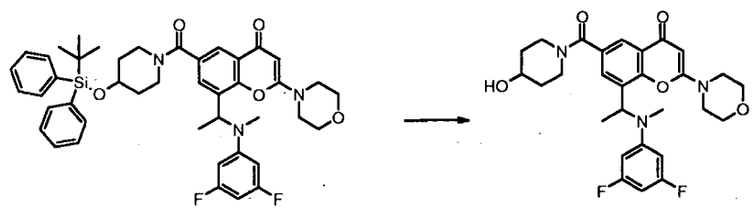


enantiomer 2 enantiomer 2

This compound was prepared using an analogous procedure to that described for Example 7.0a but instead using enantiomer 2 of 8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylic acid ($[\alpha]^{D}_{20°}$: -102°). Thus N-(2-(tert-butyldiphenylsilyloxy)ethyl)-8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-N-methyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide enantiomer 2 (1.8 g, 2.43 mmol) gave 8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide enantiomer 2 (0.985 g, 80 %) as a white solid $[\alpha]^{D}_{20°}$: +10°in MeCN. Mass Spectrum: $M+H^+$ 502. NMR Spectrum (DMSOd6): 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).

Example 7.01a

8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-6-(4-hydroxypiperidine-1-carbonyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one (enantiomer 2)



enantiomer 2 enantiomer 2

Tetrabutylammonium fluoride (1N in THF) (7.83 mL, 7.83 mmol) was added dropwise to a stirred solution of 6-(4-(tert-butyldiphenylsilyloxy)piperidine-1-carbonyl)-8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one (3g, 3.92 mmol, enantiomer 2 in Example 7.0a, $[\alpha]^{D}_{20°}$: -102°) dissolved in THF (20 mL) at RT under nitrogen and stirred for 2 hrs. The mixture was evaporated to dryness, diluted with DCM, washed with water. The organic phase was washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (80 g) eluting with 3 to 7% MeOH in DCM. The solvent was evaporated to dryness to give a foam which was triturated in ether (2-5 mL). The resulting white solid was collected by filtration and dried to give 8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-6-(4-hydroxypiperidine-1-carbonyl)-2-morpholino-

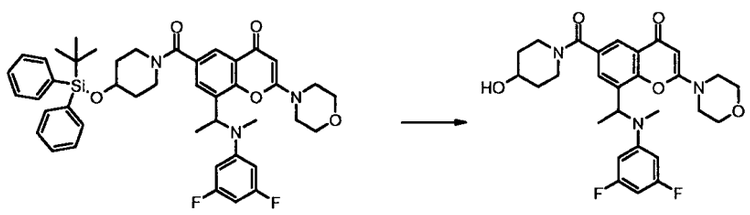
4H-chromen-4-one enantiomer 2 (1.7 g, 82%) as a white solid. Mass Spectrum: M+H$^+$ 528. $[\alpha]^D_{20°}$: +7° in MeCN.

The preparation of the racemic 8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-6-(4-hydroxypiperidine-1-carbonyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one is described in **Example 5.01**.

The 6-(4-(tert-butyldiphenylsilyloxy)piperidine-1-carbonyl)-8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one enantiomer 2 used as starting material was made using an analogous procedure to the one described for the synthesis of the starting material in Example 7.0a. Mass Spectrum: M+H$^+$ 766.

Example 7.01b

8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-6-(4-hydroxypiperidine-1-carbonyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one (enantiomer 1)

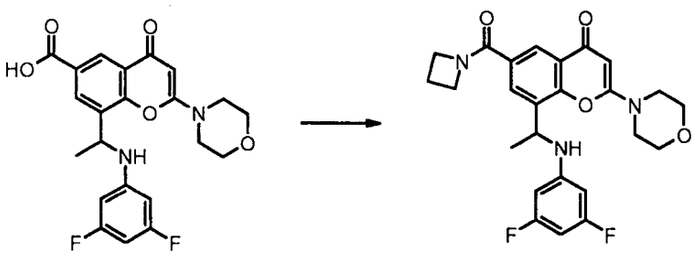


enantiomer 1 enantiomer 1

This compound was prepared using an analogous procedure to that described in Example 7.01a except that the chiral acid starting material was 8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylic acid enantiomer 1 ($[\alpha]^D_{20°}$: +115°) from Example 7.0a. There was thus obtained: 8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-6-(4-hydroxypiperidine-1-carbonyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one enantiomer 1 (45 mg, 69%) as a white solid. $[\alpha]^D_{20°}$: -3° in MeCN. Mass Spectrum: M+H$^+$ 528.

Example 7.02

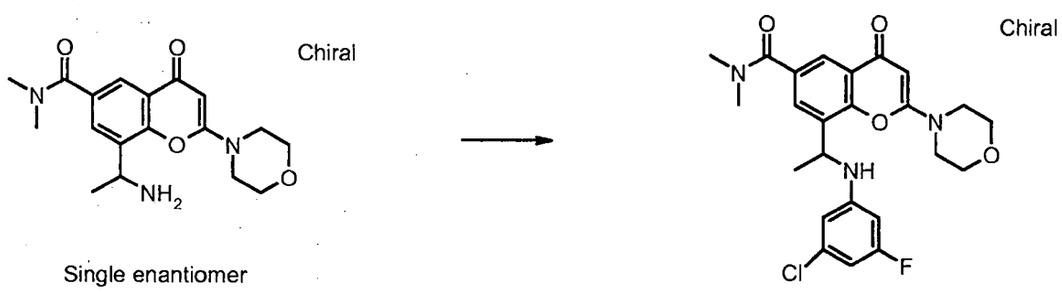
6-(azetidine-1-carbonyl)-8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one (enantiomer 2)



2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-1,1,3,3-tetramethylisouronium tetrafluoroborate (409 mg, 1.36 mmol) was added portionwise to a suspension of the enatiomer 2 of 8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylic acid ($[\alpha]^{D}_{20°}$: -102°, enantiomer 2, see Example 7.0a) (450 mg, 1.05 mmol) and N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (0.310 mL, 1.78 mmol) in DCM (5 mL) at RT under nitrogen. The resulting mixture was stirred at RT for 4 hrs. Azetidine (0.211 mL, 3.14 mmol) was then added to the mixture and stirring was maintained overnight. The mixture was diluted with DMF and concentrated to remove DCM. The reaction mixture was purified by preparative HPLC on a Waters X-Bridge system. The fractions were evaporated to dryness to afford a white solid 6-(azetidine-1-carbonyl)-8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-2-morpholino-4H-chromen-4-one (300 mg, 61%). Mass Spectrum: $M+H^+$ 470. $[\alpha]^{D}_{20°}$: -113° in MeCN. NMR Spectrum (DMSOd6): 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).

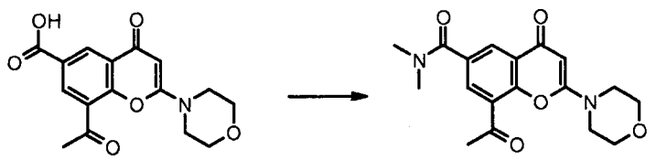
Example 8.0

8-(1-(3-chloro-5-fluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (single enantiomer)



To a mixture of 8-(1-aminoethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (350 mg, 1.01 mmol, single enantiomer, $[\alpha]^{D}_{20°}$: +35° in acetonitrile), cesium carbonate (1288 mg, 3.95 mmol), (9,9-dimethyl-9H-xanthene-4,5-diyl)bis(diphenylphosphine) (147 mg, 0.25 mmol) and 1-bromo-3-chloro-5-fluorobenzene (467 mg, 2.23 mmol) in degassed 1,4-dioxane (2ml), was added tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (70 mg, 0.08 mmol). The suspension was heated in a sealed container at 95°C for 16 hrs. The reaction mixture was filtered through a short pad of dicalite and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 0 to 8% isopropanol in DCM. The solvent was evaporated to dryness, the product triturated with diethyl ether - DCM (9:1), collected by filtration and dried to afford 8-(1-(3-chloro-5-fluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (320 mg; 67%) as a clear yellow solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 474. $[\alpha]^{D}_{20°}$: -138°. NMR Spectrum (DMSOd6): 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).

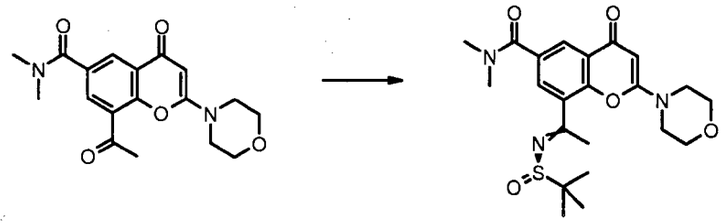
The 8-(1-aminoethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (single enantiomer, $[\alpha]^{D}_{20°}$: +35° in acetonitrile) used as starting material was made as follows:-



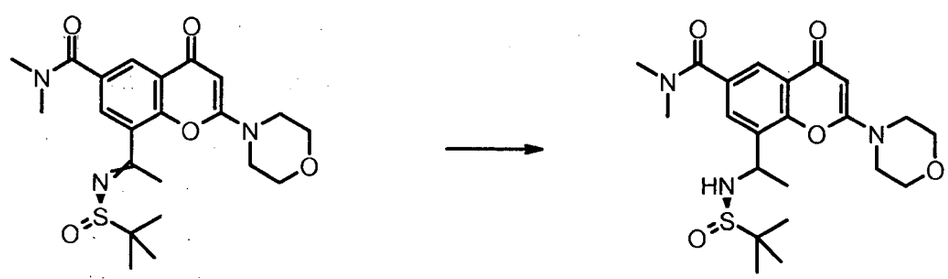
N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (9.4 mL, 53.9 mmol) was added to 8-acetyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylic acid (5.7g, 18 mmol) in DCM (100 mL). Five minutes later dimethylamine hydrochloride (2.9 g, 35.9 mmol) and 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethylisouronium tetrafluoroborate (6.92 g, 21.6 mmol) were added. The mixture was diluted with DCM, washed with NaHCO3, dried over magnesium sulfate and concentrated to afford the crude product which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 0 to 5% MeOH / DCM. The solvent

was evaporated to dryness to afford 8-acetyl-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (2.75 g, 46 %) as a yellow solid.

Mass Spectrum: $M+H^+$ 345.

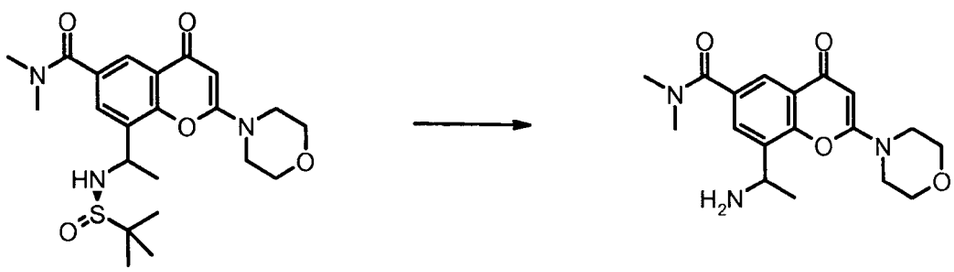


Tetraethoxytitanium (12.5 g, 46.5 mmol) was added to a stirred solution of 8-acetyl-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (4 g, 11.6 mmol) and (R)-2-methylpropane-2-sulfinamide (2.48 g, 20.4 mmol) in THF (100 mL) under nitrogen. The resulting mixture was stirred under reflux for 24 hrs. The reaction mixture was allowed to cool to RT, quenched with brine (100ml) and diluted with ethyl acetate. The precipitate was removed by filtration over celite and washed with ethyl acetate. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The organic phases were combined, washed with water (twice), brine, dried over magnesium sulfate and concentrated to dryness to afford 2 g of the desired product. More product (2.8g) was recovered from the aqueous phase by DCM extraction. The 2 batches were combined to give 8-(1-(tert-butylsulfinylimino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (4.5 g, 87 %) as an yellow foam, which was used in the next step without further purification. Mass Spectrum: $M+H^+$ 448.



The 8-(1-(tert-butylsulfinylimino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide was diluted in DCM (35 mL) and MeOH (35 mL), acetic acid (4.6 mL, 80.4 mmol) and sodium cyanotrihydroborate (1.9 g, 30.2 mmol) was added at -15°C. The resulting mixture was stirred at -15°C for 5 hrs then allowed to warm to 0°C. A sat. sol. of

Na2CO3 was added at 0°C until pH~ 8-9 and extracted with DCM (x2). The organic phase was washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (column SiO2, 15-40 µm-150 g Merck) eluting with 5 to 15% EtOH in DCM. The fractions containing impure product were concentrated down and repurified using the same system. The fractions containing pure 8-(1-((R)-1,1-dimethylethylsulfinamido)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide were combined and the solvent was evaporated to dryness to afford 2.48 g, (5.52 mmol, 54.9 %) as a white foam. The fractions containing a mixture of diastereoisomers were combined, concentrated and purified by preparative HPLC on a Waters X-Bridge system. The fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford a further crop of 8-(1-((R)-1,1-dimethylethylsulfinamido)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (0.25 g, 0.556 mmol, 5.53 %) as a white foam. These 2 batches (2.48 g) and (0.25 g) were combined to give 8-(1-((R)-1,1-dimethylethylsulfinamido)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (2.73 g, 60%, diastereomeric excess >95%). Mass Spectrum: $M+H^+$ 450.



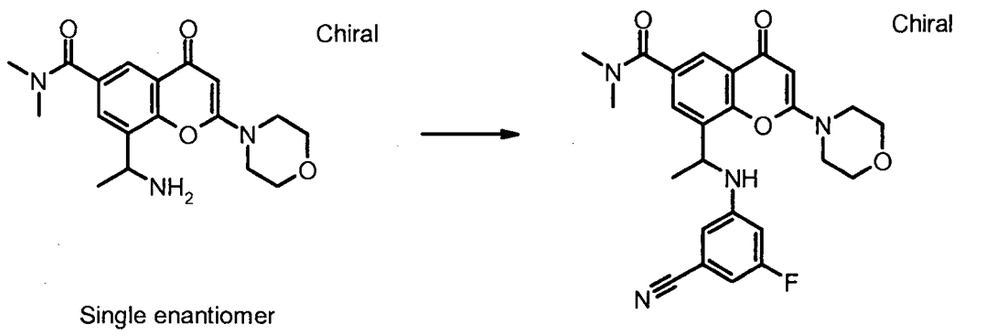
Single enantiomer

Single enantiomer

Hydrogen chloride in dioxane 4M (15 mL, 60.1 mmol) was added to 8-(1-((R)-1,1-dimethylethylsulfinamido)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (2.7 g, 6.0 mmol) dissolved in dioxane (40 mL). The resulting white suspension was stirred at RT for 1 hour, collected by filtration, washed with diethyl ether and dried. It was dissolved into a 5% methanolic ammonia (7 N) sol. in DCM (200 mL) and stirred for 5 minutes. The precipitate (NH4Cl) was removed by filtration and the filtrate was concentrated to dryness to afford 8-(1-aminoethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (single enantiomer, 1.85 g, 89%) as an off-white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 346. $[\alpha]^{D}_{20°}$: +35° in acetonitrile.

Example 8.01

8-(1-(3-cyano-5-fluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (single enantiomer)

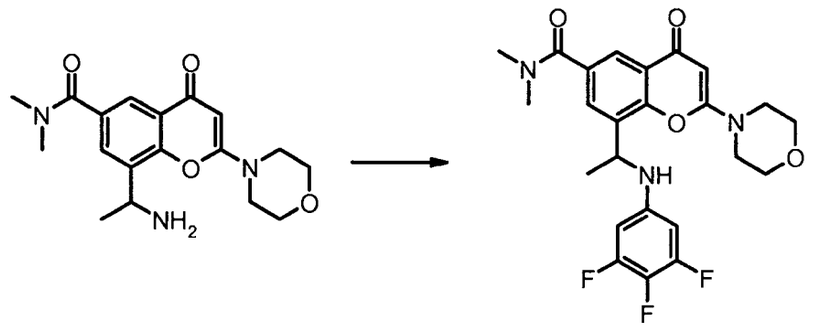


8-(1-aminoethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (300 mg, 0.87 mmol, $[\alpha]^{D}_{20°}$: +35° in acetonitrile) was reacted with 3-bromo-5-fluorobenzonitrile (382 mg, 1.91 mmol) using a procedure similar to the one described in Example 8.oo. Purification was done by flash chromatography on silica gel eluting with 0 to 5% MeOH in DCM followed by preparative HPLC on a Waters X-Bridge system. The fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford 8-(1-(3-cyano-5-fluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (330 mg, 82%) as a clear white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 465.

$[\alpha]^{D}_{20°}$: -128° in MeCN. NMR Spectrum (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).

Example 8.02

N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-(1-(3,4,5-trifluorophenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide (single enantiomer)

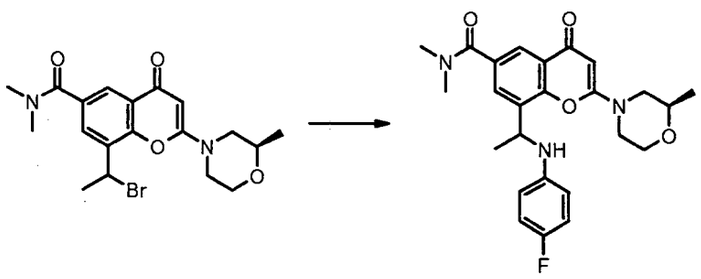


Single enantiomer Single enantiomer

8-(1-aminoethyl)-N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (232 mg, 0.67 mmol, $[\alpha]^{D}_{20°}$: +35° in acetonitrile), 3,4,5-trifluorophenylboronic acid (236 mg, 1.34 mmol), diacetoxycopper hydrate (148 mg, 0.74 mmol) and molecular sieves 4A (1 g) were weighed out in a flask. Dichloroethane (4 mL) then pyridine (0.109 mL, 1.34 mmol) were added and the resulting mixture was stirred at RT for 2 days under an oxygen atmosphere. The mixture was diluted with DCM, filtered through a pad of celite, the filtrate was washed with a 0.5N NaOH aq. sol. and the aqueous phase extracted with DCM. The combined organics were dried over magnesium sulphate and concentrated down. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 0 to 10% MeOH in ethyl acetate/DCM (1:1). The solvent was evaporated to dryness to afford N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-8-(1-(3,4,5-trifluorophenylamino)ethyl)-4H-chromene-6-carboxamide single enantiomer (100 mg, 31%) as a white foam. Mass Spectrum: $M+H^{+}$ 476. $[\alpha]^{D}_{20°}$: -108° in MeCN. NMR Spectrum (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).

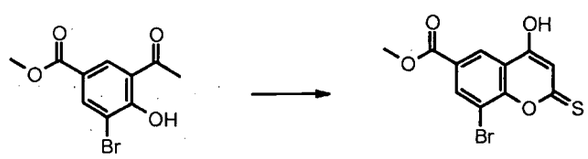
Example 9.0

8-(1-(4-fluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-((R)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide



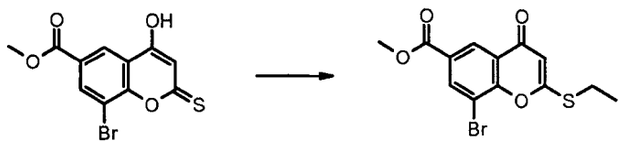
8-(1-bromoethyl)-N,N-dimethyl-2-((R)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide (150 mg, 0.30 mmol) and 4-fluoroaniline (0.113 mL, 1.19 mmol) in DMA (1mL) were stirred at RT for 4 hrs. The reaction mixture was filtered and purified by preparative HPLC using a reverse-phase column (C-18, 5 microns silica, 19 mm diameter, 100 mm length, flow rate of 40 mL / minute) and decreasingly polar mixtures of water (containing 0.2% ammonium carbonate) and acetonitrile as eluent. A further purification was done by flash chromatography on silica gel eluting with 0 to 10% MeOH in DCM. The solvent was evaporated to dryness to afford a oil which was triturated with pentane to give 8-(1-(4-fluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-((R)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (80 mg, 59%) as a white solid. NMR Spectrum (DMSOd6): 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).

The 8-(1-bromoethyl)-N,N-dimethyl-2-((R)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide used as starting material was made as follows:-

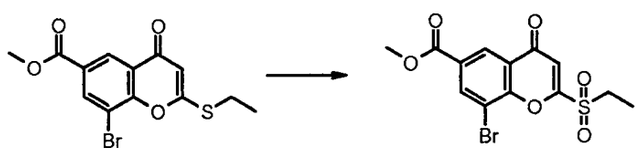


To a suspension of methyl 3-acetyl-5-bromo-4-hydroxybenzoate (75 g, 258 mmol) in THF (350 mL) at -50°C under nitrogen was added sodium bis(trimethylsilyl)amide (1M in THF) (904 mL, 903.58 mmol) over a 15 min period. The dark solution was allowed to warm to -5-0°C and stirred for 1h. Carbon disulfide (24.8 mL, 413 mmol) was added in one portion to the solution at -20°C. The mixture was allowed to warm to RT and stirred for 24hrs.

The reaction mixture was cooled to -50°C, quenched slowly with a 15% aq. sol. H2SO4 (750 mL) (need to trap the H2S formed). The reaction was extracted 3 times with ethyl acetate. The organic phase was washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated. This residue was triturated with DCM (500 mL), collected by filtration, washed with ether and dried under vacuum to give methyl 8-bromo-4-hydroxy-2-thioxo-2H-chromene-6-carboxylate (33.5 g, 41%) as an yellow solid. The filtrate was evaporated and the resulting dark gum was triturated with ethyl acetate (300 mL) to give a solid which was collected by filtration washed with ether and dried under vacuum to give a second batch of methyl 8-bromo-4-hydroxy-2-thioxo-2H-chromene-6-carboxylate (17.5 g, 22%) as a orange solid. Mass Spectrum: $[M-H]^-$ 314 for both batches.

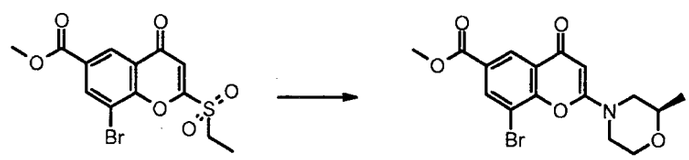


Iodoethane (2.04 mL, 25.54 mmol), was added to a stirred suspension of methyl 8-bromo-4-hydroxy-2-thioxo-2H-chromene-6-carboxylate (2.3 g, 7.30 mmol) and potassium carbonate (1.21 g, 8.76 mmol) in acetone (100 mL) under argon. The resulting mixture was stirred at 60°C for 2 hrs. The mixture was concentrated in vacuo, and the residue was partioned between water and DCM. The aqueous layer was extracted into DCM, and the organic extracts were combined, washed with brine, dried over magnesium sulfate and evaporated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 0 to 10% ethyl acetate in DCM. The solvent was evaporated to dryness to afford methyl 8-bromo-2-(ethylthio)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylate (1.8 g, 72%) as an orange solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 343.

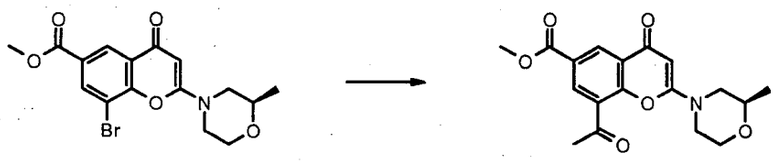


To a stirred solution of methyl 8-bromo-2-(ethylthio)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylate (1.8 g, 5.24 mmol) in DCM (40 mL) was added dropwise 3-chlorobenzoperoxoic acid (2.59 g, 10.49 mmol) while keeping the temperature around 20°C with a cold bath then left to stir at RT for 2hrs. The solution was cooled to -15°C, the solid was filtered off and

rinsed with cold DCM. The filtrate was then washed with a solution of sodium sulfothioate pentahydrate (0.651 g, 2.62 mmol) in 30mL H2O, and twice with a solution of NaHCO3. The organic was dried over magnesium sulfate and evaporated to afford methyl 8-bromo-2-(ethylsulfonyl)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylate (1.85 g, 94 %) as a red powder consisting approximately of a 70:30 sulfone/ sulfoxide mixture which was used as such for the next step.

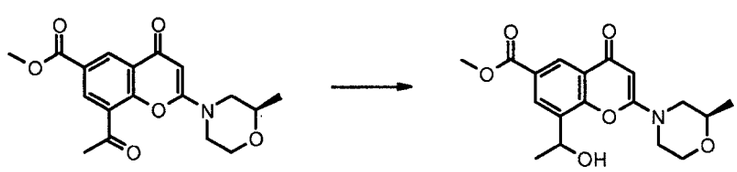


A mixture of (R)-2-methylmorpholine hydrochloride (0.436 g, 3.17 mmol) and N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (1.184 mL, 6.80 mmol) in DCM (5 mL) was added dropwise to a stirred solution of methyl 8-bromo-2-(ethylsulfonyl)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylate (0.85 g, 2.27 mmol) in DCM (10 mL) at 10°C under argon. The resulting solution was stirred at RT for 3 hrs. The reaction mixture was quenched with 1M HCl, the phases were separated, the organic phase was washed with brine dried over magnesium sulfate and concentrated to afford the crude product which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 0 to 10% MeOH in DCM. The solvent was evaporated to dryness to afford after a trituration with ether, methyl 8-bromo-2- ((R)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylate (0.760 g, 88 %) as a pale yellow foam. Mass Spectrum: $M+H^+$ 382. The reaction was repeated on a similar scale before proceeding to the next step.

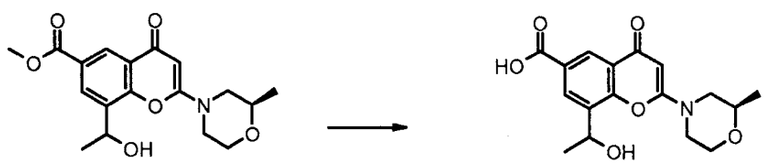


Methyl 8-bromo-2-((R)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylate (1.45 g, 3.79 mmol), bis(triphenylphosphine) palladium(II) chloride (0.107 g, 0.15 mmol) and tributyl(1-ethoxyvinyl)stannane (1.346 mL, 3.98 mmol) in 1,4-dioxane (20 mL) were degased, purged with argon and heated to 90°C for 4 hrs. After cooling to RT, HCl 2N (1.9 mL, 3.79 mmol) was added and the mixture was left to stir for 1h. The reaction mixture was concentrated, suspended in water, neutralised with NaHCO3 and extracted

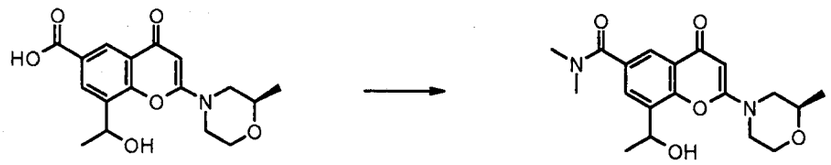
with DCM. The combined organic phases were washed with water, brine, dried over magnesium sulfate and concentrated. The crude product was triturated with n-heptane, filtered and retriturated with ether, filtered and dried to give methyl 8-acetyl-2-((R)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylate (1.15 g, 88 %) as a grey solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 346.



To a solution of methyl 8-acetyl-2-((R)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylate (1.15 g, 3.33 mmol) in MeOH (20 mL)/DCM (10 mL) was added sodium tetrahydroborate (0.139 g, 3.66 mmol) at -10°C. The reaction mixture was quenched with water (50 mL) 15 min later. The volatiles were removed and the aqueous layer was extracted twice with DCM. Combined organics phases were washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue was triturated with MTBE/DCM (9/1) and collected by filtration to give methyl 8-(1-hydroxyethyl)-2-((R)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylate (1.0 g, 86%) as a grey solid, which was used in the next step without further purification. Mass Spectrum: $M+H^+$ 348.



NaOH (3.56 mL, 7.11 mmol) was added to a stirred suspension of methyl 8-(1-hydroxyethyl)-2-((R)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylate (988 mg, 2.84 mmol) in MeOH (10 mL)/ water (10 mL). The resulting mixture was stirred at RT for 1 hour then acidified to pH 2-3 with a 2N aq. HCl (7.68 mL, 7.68 mmol). The resulting precipitate was collected by filtration, washed with diethyl ether and dried to afford 8-(1-hydroxyethyl)-2-((R)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylic acid (900 mg, 95 %) as a grey solid, which was used without further purification. Mass Spectrum: $M+H^+$ 334.



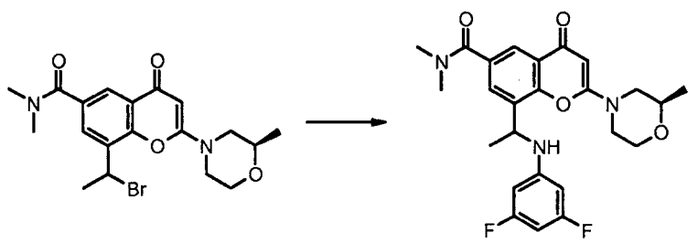
2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-1,1,3,3-tetramethylisouronium tetrafluoroborate (2.38 g, 3.96 mmol) was added portionwise to 8-(1-hydroxyethyl)-2-((R)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylic acid (0.88 g, 2.64 mmol) and N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (1.380 mL, 7.92 mmol) suspended in DCM (15 mL) at 10°C under nitrogen. The resulting mixture was stirred at RT for 2 hrs. Dimethylamine (3.96 mL, 7.92 mmol) was then added at 10°C and the resulting mixture was stirred at RT overnight. The mixture was poured onto a silica gel column and purified by flash chromatography eluting with 0 to 10% methanolic ammonia (7 N) in DCM. The solvent was evaporated to dryness to afford a foam which crystallised from ethyl acetate, the solid was collected by filtration and dried to a constant weight in a vacuum oven to afford 8-(1-hydroxyethyl)-N,N-dimethyl-2-((R)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (0.800 g, 84%) as a white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 361.



A solution of tribromophosphine (0.215 mL, 2.29 mmol) in 1,2-dichloroethane (1 mL) at 10°C was added dropwise to 8-(1-hydroxyethyl)-N,N-dimethyl-2-((R)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (750 mg, 2.08 mmol) suspended in 1,2-dichloroethane (9 mL) under nitrogen. The resulting suspension was stirred at 50°C for 1 hour. The reaction mixture was allowed to cool to RT under stirring and diluted with diethyl ether (40 mL). The precipitate was collected by filtration, washed with diethyl ether and dried to a constant weight to afford 8-(1-bromoethyl)-N,N-dimethyl-2-((R)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide (1.3 g, 124 %) as a white solid, which was used without further purification. Mass Spectrum: $M+H^+$ 424.

Example 9.01

8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-((R)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide



8-(1-bromoethyl)-N,N-dimethyl-2-((R)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide hydrobromide (1 g, 1.98 mmol) and 3,5-difluoroaniline (1.024 g, 7.93 mmol) in DMA (5 mL) were reacted as described in **Example 9.0** to give 8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-((R)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (0.550 g, 57%). Mass Spectrum: $M+H^+$ 472. NMR Spectrum (DMSOd6): 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).

The above mixture of diastereoisomers (495 mg) was purified by chiral preparative HPLC using the following conditions:

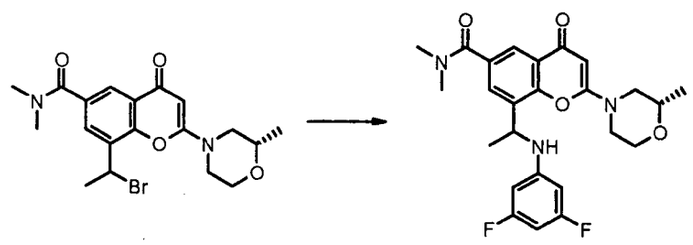
Column	CelluCoat 250 x 50 10μm
Eluent	Heptane/IPA/TEA 50/50/0.1
Oven Temperature	Ambient
Flow	120 mL/min
Wavelength	270 nm
Sample Conc	50 mg/ml EtOH/DCM 1:1
Injection amount	495 mg

First eluting diastereoisomer 234 mg (**Example 9.01a**) $[\alpha]^{D}_{20°}$: +136° in MeCN.

Second eluting diastereoisomer 240 mg (**Example 9.01b**) $[\alpha]^{D}_{20°}$: -99°in MeCN.

Example 9.02

8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-((S)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide



A solution of 8-(1-bromoethyl)-N,N-dimethyl-2-((S)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (670 mg, 1.42 mmol) and 3,5-difluoroaniline (736 mg, 5.70 mmol) in DMA (4 mL) were stirred at 50°C for 4 hrs then at rt over the weekend. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with a sat. aq. sol. of sodium hydrogenocarbonate , water brine, dried over magnesium sulfate and concentrated to afford the crude product, which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 0 to 10% MeOH in DCM. The solvent was evaporated to dryness and the obtained foam was triturated with diethyl ether to give a white solid which was collected by filtration and dried under vacuum to give 8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-((S)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (400 mg, 60%). Mass Spectrum: $M+H^+$ 472. NMR Spectrum (CDCl3): 1.25 (d, 3H), 1.61 (d partially hidden by H2O, 3H), 2.83 (ddd, 1H), 2.90 (bs, 3H), 3.08 (bs, 3H), 3.18 (dddd, 1H), 3.63-3.82 (m, 4H), 4.02 (ddd, 1H), 4.37 (bs, 1H), 4.88-4.97 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.97 (d, 2H), 6.13 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.12 (d, 1H).

The above mixture of diastereoisomers (370 mg) was purified by chiral preparative HPLC using the following conditions:

Column	Chiralpak IC 20 x 250mm, 10µm
Eluent	DCM/IPA 6:4
Oven Temperature	Ambient
Flow	20 mL/min
Wavelength	280 nm

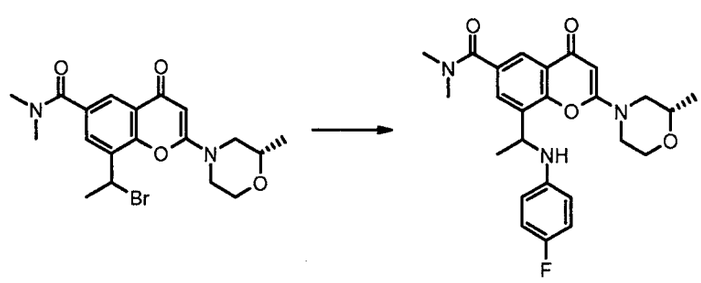
Sample Conc	110 mg/mL in DCM/MeOH 6:4
Injection	55 mg

First eluting diastereomer 122 mg (**Example 9.02a**) $[\alpha]^{D}_{20°}$: +111° in MeCN

Second eluting diastereomer 105 mg (**Example 9.02b**) $[\alpha]^{D}_{20°}$: -163° in MeCN

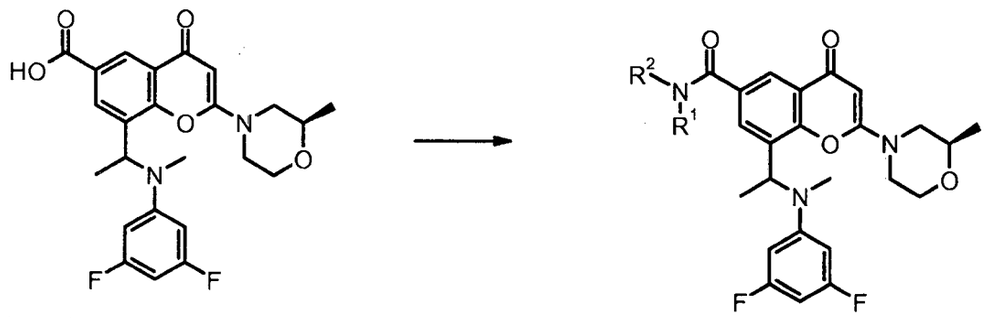
Example 9.03

8-(1-(4-fluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-((S)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide



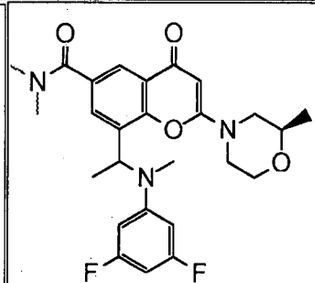
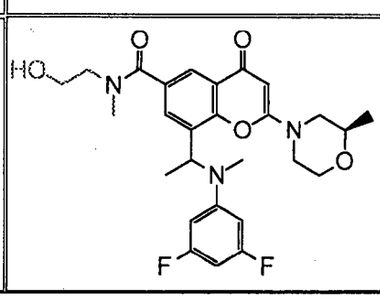
8-(1-bromoethyl)-N,N-dimethyl-2-((S)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (110 mg, 0.20 mmol) and 4-fluoroaniline in DMA (1 mL) were stirred at 50°C for 5 hrs. The reaction mixture was purified by preparative HPLC on a Waters X-Bridge system. The fractions containing the desired compound were concentrated. The obtained gum was triturated in diethyl ether and petroleum ether, the resulting solid was collected by filtration and dried to afford 8-(1-(4-fluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-((S)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (45 mg, 51%) as a white solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 545. NMR Spectrum (CDCl3): 1.25 (d, 1.5H), 1.26 (d, 1.5H), 1.61 (d, 3H), 2.77-2.88 (m, 1H), 2.83 (bs, 3H), 3.06 (bs, 3H), 3.13-3.22 (m, 1H), 3.64-3.82 (m, 4H), 3.97 (bs, 1H), 3.98-4.06 (m, 1H), 4.91 (q, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.37-6.43 (m, 2H), 6.82 (t, 2H), 7.73 (d, 1H), 8.11 (d, 1H).

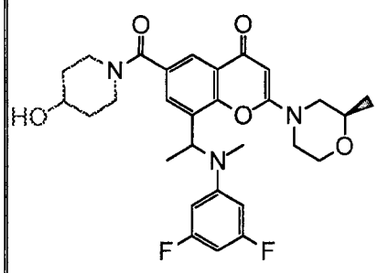
Example 10.0



For preparation of the compounds of Examples 10.01 to 10.03 (shown in Table III), TBTU (96 mg, 0.30 mmol) was added in one portion to a stirred solution of the desired amine reagent (-, 0.30 mmol), 8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-2-((R)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylic acid (125 mg, 0.27 mmol) and 4-methylmorpholine (0.066 mL, 0.60 mmol) in DMF (1 mL). The resulting solution was stirred at RT overnight. The reaction mixture was filtered and purified by preparative HPLC on a Waters X-Bridge system. The fractions containing the desired compound were evaporated to dryness.

Table III

Ex.	Amine reageant	Structure	Product	Prod. Mass	Yield	MH^+
10.01	dimethyl amine		8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-((R)-2-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide	83 mg	63%	486
10.02	2-(methylamino)ethanol		8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-2-((R)-2-methylmorpholino)-4-	79 mg	56%	516

			oxo-4H-chromene-6-carboxamide			
10.03	piperidin-4-ol		8-(1-((3,5-difluorophenyl)(methyl)amino)ethyl)-6-(4-hydroxypiperidine-1-carbonyl)-2-((R)-2-methylmorpholino)-4H-chromen-4-one	85 mg	58%	542

Notes Further characterising data for the products is given below.

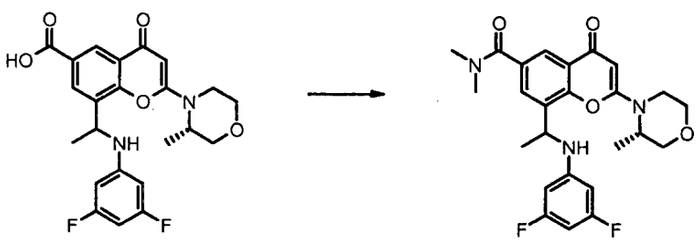
Example 10.01: DMSOd6 at 323 °K: 1.01 (d, 1.5H), 1.02 (d, 1.5H), 1.57 (d, 3H), 2.63 (s, 1.5H), 2.67 (s, 1.5H), 2.65-2.71 (m, 0.5H), 2.74-2.83 (m, 0.5H), 2.98 (bs, 6H), 3.31-3.55 (m, 2H), 3.61-3.81 (m, 4H), 5.56 (s, 1H), 5.59 (q, 1H), 6.37 (t, 1H), 6.57 (d, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.92 (s, 1H).

Example 10.02: DMSOd6 at 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).

Example 10.03: DMSOd6 at 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 partially hidden by DMSOd6, 0.5H), 2.64 (s, 1.5H), 2.66-2.71 (m, 0.5H), 2.67 (s, 1.5H), 2.76-2.84 (m, 0.5H), 2.95-3.03 (m, 0.5H), 3.21 (bs partially hidden by 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).

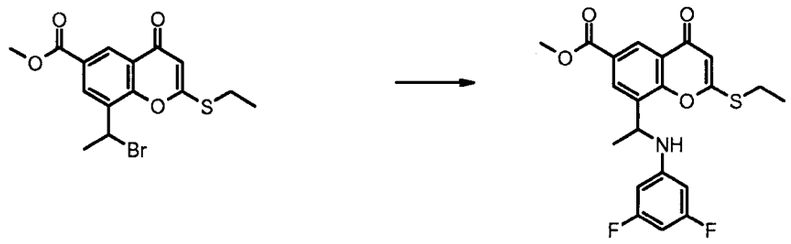
Example 11

8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-((S)-3-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide

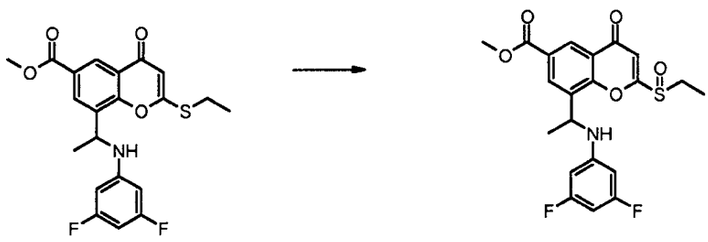


2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethylisouronium tetrafluoroborate (55.6 mg, 0.17 mmol), was added in one portion to a stirred solution of 8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-2-((S)-3-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylic acid (70 mg, 0.16 mmol), dimethylamine (0.095 mL, 0.19 mmol) and 4-methylmorpholine (0.038 mL, 0.35 mmol) in DMF (1 mL). The resulting solution was stirred at RT for 1 hour. The reaction mixture was purified by preparative HPLC using a reverse-phase column (C-18, 5 microns silica, 19 mm diameter, 100 mm length, flow rate of 40 mL / minute) and decreasingly polar mixtures of water (containing 0.2% ammonium carbonate) and acetonitrile as eluent. The fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford a residue which was triturated with Et2O, filtered and dried to give 8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-N,N-dimethyl-2-((S)-3-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxamide (45 mg, 61 %) as a pale orange solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 471. NMR Spectrum (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).

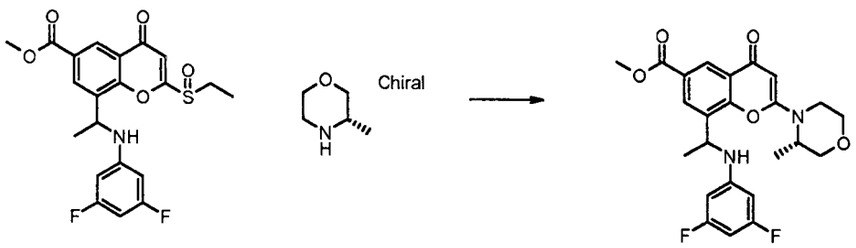
The 8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-2-((S)-3-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylic acid used as starting material was made as follows:-



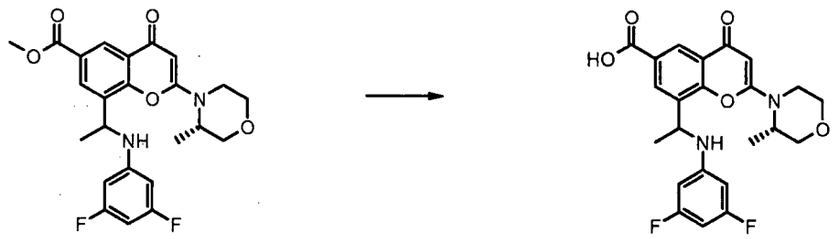
Methyl 8-bromo-2-(ethylthio)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylate (850 mg, 2.29 mmol, prepared as described in Example 9) and 3,5-difluoroaniline (621 mg, 4.81 mmol) in DMA (10 mL) were stirred at 50°C overnight. The reaction mixture was diluted with water/ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO4 and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 0 to 25% ethyl acetate in dichloromethane. The solvent was evaporated to dryness to afford methyl 8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-2-(ethylthio)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylate (550 mg, 57 %) as a off-white solid. Mass Spectrum: M+H$^+$ 420.



3-chlorobenzoperoxoic acid (326 mg, 1.13 mmol) was added in one portion to a stirred suspension of methyl 8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-2-(ethylthio)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylate (475 mg, 1.13 mmol) in DCM (5 mL) cooled with an water/ice bath. The resulting mixture was stirred at RT for 1 h. The suspension was cooled to -15°C and filtered, the solid was washed with cold DCM (5 mL). The filtrate was then washed with an aq. sol. of sodium thiosulfate pentahydrate in water (10 mL), and with a mixture of a sat. sol. of NaHCO3 and water (1:1, 15 mL). The organic layer was decanted, dried over MgSO4 and evaporated to afford the crude product methyl 8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-2-(ethylsulfinyl)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylate (500 mg, 100 %) as a reddish foam. Mass Spectrum: M+H$^+$ 436.



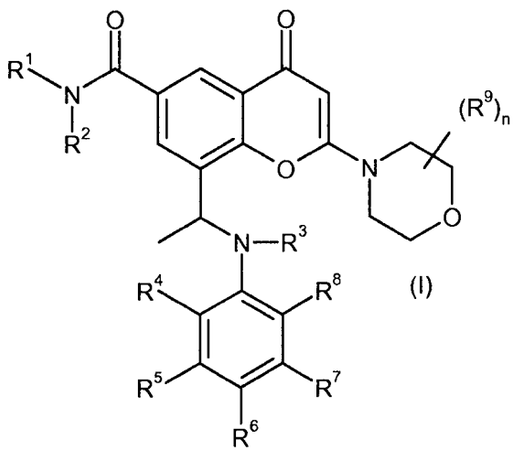
(S)-3-methylmorpholine (87 mg, 0.86 mmol) was added to a stirred solution of methyl 8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-2-(ethylsulfinyl)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylate (250 mg, 0.57 mmol) and N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (0.150 mL, 0.86 mmol) in acetonitrile (3 mL) at RT. The resulting brown mixture was stirred at 75°C for 7 hours. The reaction mixture was concentrated, diluted with DCM, washed with a 1M hydrochloric acid 1M, brine dried over magnesium sulfate and concentrated to afford the crude product which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 0 to 5% MeOH in DCM. The solvent was evaporated to dryness to afford methyl 8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-2-((S)-3-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylate (90 mg, 34 %) as a yellow foam. Spectrum: $[M-H]^-$ 457.



2N NaOH (0.206 mL, 0.41 mmol) was added to a stirred suspension of methyl 8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-2-((S)-3-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylate (90 mg, 0.20 mmol) in MeOH (1 mL)/THF (1 mL) and cooled with an ice-water bath. The resulting suspension was stirred at RT for 2 hours. The reaction was incomplete thus the temperature was increased to 35°C and stirred for an additional hour. The reaction mixture was cooled with an ice bath, the pH was ajusted to 2-3 with hydrochloric acid 1M and the volatils were evaporated. The resulting precipitate was collected by filtration, dried, triturated with diethyl ether, collected by filtration and dried again under vacuum to give 8-(1-(3,5-difluorophenylamino)ethyl)-2-((S)-3-methylmorpholino)-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylic acid (75 mg, 86 %). Mass Spectrum: $M+H^+$ 445.

CLAIMS

1. A compound of the Formula I:



(I)

I

in which:

R^1 is H or (1-4C)alkyl optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from halogeno, hydroxy or (1-3C)alkoxy;

R^2 is (1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxy, either of which can be optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from halogeno, hydroxy, (2-3C)alkenyl, (2-3C)alkynyl, (1-3C)alkoxy, cyano, (1-3C)alkylamino or di-[(1-3C)alkyl]amino; or

R^1 and R^2 together form a 3 to 8 membered nitrogen containing heterocyclyl ring system, which optionally contains 1 or 2 further heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulphur, wherein a ring sulphur atom is optionally oxidised to form the S-oxide(s), said ring being optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from halogeno, hydroxy, (1-3C)alkyl, (2-3C)alkenyl, (2-3C)alkynyl, (1-3C)alkoxy, oxo, hydroxy-(1-3C)alkyl, halogeno-(1-3C)alkyl and (1-3C)alkoxy-(1-3C)alkyl;

R^3 is H or (1-3C)alkyl;

R^4 and R^5 are independently selected from H, halogeno, (1-3C)alkyl, (2-3C)alkenyl, (2-3C)alkynyl, (1-3C)alkoxy and cyano; or

R^4 and R^5 together form a phenyl ring or a 5 or 6 membered heterocyclyl ring or a 5 or 6 membered heteroaryl ring, wherein the heterocyclyl or heteroaryl ring contains 1, 2 or 3 heteroatoms selected from oxygen and nitrogen, said phenyl, heterocyclyl or heteroaryl

ring being optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from halogeno, (1-3C)alkyl, (2-3C)alkenyl, (2-3C)alkynyl, (1-3C)alkoxy and cyano;
R^6, R^7 and R^8 are independently selected from H, halogeno, (1-3C)alkyl, (2-3C)alkenyl, (2-3C)alkynyl, (1-3C)alkoxy and cyano;
n is 0, 1, 2, 3 or 4;
each R^9 group is (1-3C)alkyl; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

2. A compound of the Formula I according to claim 1, wherein:
R^1 is H or (1-4C)alkyl;
R^2 is (1-4C)alkyl optionally substituted by halogeno, hydroxy, (1-3C)alkoxy, cyano, (1-3C)alkylamino or di-[(1-3C)alkyl]amino; or
R^1 and R^2 together form a 4 to 7 membered nitrogen containing heterocyclyl ring system, which optionally contains 1 further heteroatom selected from oxygen, nitrogen and sulphur, wherein a ring sulphur atom is optionally oxidised to form the S-oxide(s), said ring being optionally substituted by halogeno, hydroxy, (1-3C)alkyl, (1-3C)alkoxy or hydroxy-(1-3C)alkyl; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

3. A compound of the Formula I according to claim 1 or 2, wherein R^3 is H or methyl; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

4. A compound of the Formula I according to any one of claims 1 to 3, wherein R^4 and R^5 are independently selected from H, halogeno, (1-3C)alkyl, (2-3C)alkenyl, (2-3C)alkynyl, (1-3C)alkoxy and cyano; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

5. A compound of the Formula I according to any one of claims 1 to 4, wherein R^6, R^7 and R^8 are independently selected from H, halogeno, (1-3C)alkyl, (2-3C)alkenyl, (2-3C)alkynyl, (1-3C)alkoxy and cyano; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

6. A compound of the Formula I according to any one of claims 1 to 5, wherein n is 1 and R^9 is methyl; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

7. A compound of the Formula I according to claim 1, wherein:

R^1 is H or (1-4C)alkyl;

R^2 is (1-4C)alkyl optionally substituted by halogeno, hydroxy, (1-3C)alkoxy, cyano, (1-3C)alkylamino or di-[(1-3C)alkyl]amino; or

R^1 and R^2 together form a 4 to 7 membered nitrogen containing heterocyclyl ring system, which optionally contains 1 further heteroatom selected from oxygen, nitrogen and sulphur, wherein a ring sulphur atom is optionally oxidised to form the S-oxide(s), said ring being optionally substituted by halogeno, hydroxy, (1-3C)alkyl, (1-3C)alkoxy or hydroxy-(1-3C)alkyl;

R^3 is H or methyl;

R^4 and R^5 are independently selected from H, halogeno, (1-3C)alkyl, (2-3C)alkenyl, (2-3C)alkynyl, (1-3C)alkoxy and cyano;

R^6, R^7 and R^8 are independently selected from H, halogeno, (1-3C)alkyl, (2-3C)alkenyl, (2-3C)alkynyl, (1-3C)alkoxy and cyano;

n is 0; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

8. A compound of the Formula I according to claim 1 wherein:

R^1 is H, methyl or ethyl;

R^2 is (1-4C)alkyl optionally substituted by halogeno, hydroxy, (1-3C)alkoxy, cyano, (1-3C)alkylamino or di-[(1-3C)alkyl]amino; or

R^1 and R^2 together form a nitrogen containing heterocyclyl ring system, selected from azepanyl, oxazepanyl, azetidinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperidinyl and piperazinyl, said ring being optionally substituted by halogeno, hydroxy, (1-3C)alkyl, (1-3C)alkoxy or hydroxy-(1-3C)alkyl;

R^3 is H;

R^4 and R^5 are independently selected from H, fluoro or chloro;

R^6, R^7 and R^8 are independently selected from H or halogeno;

n is 0; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

9. A compound of the Formula I according to claim 1 wherein:

R^1 is H, methyl or ethyl;

R^2 is methyl, ethyl, cyclopropylmethyl, 2-fluoroethyl, 2-hydroxyethyl, 2-methoxyethyl, 3-methoxypropyl or 2-(dimethylamino)ethyl; or

R^1 and R^2 together form an optionally substituted nitrogen containing heterocyclyl ring system, selected from azepan-1-yl, 1,4-oxazepan-4-yl, azetidin-1-yl, 3-fluoroazetidin-1-yl, 3-hydroxyazetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, (2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl, (2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperidin-1-yl, 4-hydroxypiperidin-1-yl, 4-methoxypiperidin-1-yl, piperazin-1-yl or 4-methylpiperazin-1-yl;
R^3 is H or methyl;
R^4 and R^5 are independently selected from H, fluoro or chloro;
R^6, R^7 and R^8 are independently selected from H, fluoro or chloro;
n is 0; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

10. A compound of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, according to any one of claims 1 to 9, wherein the compound is a single enantiomer being in an enantiomeric excess (%ee) of ≥ 95.

11. A pharmaceutical composition, which comprises a compound of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, according to any one of claims 1 to 10 in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.

12. A compound of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, according to any one of claims 1 to 10 for use in therapy.

13. Use of a compound of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, according to any one of claims 1 to 10 in the manufacture of a medicament for use in the treatment or prevention of tumours which are sensitive to inhibition of PI 3-kinase enzymes.

14. A chromenone derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1 to 10, for use in the prevention or treatment of tumours which are sensitive to inhibition of PI 3-kinase enzymes.

15. A method for the treatment or prevention of a warm-blooded animal having tumours which are sensitive to inhibition of PI 3-kinase enzymes, which comprises administering to

said animal an effective amount of a compound of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, according to any one of claims 1 to 10.

Figure A: X-Ray Powder Diffraction Pattern of Form A of Example 3.06b

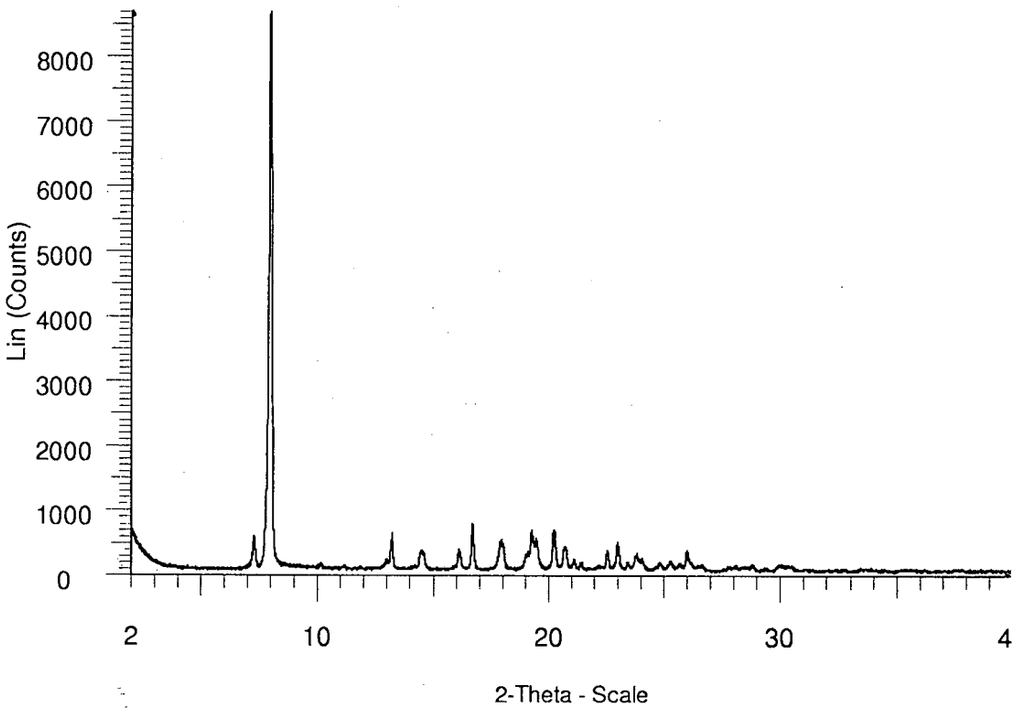
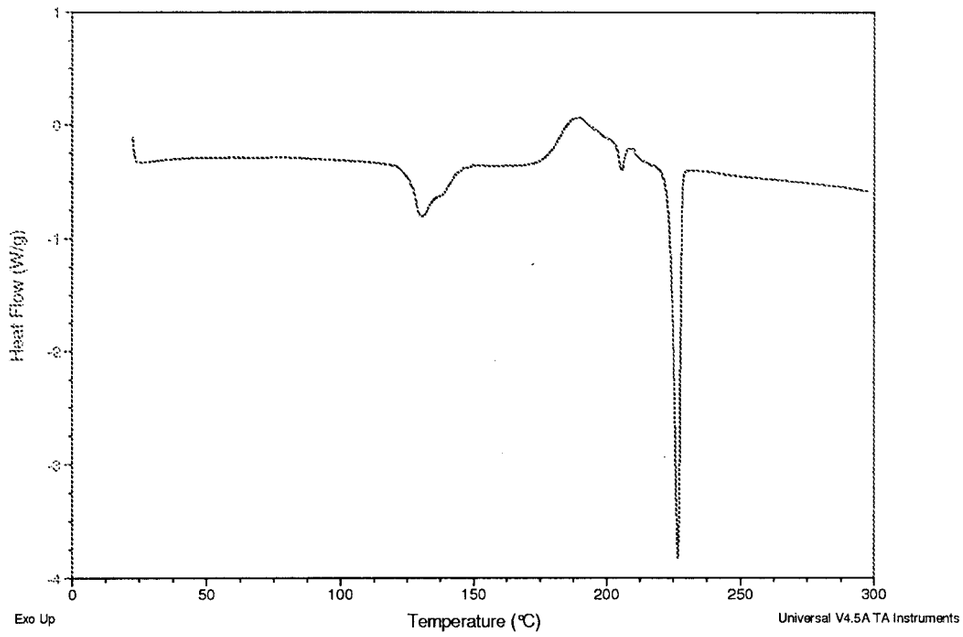


Figure B: DSC Thermogram of Form A of Example 3.06b



5

Figure C: X-Ray Powder Diffraction Pattern of Form B of Example 3.06b

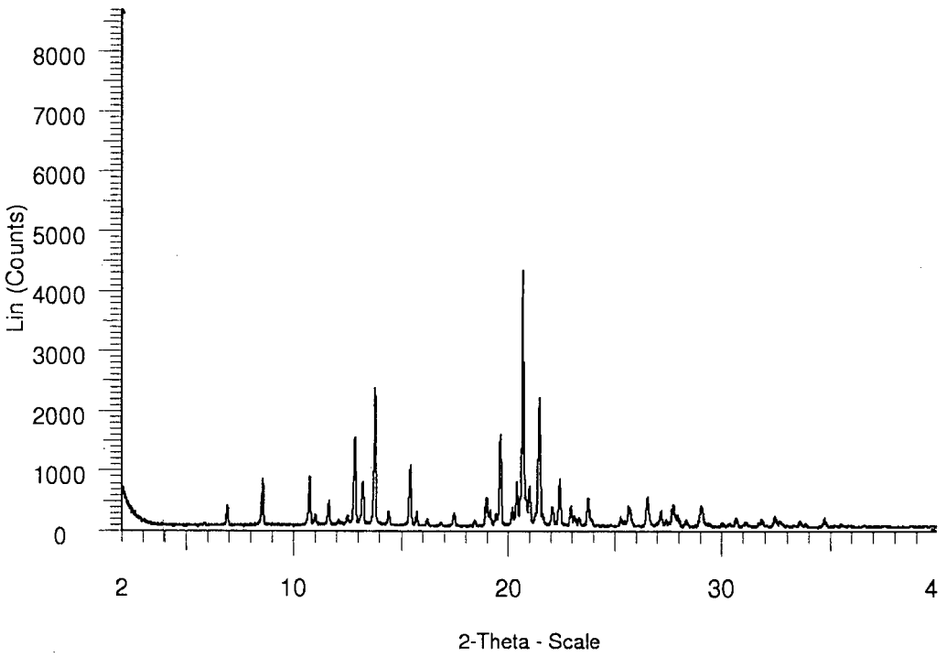
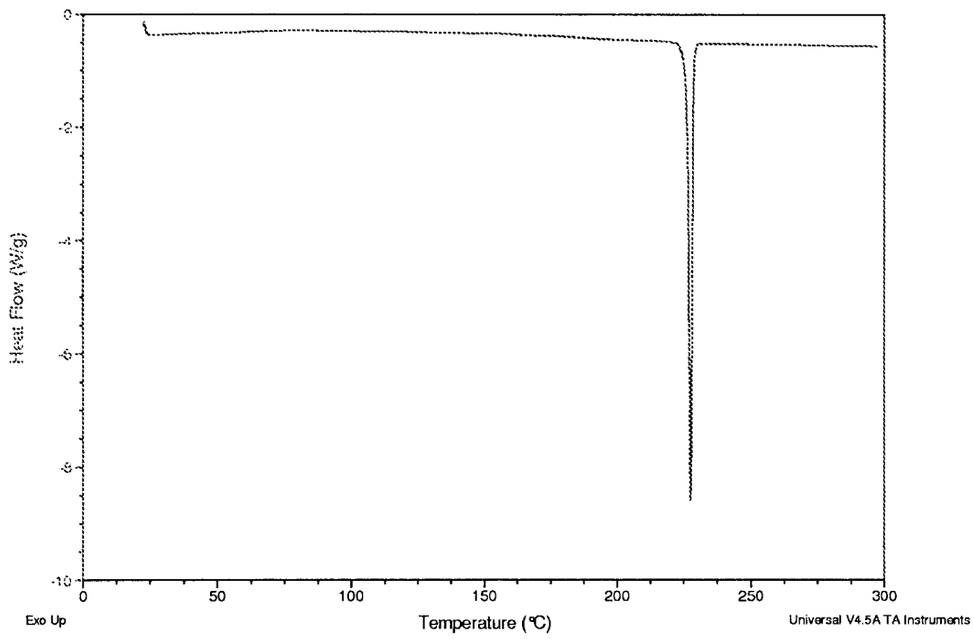


Figure D: DSC Thermogram of Form B of Example 3.06b



5

Figure E: X-Ray Powder Diffraction Pattern of Form A of Example 3.13b

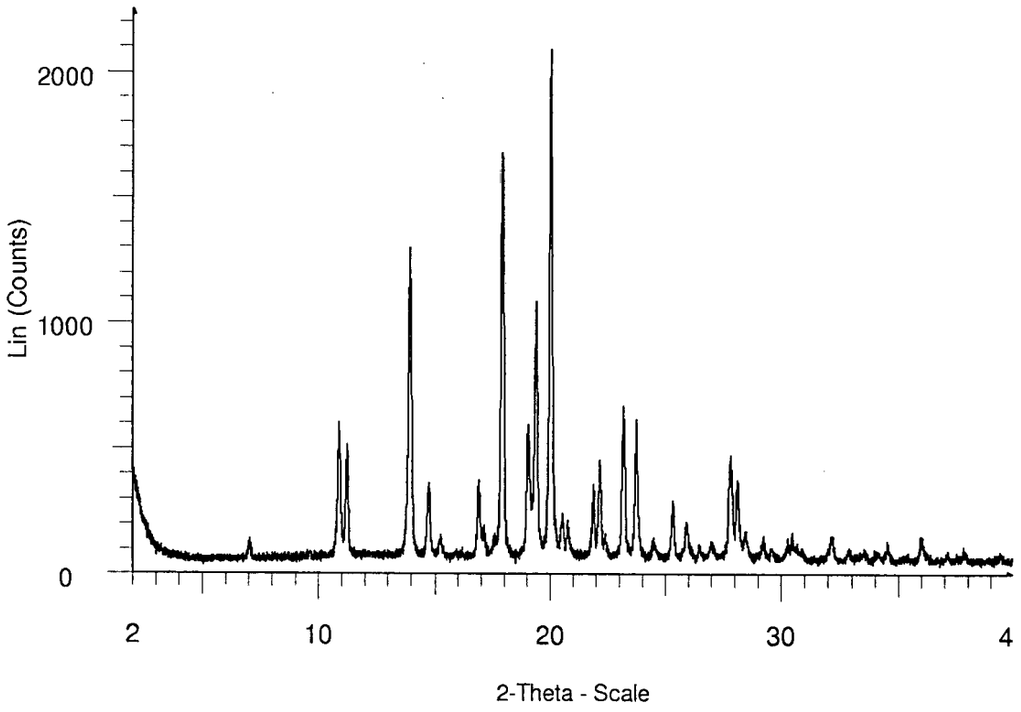


Figure F: DSC Thermogram of Form A of Example 3.13b

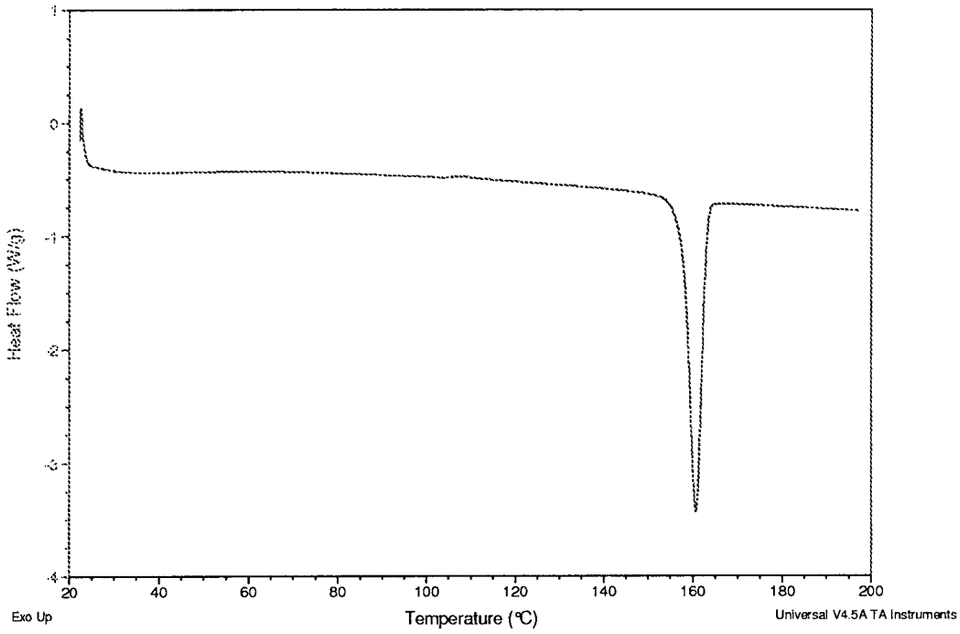


Figure G: X-Ray Powder Diffraction Pattern of Form B of Example 3.13b

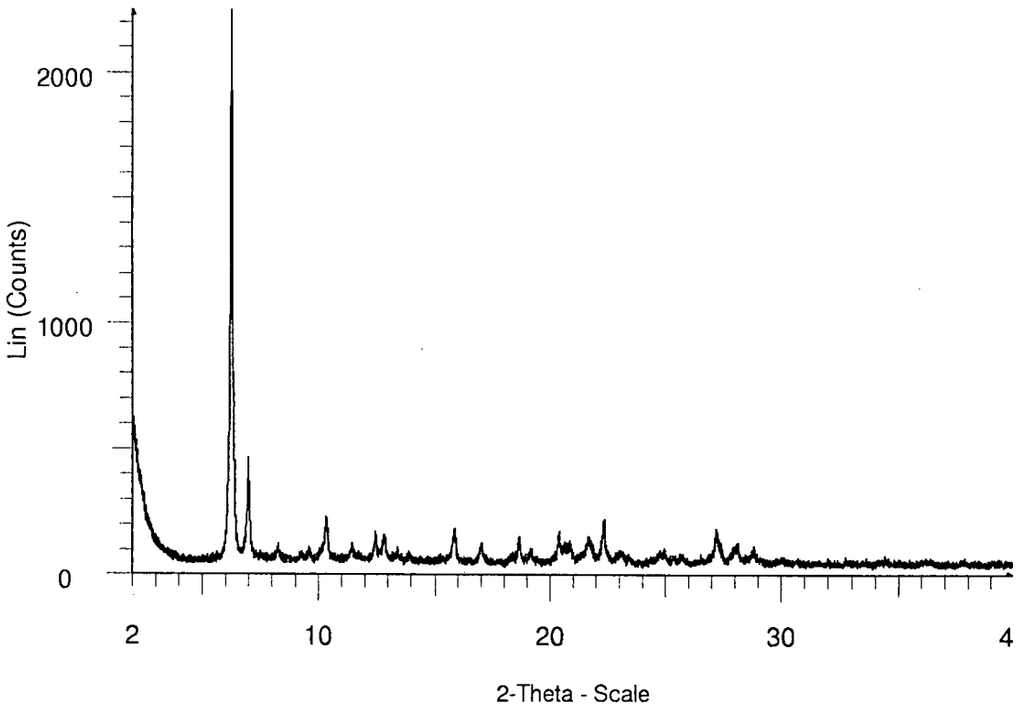
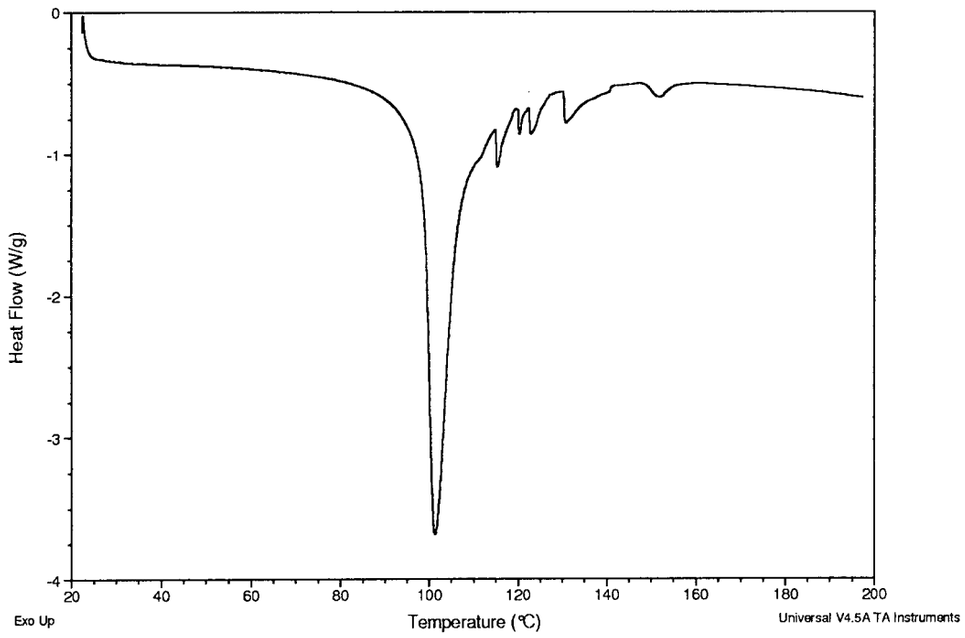
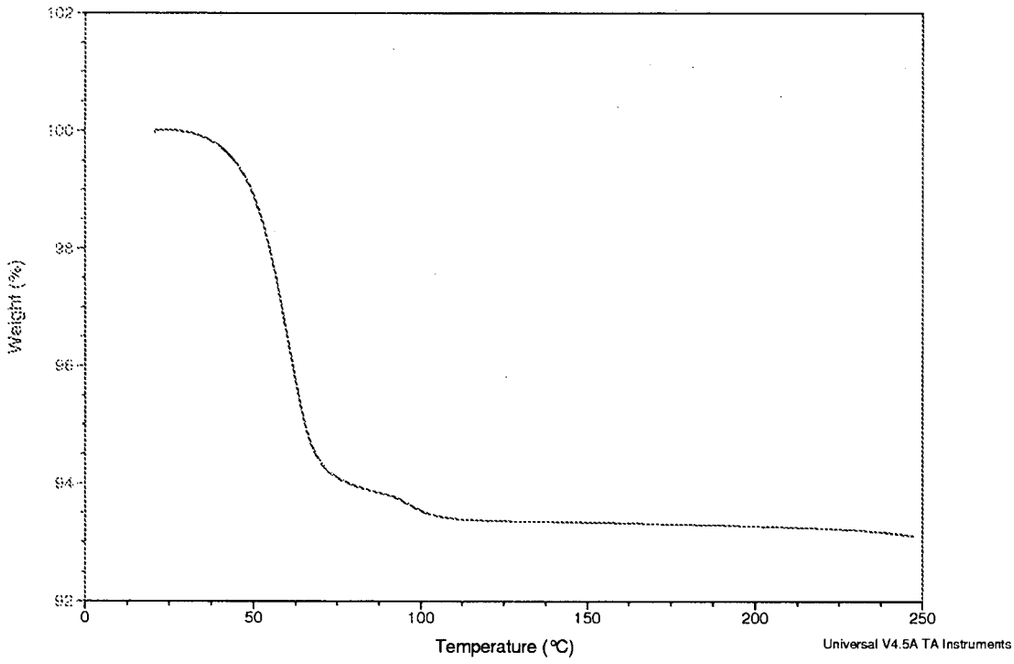


Figure H: DSC Thermogram of Form B of Example 3.13b



5

Figure I: TGA Thermogram of Form B of Example 3.13b



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2010/051788

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D311/22 A61K31/5377 A61K31/558
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/016607 A1 (KINACIA PTY LTD [AU]; JACKSON SHAUN P [AU]; ROBERTSON ALAN D [AU]; KEN) 26 February 2004 (2004-02-26) cited in the application page 14, paragraph 5 - page 15; claims 2,3,5	1-15
A	US 2006/276470 A1 (JACKSON SHAUN P [AU] ET AL JACKSON SHAUN P [AU] ET AL) 7 December 2006 (2006-12-07) page 9, paragraphs [0130],[140],[142] page 10, paragraphs [160],[162] to [171]	1-15

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 November 2010	07/12/2010

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Goss, Ilaria

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2010/051788

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GRIFFIN R J ET AL: "Selective benzopyranone and pyrimido[2,1-a]isoquinolin-4-one inhibitors of DNA-dependent protein kinase: Synthesis, structure-activity studies, and radiosensitization of a human tumor cell line in vitro", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 48, no. 2, 27 January 2005 (2005-01-27), pages 569-585, XP002381166, ISSN: 0022-2623, DOI: DOI:10.1021/JM049526A Abstract; Table 2 (A) and Conclusions	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2010/051788

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004016607 A1	26-02-2004	AU 2003260916 A1	03-03-2004
		CA 2495661 A1	26-02-2004
		EP 1537102 A1	08-06-2005
		JP 2006500361 T	05-01-2006
		NZ 538420 A	29-06-2007
US 2006276470 A1	07-12-2006	US 2008319021 A1	25-12-2008

DERIVADOS DE LA CROMENONA

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 ß 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 ß, en terapia antitumoral. Los inhibidores de PI 3-quinasa ß 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 $pp60^{v\text{-}Src}$ tirosina quinasa (también conocida como v-Src) y las tirosina quinasas en células normales, por ejemplo, $pp60^{c\text{-}Src}$ 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, TGFα, 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 metástico. 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 (p110α, p110β y p110δ) que dimerizan con cinco subunidades reguladoras distintas (p85α, p55α, p50α, p85β y p55γ), 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 p110α como la p110β se expresan constitutivamente en todos los tipos de células, mientras que la expresión de la p110δ 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 p110γ 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 p110α 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 p110α 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 p85α 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 $PI(3,4,5)P_3$ nuevamente a $PI(4,5)P_2$, se asocia con una amplia gama de tumores a través de la desregulación de la producción de $PI(3,4,5)P_3$ 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.

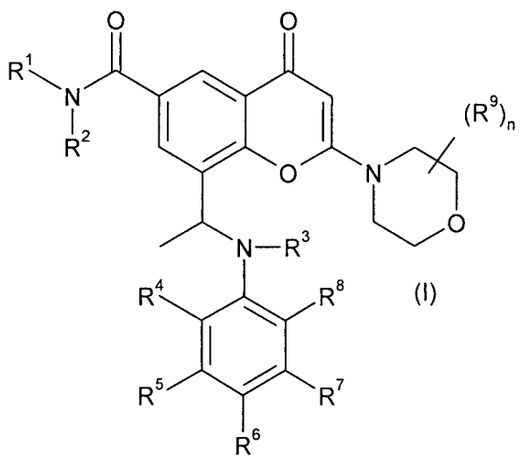
Además de tumorigénesis, existen pruebas de que las enzimas PI 3-quinasa de clase I desempeñan un papel en otras enfermedades (Wymann *et al.*, Trends in Pharmacological Science, 2003, 24, 366-376). Tanto las enzimas PI 3-quinasa de clase Ia como la enzima simple de clase Ib desempeñan importantes papeles 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, esclerósis múltiple, psoriasis, hipertrofia prostática benigna (BPH), reacciones de hipersensibilidad de la piel, enfermedad de los vasos sanguíneos (por ejemplo, ateroesclerosis y restenosis), asma alérgica, diabetes insulinodependiente, 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



(I)

donde:

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

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, hidroxi, alquenilo(2-3C), alquinilo(2-3C), 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 3 a 8 miembros que contiene un sistema anular heterocíclilo, 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, hidroxi, alquilo(1-3C), alquenilo(2-3C), alquinilo(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);

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

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 heterocíclilo o heteroarilo contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos que se seleccionan de oxígeno y nitrógeno, dicho anillo fenilo, heterocíclilo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente por 1, 2 ó 3 sustituyentes que se

seleccionan independientemente de 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;

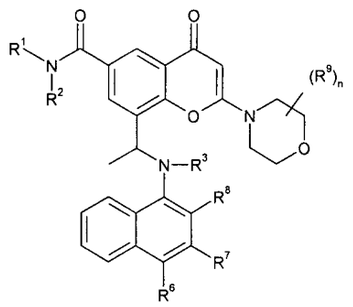
n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

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

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 ciloprópilmetilo, 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 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, alkoxi(1-6C) incluye grupos cicloalcoxi(3-6C) y grupos cicloalquil-alcoxi que tienen 4 a 6 átomos de carbono, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, ciclopropilmetoxi, 2-ciclopropiletoxi, ciclobutilmetoxi, 2-ciclobutiletoxi y ciclopentilmetioxi; 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-[(1-6Calquil]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 heterocíclilo 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 -$N(R^3)$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 -$N(R^3)$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 -$N(R^3)$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 -$N(R^3)$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 -$N(R^3)$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 -$N(R^3)$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 -$N(R^3)$fenil$(R^4)(R^5)(R^6)(R^7)(R^8)$ 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 infrarroja 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-theta = 13,8° 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 dos picos específicos en 2-theta = 20,7° y 13,8° 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 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-theta = 20,7, 13,8, 21,5, 19,6, 12,8, 15,4, 10,7, 8,5, 22,4°, 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 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 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 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 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 of (-)-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-theta = 20,0°.

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-theta = 18,0°.

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-theta = 20,0° a 18,0°.

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-theta = 20,0, 18,0, 14,0, 19,4, 23,2, 23,8, 10,8, 19,1, 11,2, 27,8°.

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-theta = 20,0° más o menos 0,5° 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-theta = 18,0° más o menos 0,5° 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-theta = 20,0° y 18,0° donde dichos valores pueden ser más o menos 0,5° 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-theta = 20,0, 18,0, 14,0, 19,4, 23,2, 23,8, 10,8, 19,1, 11,2, 27,8° donde dichos valores pueden ser más o menos 0,5° 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-theta = 20,0°.

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-theta = 18,0°.

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-theta = 20,0° y 18,0°.

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-theta = 20,0, 18,0, 14,0, 19,4, 23,2, 23,8, 10,8, 19,1, 11,2, 27,8°.

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-theta = 6.2°.

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-theta = 7,0°.

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-theta = 6,2° a 7,0°.

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-theta = 6,2, 7,0, 10,3, 22,4, 15,9, 20,4, 27,2, 12,4, 18,7, 12,8°.

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-theta = 6,2° más o menos 0,5° 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-theta = 7,0° más o menos 0.5° 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-theta = 6,2° y 7,0° donde dichos valores pueden ser más o menos 0,5° 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-theta = 6,2, 7,0, 10,3, 22,4, 15,9, 20,4, 27,2, 12,4, 18,7, 12,8° donde dichos valores pueden ser más o menos 0,5° 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-theta = 6,2°.

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-theta = 7,0°.

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-theta = 6,2° a 7,0°.

De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una forma cristalina, la forma B de (-)-N,N-dimetil-2-morfolin-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-theta = 6,2, 7,0, 10,3, 22,4, 15,9, 20,4, 27,2, 12,4, 18.7, 12.8°.

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).

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° 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).

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 lá presente con la condición de que los ejemplos específicos, como los ejemplos 1.00, 2.00, 3.00, 4.00 etc. se reivindican individualmente.

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.

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

Un valor adecuado para el nitrógeno de 3 a 8 miembros que contiene un sistema anular heterocíclilo 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, azetidinilo, 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 heterocíclilo incluyen azepanilo, oxazepanilo, azetidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, y especialmente azepan-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, azetidin-1-ilo, pirrolidina-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo y piperazina-1-ilo.

Un valor adecuado para el anillo heterocíclilo 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.

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 monocíclilo 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:

para halógeno	fluoro, cloro, bromo y yodo;
para alquilo(1-8C):	metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo y 2-ciclopropiletilo;
para alquenilo(2-8C):	vinilo, isopropenilo, alilo y but-2-enilo;
para alquinilo(2-8C):	etinilo, 2-propinilo y but-2-inilo;
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;
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.

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 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.

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.

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.

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, 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.

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);

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.

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 *terc*-butilo, ésteres alcoxi(1-6C)metílicos como ésteres metoximetílicos, ésteres alcanoilo (1-6C) oximetílicos como ésteres pivaloiloximetílicos, ésteres de 3-ftalidilo, ésteres de cicloalquil(3-

8C)carboniloxialquilo(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)carboniloxi-alquilo(1-6C) como ésteres de metoxicarboniloximetilo y 1-metoxicarboniloxietilo.

Un profármaco farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I que presenta un grupo hidroxi 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 hidroxi es, por ejemplo, un éster o éter farmacéuticamente aceptable, que se escinde en el cuerpo humano o animal para producir el compuesto hidroxi base. Los grupos formadores de éster farmacéuticamente aceptable adecuados para un grupo hidroxi incluyen ésteres inorgánicos como ésteres de fosfato (incluido los ésteres cíclicos fosforamídicos). Los grupos formadores de éster farmacéuticamente aceptables adicionales adecuados para un grupo hidroxi incluyen grupos alcanoilo(1-10C) como acetilo, benzoílo, grupos fenilacetilo y benzoílo y fenilacetilo sustituidos, grupos alcoxi(1-10C)carbonilo como grupos etoxicarbonilo, *N,N*-[di-alquil(1-4C)]carbamoilo, 2-dialquilaminoacetilo y 2-carboxiacetilo. Los ejemplos de sustituyentes del anillo en los grupos fenilacetilo y benzoílo 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 hidroxi incluyen grupos α-aciloxialquilo como grupos acetoximetilo y pivaloiloximetilo.

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 amoníaco, 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 fenil-alquil-(1-4C)amina como bencilamina y aminoácidos como glicina o un éster del mismo.

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 alcanoilo(1-10C) como un acetilo, benzoílo, fenilacetilo y grupos benzoílo y fenilacetilo sustituidos. Los ejemplos de sustituyentes en el anillo en los

grupos fenilacetilo y benzoílo incluyen aminometilo, *N*-alquilaminometilo, *N,N*-dialquilaminometilo, morfolinometilo, piperazin-1-ilmetilo y 4-alquil(1-4C)piperazin-1-ilmetilo.

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.

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);

(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;

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

(i) R^2 es alquilo(1-3C) opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxi, metoxi o N,N-dimetilamino;

(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, hidroxi, alquilo(1-3C), alcoxi(1-3C) o hidroxi-alquilo(1-3C);

(n) R^1 y R^2 forman juntos un sistema de anillo heterociclilo que contiene nitrógeno, que se selecciona de azepanilo, oxazepanilo, azetidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxi, alquilo(1-3C), alcoxi(1-3C) o hidroxi-alquilo(1-3C);

(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, hidroxi, alquilo(1-3C), alcoxi(1-3C) o hidroxi-alquilo(1-3C);

(p) R^3 es H o metilo;

(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), alquenilo(2-3C), alquinilo(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;

(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;

(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;

(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.

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, hidroxi, alcoxi(1-3C), ciano, alquil(1-3C)amino o di-[alquil(1-3C)]amino; o

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, hidroxi, alquilo(1-3C), alcoxi(1-3C) o hidroxi-alquilo(1-3C);

R^3 es H o metilo;

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

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:

R^1 es H, metilo o etilo;

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

R^1 y R^2 forman juntos un sistema de anillo heterociclilo que contiene nitrógeno, que se selecciona de azepanilo, oxazepanilo, azetidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo,

piperidinilo y piperazinilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxi, alquilo(1-3C), alcoxi(1-3C) o hidroxi-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;

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:

R^1 y R^2 se definen de manera adecuada en cualquiera de los párrafos (a) a (g) y (m) a (o) que figuran anteriormente;

R^3 es adecuadamente como se define en cualquiera de los párrafos (p) a (q) que figuran anteriormente;

R^4 y R^5 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;

R^6, R^7 y R^8 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:

R^1 y R^2 se definen de manera adecuada en cualquiera de los párrafos (a) a (o) anteriores, particularmente como se define en el párrafo (l) anterior;

R^3 es adecuadamente como se define en cualquiera de los párrafos (p) a (r) que figuran anteriormente;

R^4 y R^5 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;

R^6, R^7 y R^8 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 R^9 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:

R^1 es H, metilo o etilo;

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

R^1 y R^2 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-hidroxiazetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, (2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo, (2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, 4-hidroxipiperidin-1-ilo, 4-metoxipiperidin-1-ilo, piperazin-1-il o 4-metilpiperazin-1-ilo;

R^3 es H o metilo;

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

R^6, R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de H, fluoro o cloro;

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:

R^1 es metilo;

R^2 es metilo; o

R^1 y R^2 forman juntos un anillo pirrolidin-1-ilo;

R^3 es H;

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

R^6 es H;

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de H, fluoro o cloro;

n es 0; 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:

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

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

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, hidroxi, alquilo(1-3C), alcoxi(1-3C) o hidroxi-alquilo(1-3C);

R^3 es H o metilo;

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

n es 0 ó 1;

cada grupo R^9 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:

R^1 es metilo;

R^2 es metilo o (2-hidroxi)etilo; o

R^1 y R^2 forman juntos un sistema de anillo heterociclilo que contiene un nitrógeno de 6 miembros, estando dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido por hidroxi;

R^3 es H o metilo;

R^4 y R^5 se seleccionan independiente de H o halógeno;

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

n es 1;

R^9 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:

R^1 es H, metilo o etilo;

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

R^1 y R^2 forman juntos un sistema de anillo heterociclilo que contiene nitrógeno, que se selecciona de azepanilo, oxazepanilo, azetidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxi, alquilo(1-3C), alcoxi(1-3C) o hidroxi-alquilo(1-3C);

R^3 es H;

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

n es 0 ó 1;

cada grupo R^9 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:

R^1 es H, metilo o etilo;

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

R^1 y R^2 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-hidroxiazetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, (2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo, (2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, 4-hidroxipiperidin-1-ilo, 4-metoxipiperidin-1-ilo, piperazin-1-il o 4-metilpiperazin-1-ilo;

R^3 es H o metilo;

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de H, fluoro, cloro, metilo, etinilo, metoxi y ciano;

R^6, R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de H, fluoro, cloro, metilo, etinilo, metoxi y ciano;

n es 0 ó 1;

R^9 es metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

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 metilo;

R^2 es metilo;

R^3 es H o metilo;

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

R^6 es H;

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de H o fluoro;

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

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;

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-hidroxietil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;

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

8-(1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-6-(4-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;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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;

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;

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

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

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

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

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

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

8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-6-((R)-2-(hidroximetil)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;

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.

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;

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-carbóxamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8-((1R)-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)-6-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona;

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

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

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

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

8-((1R)-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)-6-(4-hidroxipiperidina-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;

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;

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

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

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

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

8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-(4-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;

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

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;

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;

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;

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

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;

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;

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;
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.

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 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.

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 descritas en el Ejemplo 3.13b.

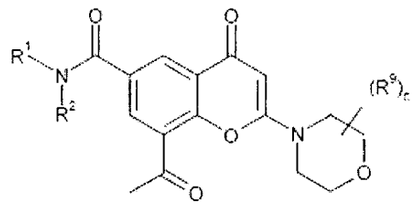
De conformidad con otro aspecto de la invención, un compuesto particular de la invención es N,N-dimetil-2-morfolina-4-oxo-8-((1R)-1-(2,3,5-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

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.

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 contario, 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 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.

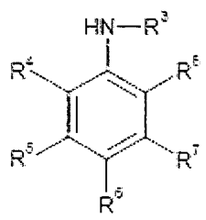
Las variantes apropiadas del proceso incluyen, por ejemplo, las siguientes:

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



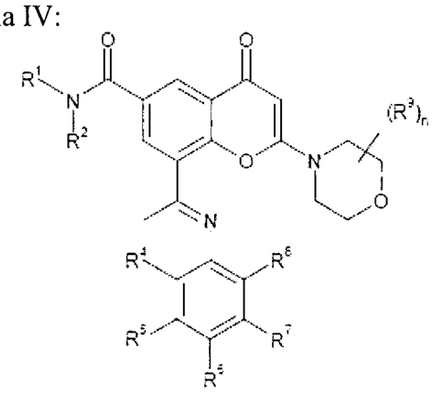
II

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:



III

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, para proporcionar un compuesto intermediario, de fórmula IV:



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.

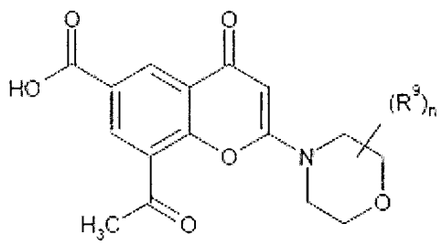
Un reactivo activador apropiado para la reacción incluye, por ejemplo, un ácido de Lewis como tetracloruro de estaño (IV), tricloruro de aluminio (III) o tetracloruro de titanio (IV). Convenientemente, el catalizador apropiado es tetracloruro de titanio (IV).

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, 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 –50°C a 100°C, preferentemente en el intervalo de 0°C a 30°C.

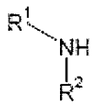
Un agente reductor apropiado es un borohidruro de metal como por ejemplo cianotrihidroborato de sodio. La reacción de reducción se realiza convenientemente en presencia de un solvente o diluyente apropiado, por ejemplo un alcohol como metanol o etanol o una mezcla de solventes que contienen alcoholes,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

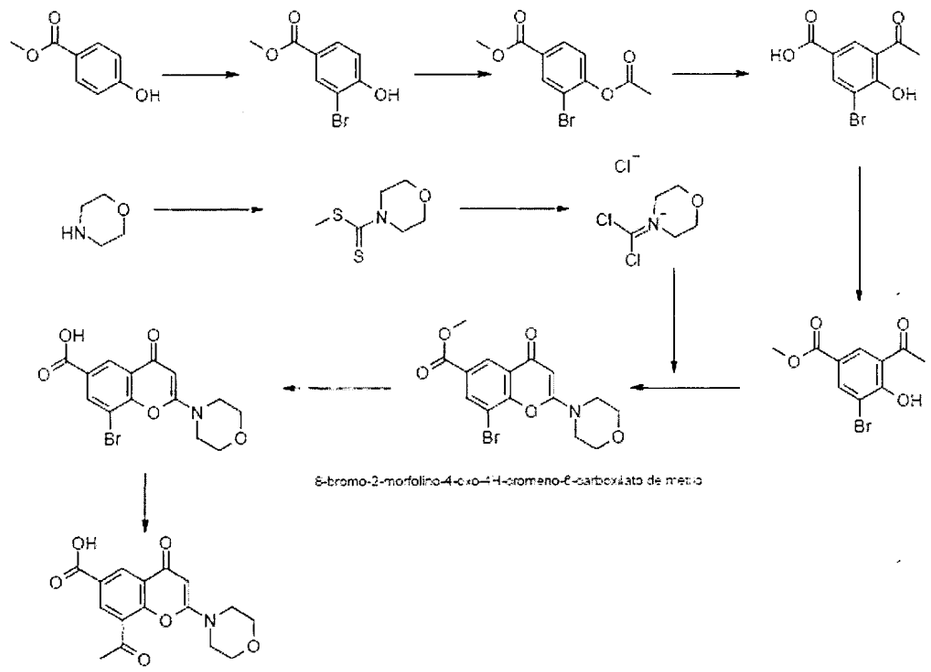
donde R^1 y R^2 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente, en presencia de un agente de acoplamiento apropiado como, por ejemplo, TSTU (tetrafluoroborato de 2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio), después de lo cual se retira cualquier grupo protector que esté presente.

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, diazabiciclo[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.

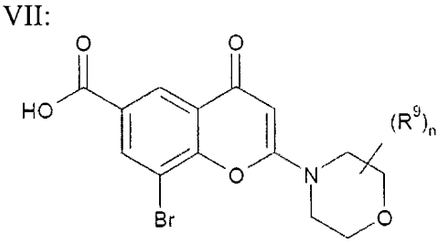
La reacción se realiza convenientemente en presencia de un solvente o diluyente inerte apropiado como, por ejemplo, *N*-dimetilformamida, tetrahidrofurán, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, metanol, etanol, solventes halogenados como diclorometano, cloroformo o tetracloruro de 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:



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



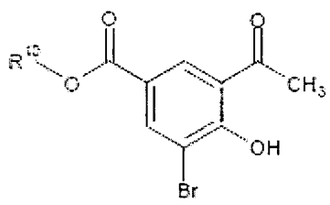
VII

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, tributil(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.

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(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.

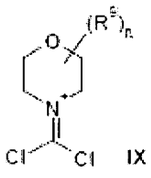
La reacción se realiza convenientemente en presencia de un solvente o diluyente apropiado como, por ejemplo, *N*-dimetilformamida, tetrahidrofurán, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, y a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 20°C a 150°C, preferentemente en el intervalo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

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



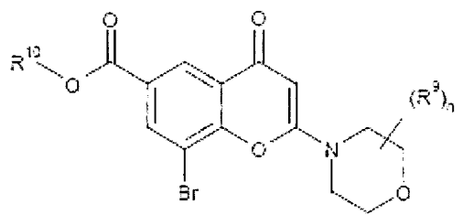
VIII

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

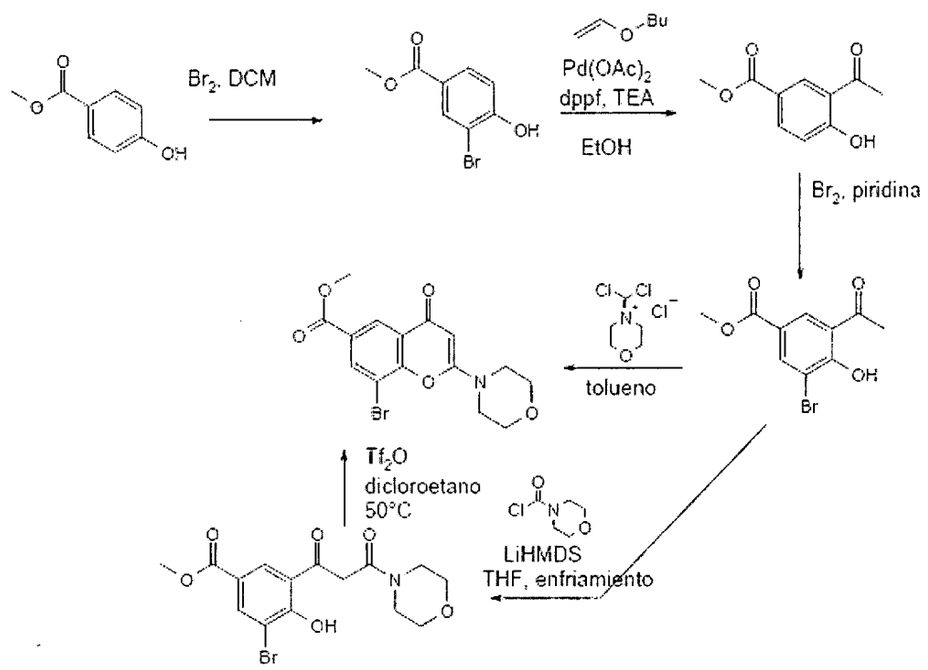
después de lo cual se puede utilizar una reacción de saponificación para formar el compuesto de fórmula VII.

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.

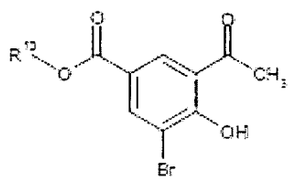
Los compuestos de la formula VIII se han descrito en la bibliografía (Ger. Offen, DE 4318756, 1994 y Aust. J. Chem. 2003, 56, 1099) o se pueden preparar mediante procesos estándar conocidos en la técnica.

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:



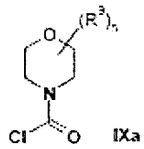
donde DCM es diclorometano, LiHMDS es bis(trimetil silil)amida de litio, EtOH es etanol, Dppf es 1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno, TEA es trietilamina, THF es tetrahidrofurán y Tf_2O es anhídrido trifluorometanosulfónico.

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



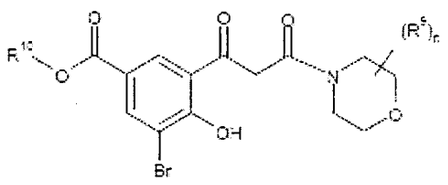
VIII

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



IXa

donde n y R^9 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente, en presencia de un agente activador apropiado como, por ejemplo, una base fuerte, como por ejemplo bis(trimetil silil) amida de litio, para proporcionar un compuesto de fórmula VIIIb:



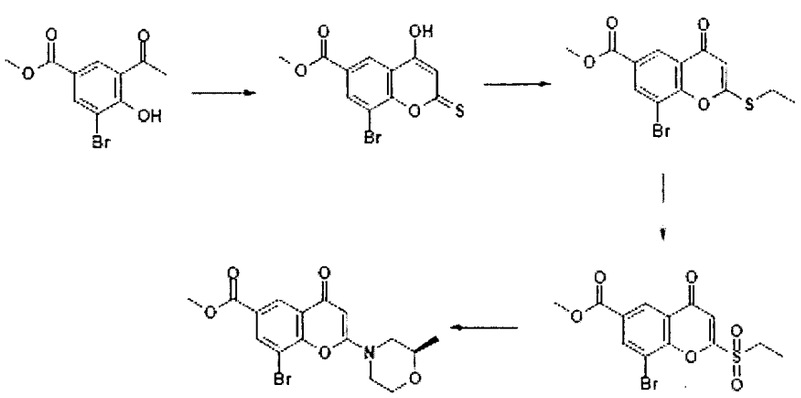
VIIIb

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

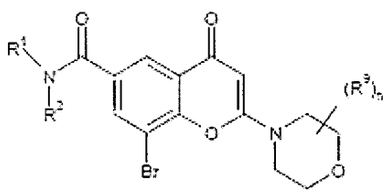
La reacción de los compuestos de fórmula VIII con los de fórmula IXa se realiza convenientemente en presencia de un solvente o diluyente apropiado como, por ejemplo, tetrahidrofurán, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno o xileno, y a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de -100°C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



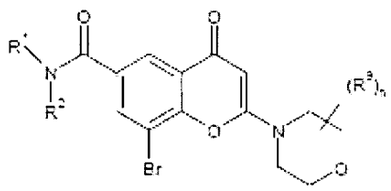
XVI

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, tetrahidrofurán, 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:



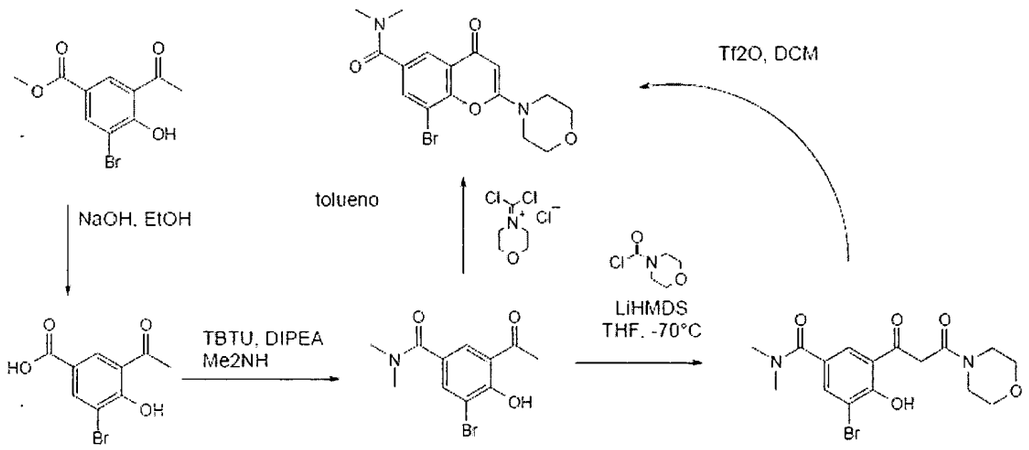
XVI

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.

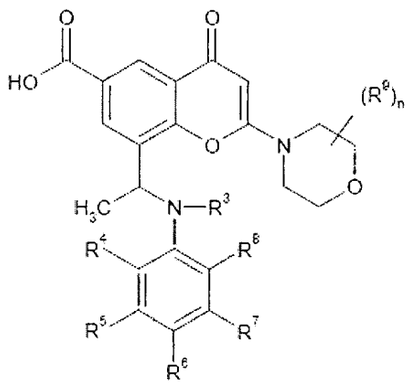
La reacción se realiza convenientemente en presencia de un solvente o diluyente apropiado como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurán, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno o alcoholes, y a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 20°C a 150°C. Convenientemente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



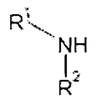
donde DCM es diclorometano, LiHMDS es bis(trimetil silil)amida de litio, EtOH es etanol, DIPEA es diisopropiletilamina, THF es tetrahidrofurán, Tf_2O es anhídrido trifluorometanosulfónico y TBTU es tetrafluoroborato de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio.

(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:



X

donde R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8, 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:



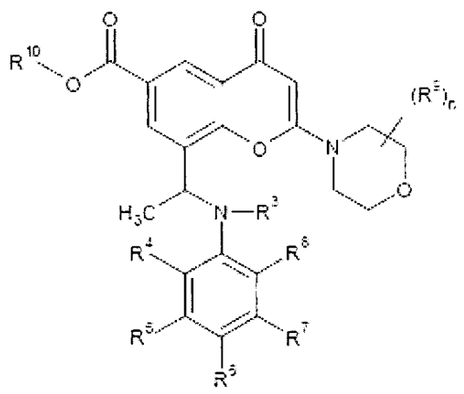
VI

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-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, diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, diisopropiletil 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, tetrahidrofurán, 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 X se pueden preparar, por ejemplo, mediante una reacción de saponificación, de un compuesto de fórmula Xa:

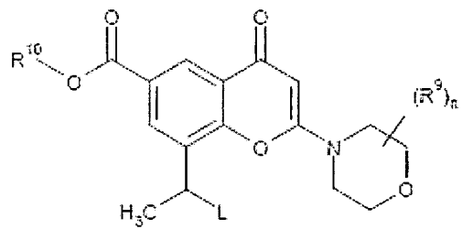


Xa

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

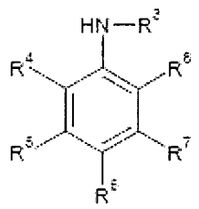
La reacción de saponificación se puede realizar por ejemplo mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula Xa con un hidróxido de metal alcalino o alcalino terreo como hidróxido de litio, potasio o sodio en un solvente apropiado como, por ejemplo, una mezcla de etanol y agua o un solvente miscible con agua, como 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 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:



XI

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 .



III

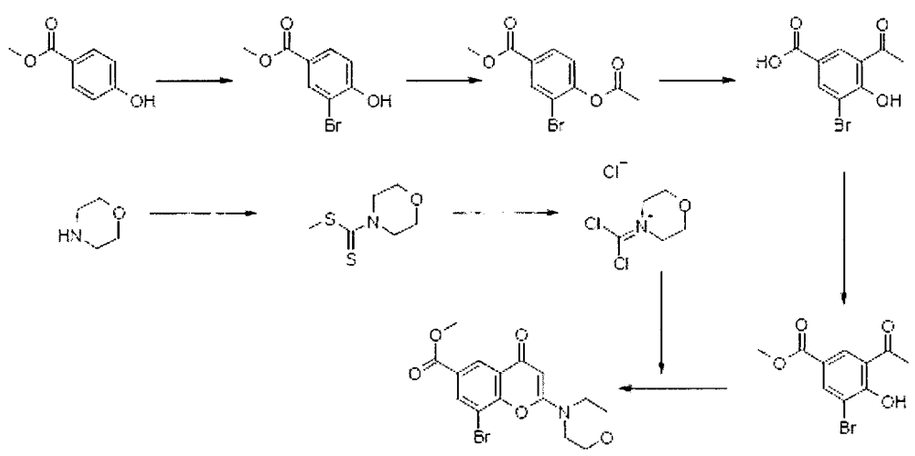
donde R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente, después de lo cual se retira cualquier grupo protector que esté presente.

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.

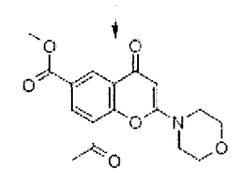
La reacción se realiza convenientemente en presencia de un solvente o diluyente inerte apropiado como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurán, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, metanol, etanol, solventes halogenados como

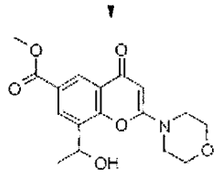
diclorometano, cloroformo o tetracloruro de carbono y a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de –50°C a 100°C, preferentemente en el intervalo de 0°C a 30°C.

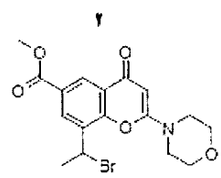
Los compuestos de fórmula XI se pueden obtener mediante procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 2,00 de la presente, donde se presenta el método para preparar el material de partida ácido carboxílico de 8-(1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-2-morfolin-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida. En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



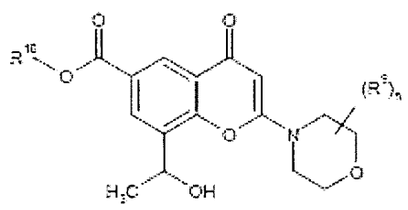
6-bromo-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo







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

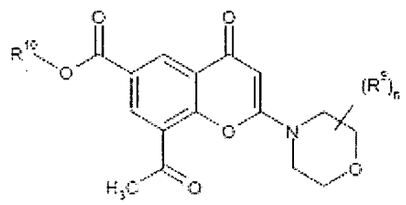


XII

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.

La reacción se realiza convenientemente en presencia de un solvente o diluyente inerte apropiado como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurán, 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.

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



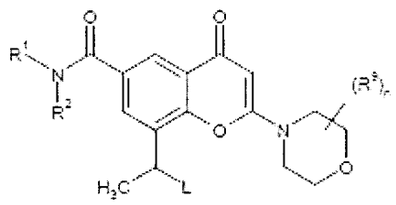
XIII

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.

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.

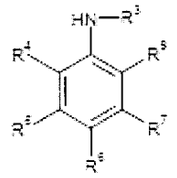
Los compuestos de fórmula XIII se pueden obtener acoplando compuestos de fórmula VIIIa con un estannano apropiado como, por ejemplo, tributil(1-etoxivinil)estannano bajo condiciones tipo Stille utilizando condiciones que se informan en la variante del proceso (a). En forma alternativa, los compuestos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

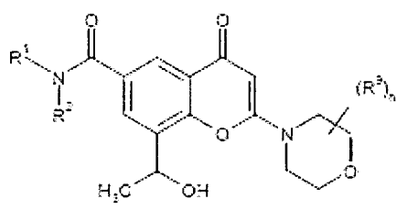
donde R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente, después de lo cual se retira cualquier grupo protector que esté presente.

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,

tetrahidrofurán, 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.

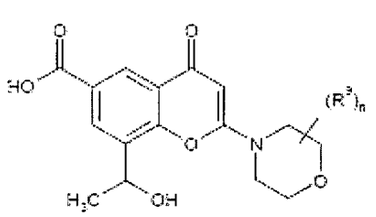
Los compuestos de fórmula XIV se pueden preparar, por ejemplo, mediante la reacción, convenientemente en presencia de un catalizador apropiado según se definió anteriormente, de un compuesto de fórmula XV:



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, 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 –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:



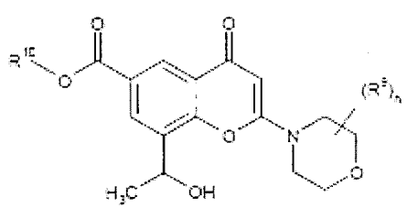
VI

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-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, diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, diisopropiletil 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, tetrahidrofurán, 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:



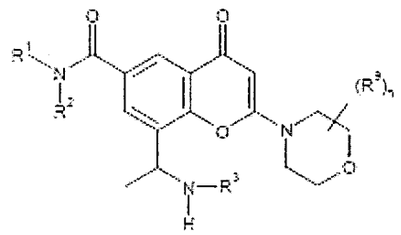
XII

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 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.

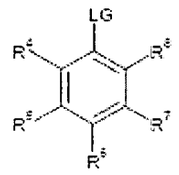
En forma alternativa, los compuestos de fórmula XV se pueden preparar, por ejemplo mediante una reacción de reducción de un compuesto de fórmula II, donde se emplea un agente reductor apropiado, por ejemplo un borohidruro de metal como por ejemplo borohidruro de sodio. La reacción se realiza convenientemente 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:



XVII

donde R^1, R^2, R^3, n y R^9 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente, excepto que cualquier grupo funcional que esté presente se protege, con un compuesto de fórmula IIIa



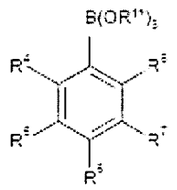
IIIa

donde R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 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).

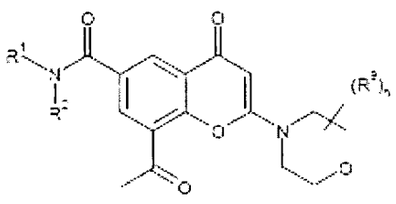
En forma alternativa, los compuestos de fórmula I se pueden preparar mediante reacciones de acoplamiento tipo Chan-Lam, en las cuales se hace reaccionar un compuesto de fórmula XVII con un compuesto de fórmula IIIb:



IIIb

donde, R^{11} 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).

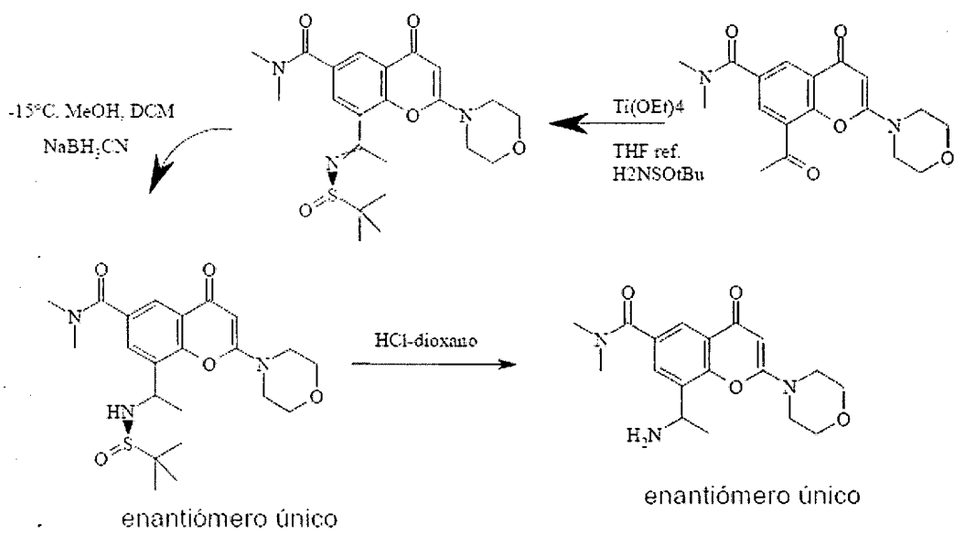
Los compuestos de fórmula XVII, se pueden preparar, por ejemplo, mediante una reacción de aminación reductiva de un compuesto de fórmula II:



II

donde R^1, R^2, n y R^9 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 cualquiera 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)-H2NSOtBu 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, 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 –50°C a 100°C, preferentemente en el intervalo de 0°C a 30°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, 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 –50°C a 20°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-$(R^9)_n$.

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 formula I donde R^3 es H se puede convertir en un compuesto de fórmula I en el cual R^3 es alquilo(1-3C) mediante alquilación con un agente alquilante. Por ejemplo, cuando R^3 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 hidroxi 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 alquilsufonilo.

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 hidroxi, 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 alcanoílo como acetilo; un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o t-butoxicarbonilo, un grupo arilmetoxicarbonilo, por ejemplo benciloxicarbonilo o un grupo aroílo, por ejemplo benzoílo. 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 alcanoílo o alcoxicarbonilo o un grupo aroílo 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 arilmetoxicarbonilo como un grupo benciloxicarbonilo, 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 (triflúoracetato) 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.

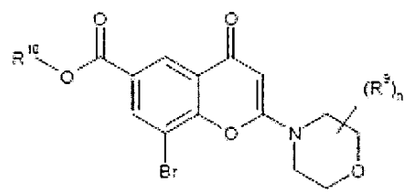
Un grupo protector apropiado para un grupo hidroxi es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanoílo como acetilo, un grupo aroílo, por ejemplo benzoílo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección de los grupos protectores anteriores variarán necesariamente con la elección del grupo protector. Por lo tanto, por ejemplo, un grupo acilo como un grupo alcanoílo 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.

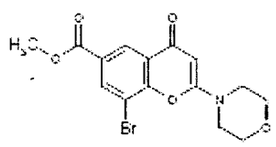
Los grupos protectores se pueden retirar en cualquier etapa conveniente de la síntesis utilizando técnicas convencionales muy conocidas en la técnica química.

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, R^9 y R^{10} 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 PI3Kβ, PI3Kα, PI3Kγ y PI3Kδ 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 PI3Kβ en un tampón Tris (Tris 50mM pH7,4, CHAPS al 0,05%, MDTT 2,1mM y $MgCl_2$10mM) 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 CI_{50} 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 CI_{50} es la concentración de compuesto de prueba que inhibe el 50% de la actividad enzimática.

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

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 (Selec 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.° A11008) diluida en una solución salina tamponada con fosfato + Polisorbate20 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 CI_{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. 1X 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 ~400-600mm^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 antirratón (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. 1X 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 ~200-300mm^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 x ancho x ancho x 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): CI_{50} frente a PI3Kβ en el intervalo, por ejemplo, de 1nM a 25 μM;

Prueba (b): CI_{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): CI_{50} frente a PI3Kβ en el intervalo, por ejemplo, de 1nM a 10 μM;

Prueba (b): CI_{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 PI3Kβ en el intervalo, por ejemplo, de 1nM a 10 μM;

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

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

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 PI3Kβ 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.

Por ejemplo, el compuesto de cromenona divulgado como Ejemplo 2.05 posee actividad en la Prueba (a) con una CI_{50} frente a PI3Kβ 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.

Por ejemplo, el compuesto de cromenona divulgado como Ejemplo 3.03 posee actividad en la Prueba (a) con una CI_{50} frente a PI3Kβ 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 PI3Kβ 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.

Por ejemplo, el compuesto de cromenona divulgado como Ejemplo 3.06 posee actividad en la Prueba (a) con una CI_{50} frente a PI3Kβ de aproximadamente 6 nM; y actividad en la Prueba (b) con una CI_{50} frente a la fosfo AKT celular (ser473) en las células MAD-MB-468 de aproximadamente 9 nM.

Por ejemplo, el compuesto de cromenona divulgado como Ejemplo 3.06a posee actividad en la Prueba (a) con una CI_{50} frente a PI3Kβ de aproximadamente 3,7 μM; 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 μM.

Por ejemplo, el compuesto de cromenona divulgado como Ejemplo 3.06b posee actividad en la Prueba (a) con una CI_{50} frente a PI3Kβ 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 PI3Kβ 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 μM.

Por ejemplo, el compuesto de cromenona divulgado como Ejemplo 3,11 posee actividad en la Prueba (a) con una CI_{50} frente a PI3Kβ 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.

Por ejemplo, el compuesto de cromenona divulgado como Ejemplo 4,02 posee actividad en la Prueba (a) con una CI_{50} frente a PI3Kβ 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 PI3Kβ de aproximadamente 4,5 μM; 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 μM.

Por ejemplo, el compuesto de cromenona divulgado como Ejemplo 5.0a posee actividad en la Prueba (a) con una CI_{50} frente a PI3Kβ 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 PI3Kβ, CI_{50} (μM)
1.00	0,002
1.01	0,001
1.02	0,002
2.00	0,009
2,01	0,007
2.02	0,007
2.03	0,006
2.04	0,004
2.05	0,005
2.06	0,006
2.07	0,005
2.08	0,007
3.00	0,007
3.01	0,006
3.02	0,011
3.03	0,009
3.03a	0,649
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

Ejemplo número	Inhibición de PI3Kβ, CI_{50} (μM)
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
3.33	0,005
3.34	0,004

Ejemplo número	Inhibición de PI3Kβ, CI_{50} (μM)
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
4.20	0,005
4.21	0,004
4.22	0,004
4.23	0,003

Ejemplo número	Inhibición de PI3Kβ, CI_{50} (μM)
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
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 CI_{50} calculado a partir de un número mayor de réplicas que las efectivamente utilizadas para calcular el primer valor citado para el compuesto ejemplar proporcionado.

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.

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 elíxires),.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.

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.

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.

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.

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.

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 mestastásicas. 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-quinasas 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.

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.

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.

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.

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 Ia 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.

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 Ia 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.

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 Ia 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.

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 Ia 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 Ia o la enzima PI 3-quinasa de clase Ib).

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 Ia 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.

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 Ia 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 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 ß 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 ß 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 neoíntima después de procedimientos vasculares invasivos, Scwartz *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)P_3 y PI(3,4)P_2 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 (PI3Kβ) 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 citoesqueletal (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 hidroxiurea); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina,

epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (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 aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5α-reductasa como finasteride;

(iii) los agentes antiinvasivos [por ejemplo, inhibidores de la familia de la c-Src quinasa como 4-(6-cloro-2,3-metilendioxianilino)-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-hidroxietil)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 metaloproteinasa 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 [Erbitux, 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 Plt3 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 solicitud 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 solicitud 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 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.

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;

(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 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%);

(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 silicona 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

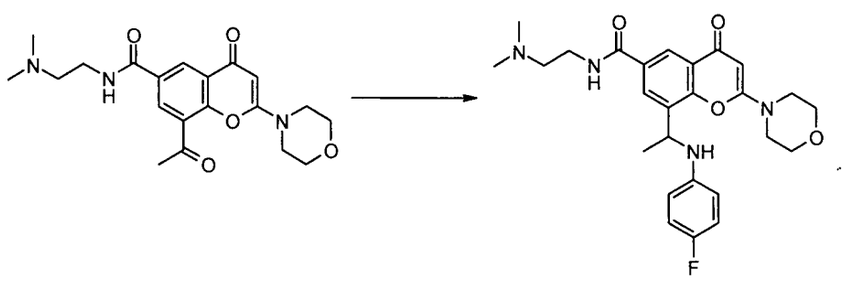
contenido en un molde de aluminio estándar equipado con una tapa en un intervalo de temperatura de 25°C a 300°C a una tasa de calentamiento constante de 10°C por minuto. Se utilizó una purga de gas con nitrógeno a una tasa de flujo de 50 mL por minuto; y

(xi) se utilizaron las siguientes abreviaturas:

ac.	acuoso
$CDCl_3$	deuterocloroformo
CHCl3	cloroformo
DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
DIPEA	N-etil-N-isopropilpropan-2-amina
DMF	*N,N*-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DSC	calorimetría diferencial de barrido
DTAD	diazen-1,2-dicarboxilato de (E)-di-terc-butilo
EDCI	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
Éter	dietiléter
%ee	exceso enantiomérico porcentual
HOPO	n-óxido de 2-hidroxi-piridina
IPA	alcohol isopropílico
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MTBE	éter metil *terc*-butílico
NMP	1-metil-2-pirrolidona
sat.	saturado
sol.	solución
THF	tetrahidrofurán
TEA	trietilamina
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

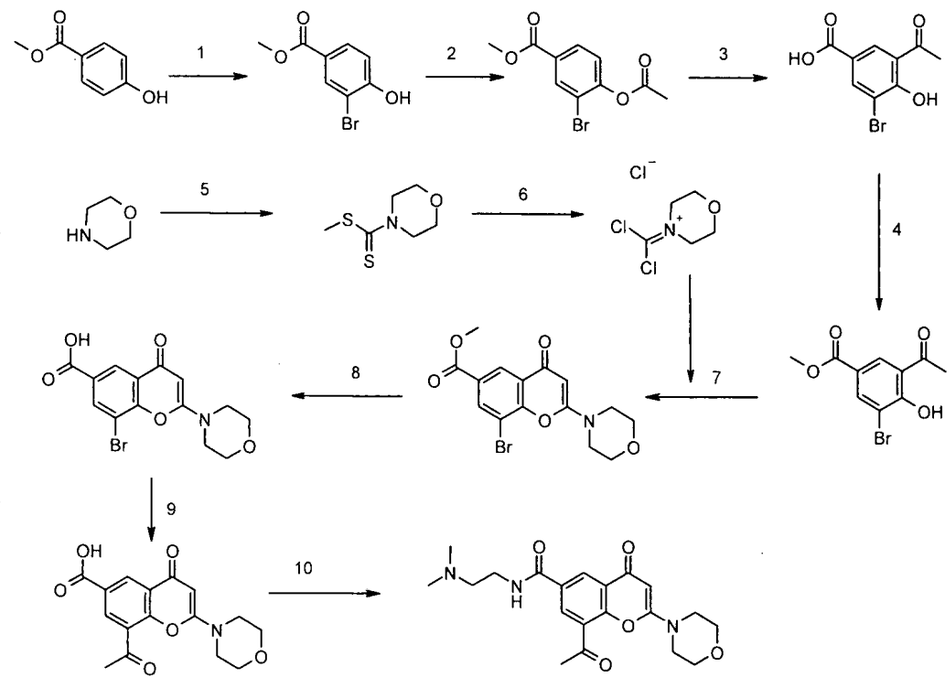
N-(2-(dimetilamino)etil)-8-(1-(4-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



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:



Etapa 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.

Etapa 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: ($DMSOd_6$) 2,34 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 7,47 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,20 (d, 1H).

Etapa 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.

Etapa 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.

Etapa 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: ($CDCl_3$): 2,68 (s, 3H), 3,71-3,84 (m, 4H), 4,02 (bs, 2H), 4,30 (bs, 2H).

Etapa 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.

Etapa 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).

Etapa 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.

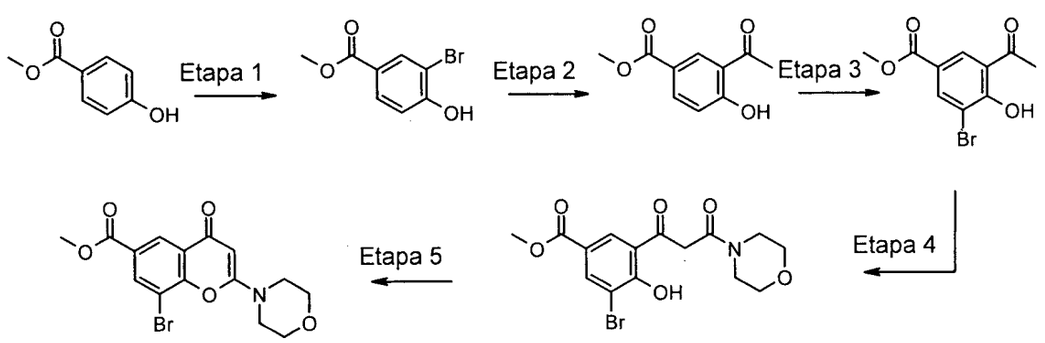
Etapa 9

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.

Etapa 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:



Etapa 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 ($CDCl_3$): 3,89 (s, 3H), 5,95 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,19 (d, 1H).

Etapa 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

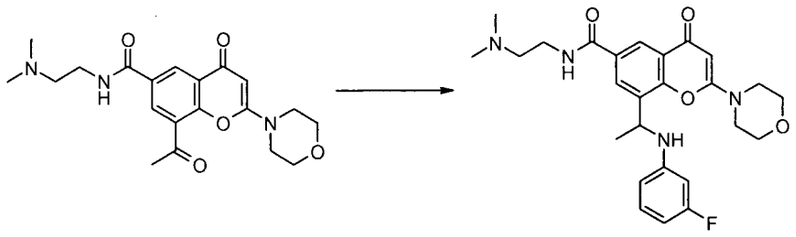
A una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,41 L, 1406 mmol) a -65°C bajo nitrógeno se agregó por goteo 3-acetil-5-bromo-4-hidroxibenzoato de metilo (120 g, 439 mmol) en THF (1,2 L). La solución se dejó calentar a 0°C y se mantuvo a esa temperatura durante 1 hr. La solución se volvió a enfriar 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 trituró 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 anhidruro 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 un bruto se trituró 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

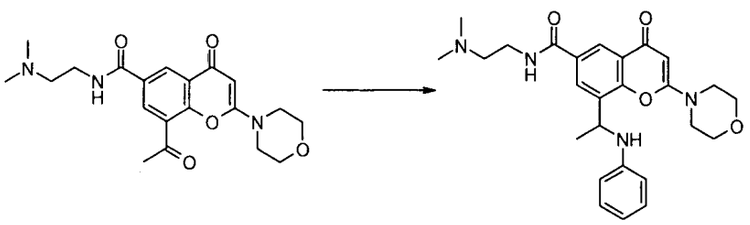
N-(2-(dimetilamino)etil)-8-(1-(3-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



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: ($CDCl_3$) 1,62 (d, 3H), 2,27 (s, 6H), 2,52 (t, 2H), 3,44-3,58 (m, 6H), 3,78-3,89 (m, 4H), 4,55 (bs, 1H), 4,92-5,02 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 6,14 (ddd, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,36 (ddd, 1H), 6,95 (bs, 1H), 7,03 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,35 (d, 1H).

Ejemplo 1.02

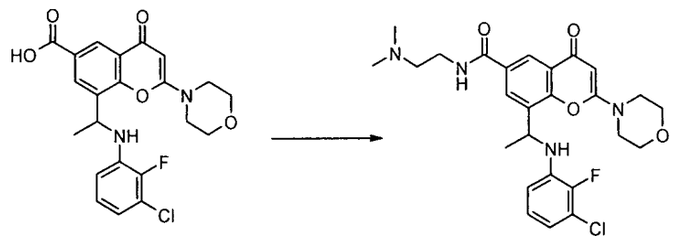
N-(2-(dimetilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(fenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida



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

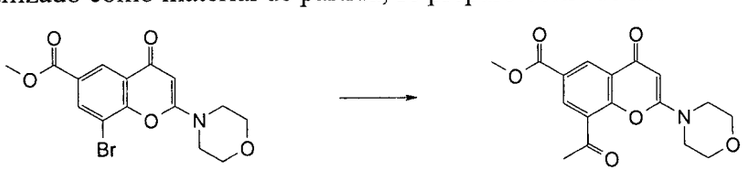
Ejemplo 2.00

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

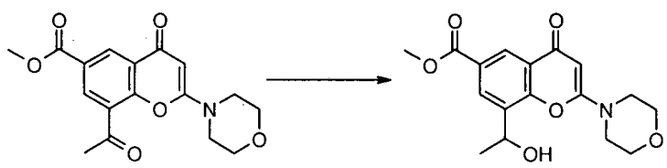


Se agregó tetrafluoroborato de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (73,3 mg, 0,23 mmol) a una solución agitada de ácido 8-(1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (85 mg, 0,19 mmol), 4-metilmorfolina (0,052 mL, 0,48 mmol) y N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina (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: ($DMSOd_6$) 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).

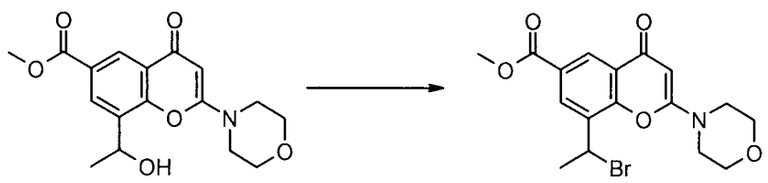
El ácido 8-(1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico, utilizado como material de partida, se preparó como se indica a continuación:



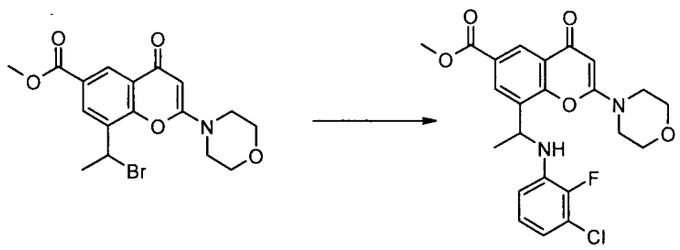
A una suspensión agitada de 8-bromo-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (40 g, 108 mmol, como se describe en el ejemplo 1.00) en dioxano (300 mL) se agregó triButil(1-etoxivinil)stannano (38,5 mL, 114 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (3,05 g, 4,35 mmol). La mezcla 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-cromeno-6-carboxilato de metilo (25,0 g, 69,5 %) como un sólido blancuzco. Espectro de masa: $M+H^+$ 332.



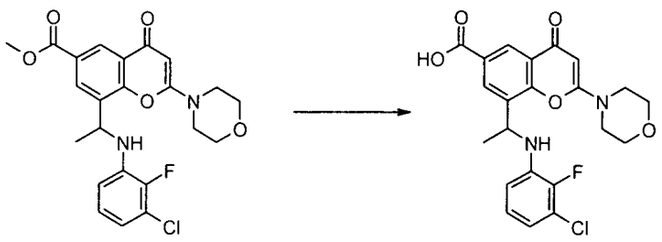
Se agregó tetrahidroborato de sodio (82 mg, 2,16 mmol) a una solución de 8-acetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (650 mg, 1,96 mmol) en metanol (20 mL) y DCM (10 mL) a -10°C. Después de 15 min de agitación a -10°C, la mezcla de reacción se inactivó con agua (25 mL). Los extractos 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.



Se agregó tribromofosfina (1,65 mL, 1,65 mmol) a una suspensión agitada de 8-(1-hidroxietil)-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.



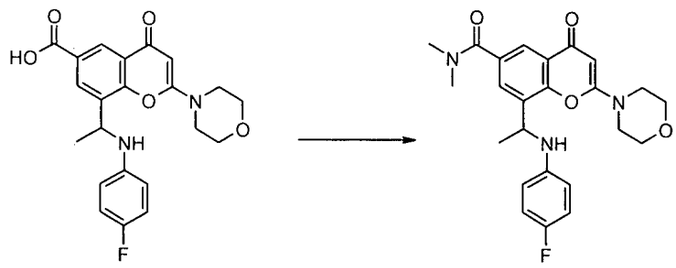
Se agregó 3-cloro-2-fluoroanilina (0,239 mL, 2,17 mmol) a una suspensión agitada de 8-(1-bromoetil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (215 mg, 0,54 mmol) disuelto en DCM (3 mL) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó durante 16 hrs y la temperatura se incrementó a 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 H_2O. 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



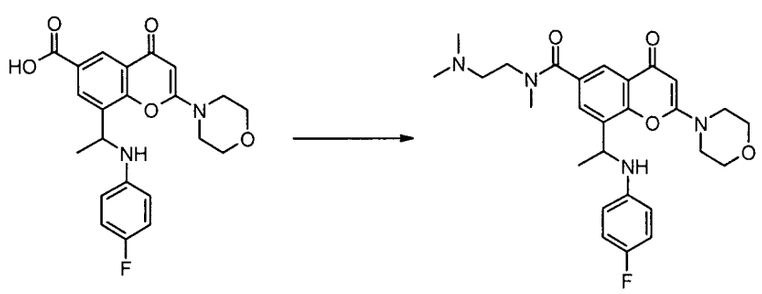
Se hizo reaccionar ácido 8-(1-(4-fluorofenilamino) etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (82 mg, 0,20 mmol) con dimetilamina (0,119 mL, 0,24 mmol) utilizando un procedimiento similar al que se describe en el ejemplo 2.00 para proporcionar 8-(1-(4-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida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

Espectro NMR: ($DMSOd_6$) 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

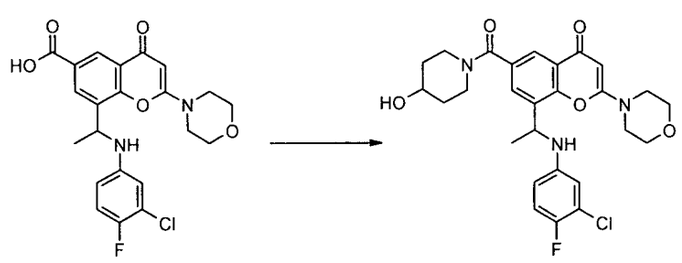
N-(2-(dimetilamino)etil)-8-(1-(4-fluorofenilamino)etil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



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: ($DMSOd_6$) 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

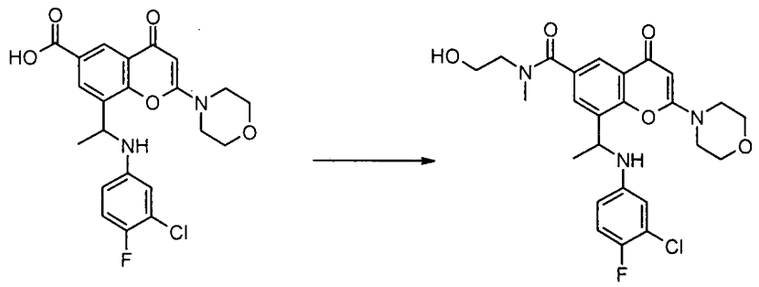


Se hizo reaccionar ácido 8-(1-(3-cloro-4-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (125 mg, 0,28 mmol) con piperidin-4-ol (34,0 mg, 0,34 mmol) utilizando un procedimiento similar al que se describe en el ejemplo 2.00 para proporcionar 8-(1-(3-cloro-4-fluorofenilamino)etil)-6-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona (110 mg, 74,2 %) como un sólido blanco. Espectro de masa: $M+H^+$ 530. Espectro NMR: ($DMSOd_6$) a 323 °K: 1,24 (bs, 2H), 1,51 (d, 3H), 2,99 (bs, 2H), 3,30 (bs, 2H), 3,37 (bs, 2H), 3,49-3,63 (m, 4H), 3,63-3,72 (m, 1H), 3,72-3,82 (m, 4H), 4,62 (d, 1H), 4,92-5,02 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 6,36-6,46 (m, 2H), 6,59 (dd, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,76 (d, 1H).

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

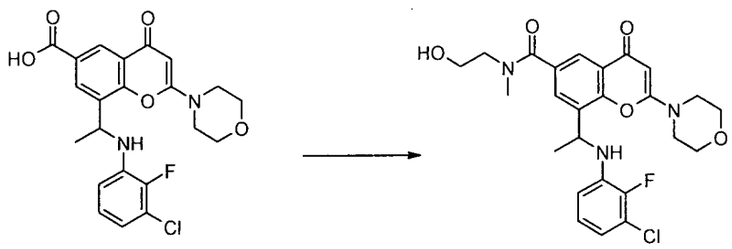


Se hizo reaccionar ácido 8-(1-(3-cloro-4-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (78 mg, 0,17 mmol) con 2-(metilamino)etanol (0,017 mL, 0,21 mmol) utilizando un procedimiento similar al que se describe en el ejemplo 2.00 para proporcionar 8-(1-(3-cloro-4-fluorofenilamino)etil)-N-(2-hidroxietil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (60,0 mg, 68,2 %) como un sólido blanco. Espectro de masa: $M+H^+$ 504. Espectro NMR: ($DMSOd_6$) 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

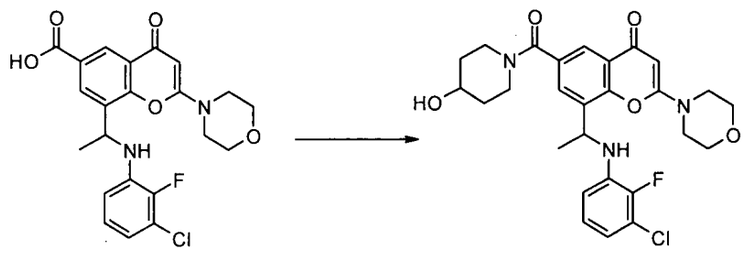


Se hizo reaccionar ácido 8-(1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (130 mg, 0,29 mmol) con 2-(metilamino)etanol (0,028 mL, 0,35 mmol) utilizando un procedimiento similar al que se describe en el ejemplo 2.00 para proporcionar 8-(1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-N-(2-hidroxietil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (65,0 mg, 44,3 %) como un sólido blanco. Espectro de masa: $M+H^+$ 504. Espectro NMR: ($DMSOd_6$) 1,57 (d, 3H), 2,76 (s, 1,5H), 2,94 (s, 1,5H), 3,07 (bs, 1H), 3,27 (bs, 1H), 3,45 (bs, 1H), 3,51-3,64 (m, 5H), 3,70-3,78 (m, 4H), 4,69 (bs, 0,5H), 4,78 (ns, 0,5H), 5,08 (bs, 1H), 5,60 (s, 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

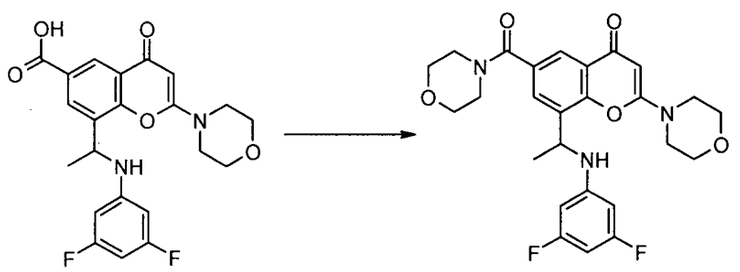
8-(1-(3-cloro-2-fluorofenilamino)etil)-6-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona



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: ($DMSOd_6$) 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 H_2O, 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



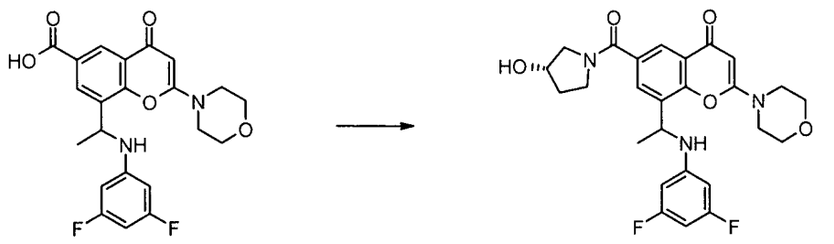
Se agregó TSTU (84 mg, 0,28 mmol) a ácido 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (100 mg, 0,14 mmol) a 25 °C y DIPEA (0,049 mL, 0,28 mmol) disuelta en DCM (1 mL). La solución resultante se agitó a 25°C durante 2 hrs. Se agregó morfolina (0,037 mL, 0,42 mmol). La solución resultante se agitó a 25°C durante 30 minutos y se concentró. El producto un bruto se diluyó con 1mL 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: ($DMSOd_6$) 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)



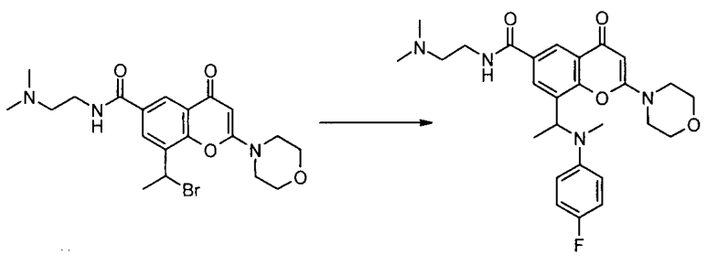
enantiómero 2 enantiómero 2

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 ($[\alpha]^{D}_{20°}$ -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) disuelto 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 a 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

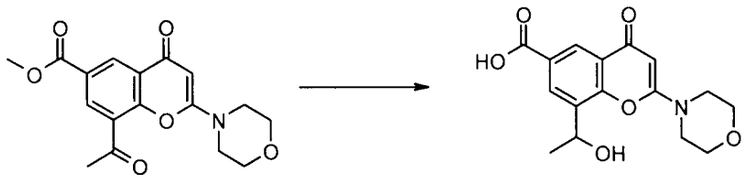
N-(2-(dimetilamino)etil)-8-(1-((4-fluorofenil)(metil)amino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



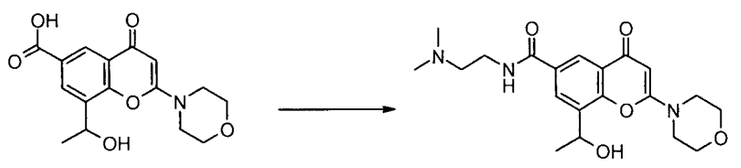
Una solución de hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (85 mg, 0,16 mmol) y 4-fluoro-N-metilanilina (0,077 mL, 0,64 mmol) en NMP (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4h y a 45°C durante 1h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a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

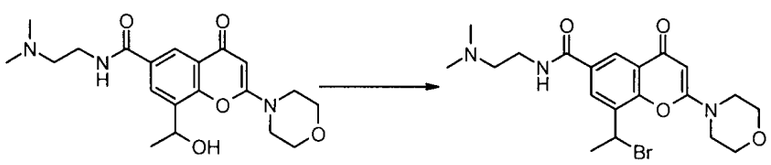


A una suspensión de 8-acetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (193 mg, 0,41 mmol, como se describe en el ejemplo 2.00) en metanol (2 mL) se agregó a -15°C tetrahidroborato de sodio (15,4 mg, 0,41 mmol). La suspensión resultante se agitó a -15°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con a 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 °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°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°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-

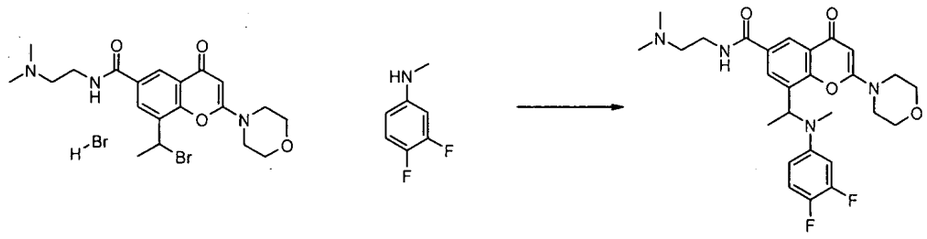
(dimetilamino)etil)-8-(1-hidroxietil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (80 mg, 0,205 mmol, 59,6 %) como un sólido blancuzco. Espectro de masa: $M+H^+$ 390.



A una solución de tribromofosfina 1M en DCM (0,154 mL, 0,15 mmol) a 25 °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°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

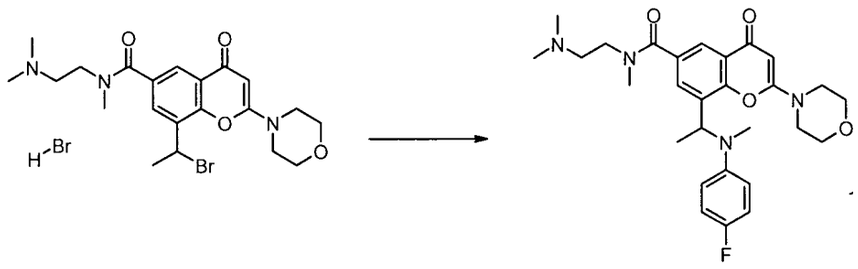


Se hizo reaccionar 3,4-difluoro-N-metilanilina (161 mg, 1,13 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (150 mg, 0,28 mmol) utilizando un procedimiento similar al que se describe en el ejemplo 3.00 para proporcionar 8-(1-((3,4-difluorofenil)(metil)amino)etil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (66,0 mg, 45,6 %). Espectro de masa: $M+H^+$ 515. Espectro NMR: ($DMSOd_6$) 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

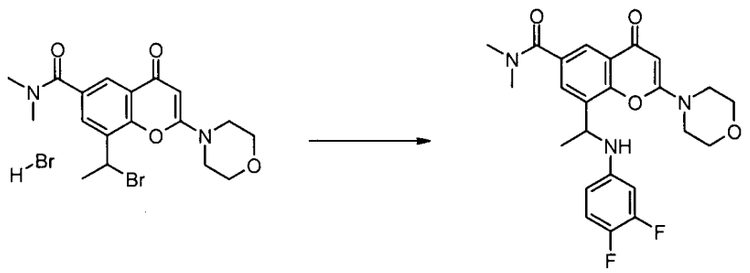


Se hizo reaccionar 4-fluoro-N-metilanilina (82 mg, 0,66 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (90 mg, 0,16 mmol) utilizando un procedimiento similar al que se describe en el ejemplo 3.00 para proporcionar N-(2-(dimetilamino)etil)-8-(1-((4-fluorofenil)(metil)amino)etil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (39,0 mg, 46,4 %) como un sólido blanco. Espectro de masa: $M+H^+$ 511. Espectro NMR: ($DMSOd_6$) 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



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: ($DMSOd_6$) 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:

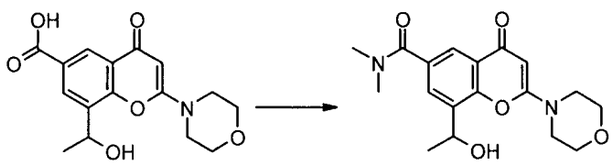
Columna	CelluCoat 250 x 50 10μm
Eluyente	Heptano/EtOH/TEA 50/50/0,1
Temperatura de horno	Ambiente
Flujo	118 mL/min
Longitud de onda	300 nm
Conc. de la muestra	50 mg/ml Heptano/EtOH 1/1
Cantidad de inyección	600 mg

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

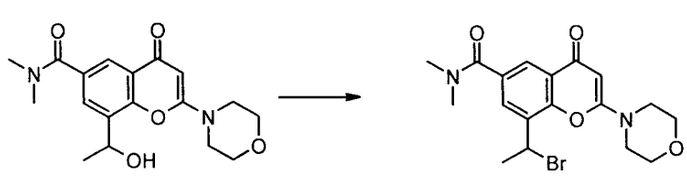
Enantiómero de primera elución 1100 mg (**Ejemplo 3.03a**) $[\alpha]^{D}_{20°}$: +119° (99,1% ee) en MeCN

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

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:



Se agregó en porciones TSTU (108 mg, 0,36 mmol) a ácido 8-(1-hidroxietil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (115 mg, 0,36 mmol, como 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-hidroxietil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (123 mg, 0,355 mmol, 99 %) como un sólido blancuzco. Espectro de masa: M+H+ 347.

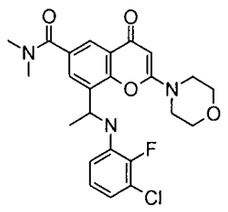


A una solución de tribromofosfina 1M en CH_2Cl_2 (0,346 mL, 0,35 mmol) a 25°C, se agregó por goteo 8-(1-hidroxietil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (120 mg, 0,35 mmol) suspendida en DCM (1 mL). La suspensión resultante se agitó a 25°C durante 4 días. La goma resultante se trituró 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

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



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: ($DMSOd_6$) 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).

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

Columna	Chiralpak IC 21 x 250mm, 5µm
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

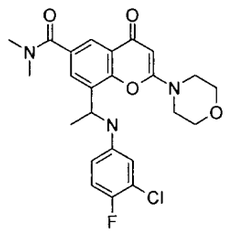
1,8 g de compuesto racémico se separó utilizando las condiciones anteriores para proporcionar:

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

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

Ejemplo 3.05

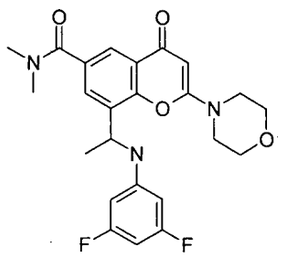
8-(1-(3-cloro-4-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



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: ($DMSOd_6$) 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).

Ejemplo 3.06

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



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: ($DMSOd_6$) 1,52 (d, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 3,50-3,64 (m, 4H), 3,70-3,79 (m, 4H), 4,97-5,05 (m, 1H), 5,60 (m, 1H), 6,15 (dd, 2H), 6,22 (tt, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,81 (d, 1H).

Este 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
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 3.06á**) $[\alpha]^{D}_{20}$= + 121,8° en EtOH.

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

Los tiempos de retención (temperatura ambiente) son de separación HPLC analítica post quiral (1 mL/min, 20 µm 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 (2θ)	**% 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

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.

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

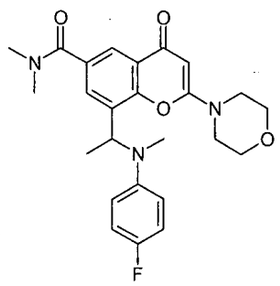
la forma A. Esta forma tenía los siguientes picos característicos de difracción de rayos X en polvo:

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

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

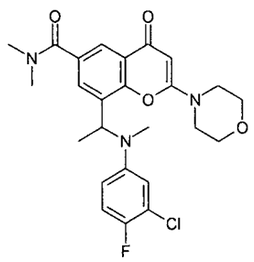


Se hizo reaccionar 4-fluoro-N-metilanilina (204 mg, 1,63 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (200 mg, 0,41 mmol, como se describe en el ejemplo 3.03), utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3.00, para proporcionar 8-(1-((4-fluorofenil)(metil)amino)etil)-N,N-

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: ($DMSOd_6$) 1,55 (d, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,20-3,27 (m, 2H), 3,27-3,33 (m parcialmente oculto por H_2O, 2H), 3,42-3,48 (ms, 2H), 3,48-3,56 (m, 2H), 5,48 (q, 1H), 5,54 (s, 1H), 6,83 (dd, 2H), 7,04 (dd, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,86 (d, 1H).

Ejemplo 3.08

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



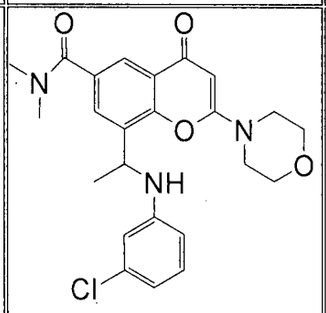
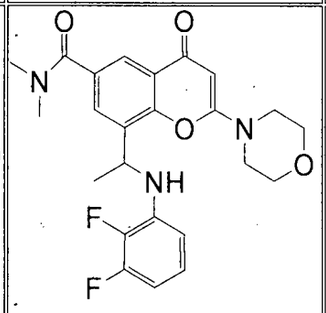
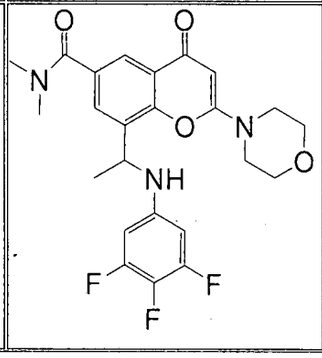
Se hizo reaccionar 3-cloro-4-fluoro-N-metilanilina (260 mg, 1,63 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (200 mg, 0,41 mmol, como se describe en el ejemplo 3.03), utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3.00, para proporcionar 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: ($DMSOd_6$) 1,55 (d, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,20-3,29 (m, 2H), 3,30-3,37 (m parcialmente oculto por H_2O, 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).

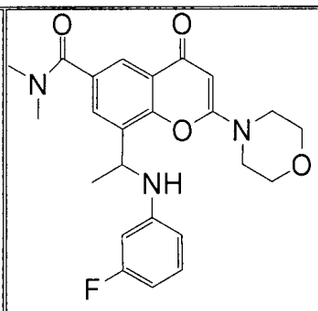
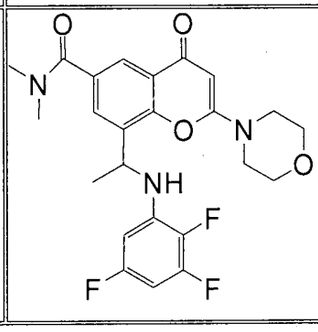
Ejemplos 3.09-3.13

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
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:

Espectro NMR: ($CDCl_3$) 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: ($CDCl_3$) 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:

Espectro NMR: ($CDCl_3$) 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: ($CDCl_3$) 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: ($CDCl_3$): 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 $[\alpha]^{D}_{20°}$: +50° en DCM (enantiómero 1)

Ejemplo 3.13a.

Enantiómero de segunda elución: 1,9 g aislados $[\alpha]^{D}_{20°}$:-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:

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

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 mcL 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

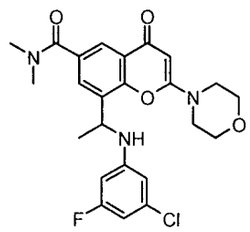
muestra se eliminó de la bandeja, se retiró la tapa y la suspensión se dejó secar bajo condiciones ambiente antes de analizarse mediante XRPD y DSC. Esta forma (forma B) se determinó que era cristalina mediante XRPD (figura G) y se observó que era diferente a la forma A. La forma tenía los siguientes picos característicos de difracción de rayos X en polvo:

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

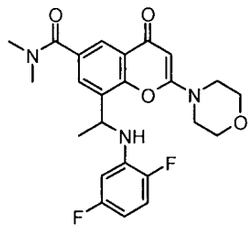
8-(1-(3-cloro-5-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



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

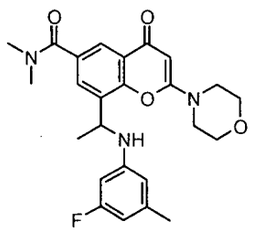
8-(1-(2,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



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 ($DMSOd_6$): 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

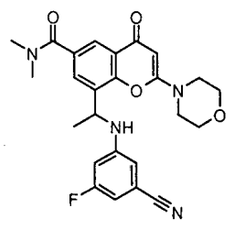


Se hizo reaccionar 3-fluoro-5-metilanilina (0,091 mL, 0,82 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (0,1 g, 0,20 mmol) utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3.03 para proporcionar 8-(1-(3-fluoro-5-metilfenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (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

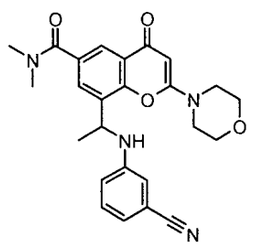


Se hizo reaccionar 3-amino-5-fluorobenzonitrilo (0,111 g, 0,82 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (0,1 g, 0,20 mmol) utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3.03 para proporcionar 8-(1-(3-ciano-5-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (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).

Ejemplo 3.18

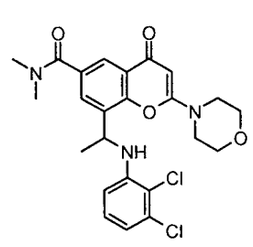
8-(1-(3-cianofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



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

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



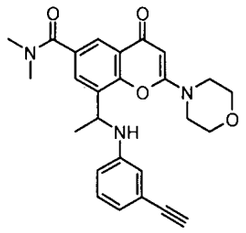
Se hizo reaccionar 2,3-dicloroanilina (0,097 mL, 0,82 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (0,1 g, 0,20 mmol) utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3.03 para

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

Ejemplo 3.20

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

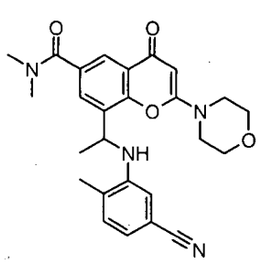


Se hizo reaccionar 3-etinilanilina (0,083 mL, 0,73 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (0,09 g, 0,18 mmol) utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3.03 para proporcionar 8-(1-(3-etinilfenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida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

Espectro NMR ($DMSOd_6$): 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

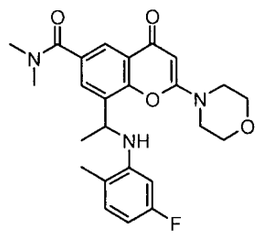


Se hizo reaccionar 3-amino-4-metilbenzonitrilo (108 mg, 0,82 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (100mg, 0,20 mmol) utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3.03 para proporcionar 8-(1-(5-ciano-2-metilfenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida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

Espectro NMR ($DMSOd_6$): 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

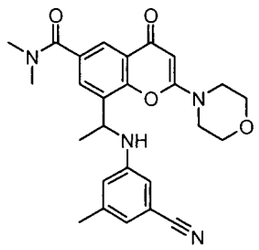
8-(1-(5-fluoro-2-metilfenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



Se hizo reaccionar 5-fluoro-2-metilanilina (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 ($DMSOd_6$): 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

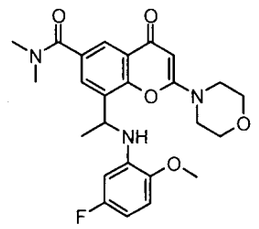


Se hizo reaccionar 3-amino-5-metilbenzonitrilo (108 mg, 0,82 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (100mg, 0,20 mmol) utilizando un procedimiento análogo similar al que se describe en el ejemplo 3.03 para proporcionar 8-(1-(3-ciano-5-metilfenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carbox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

Espectro NMR ($DMSOd_6$): 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

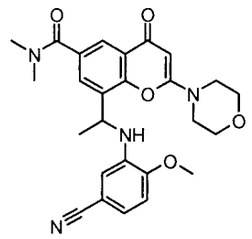
8-(1-(5-fluoro-2-metoxifenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



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 ($DMSOd_6$): 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

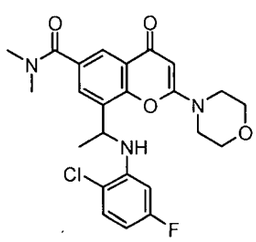


Se hizo reaccionar 3-amino-4-metoxibenzonitrilo (121 mg, 0,82 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (100mg, 0,20 mmol) utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3.03 para proporcionar 8-(1-(5-ciano-2-metoxifenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida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

Espectro NMR ($DMSOd_6$): 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

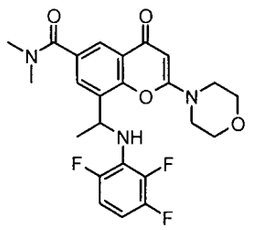


Se hizo reaccionar 2-cloro-5-fluoroanilina (119 mg, 0,82 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (100mg, 0,20 mmol) utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3.03 para proporcionar 8-(1-(2-cloro-5-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (45 mg, 47%) como un sólido blanco. Espectro de masa: M+H+ 474. Espectro NMR ($DMSOd_6$): 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

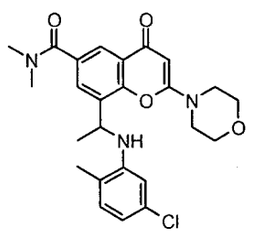
N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,6-trifluorofenilamino)etil)-4H-cromeno-6-carboxamida



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 ($DMSOd_6$): 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

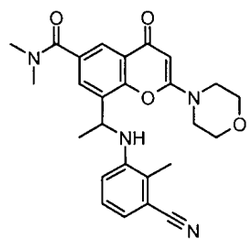


Se hizo reaccionar 5-cloro-2-metilanilina (0,098 mL, 0,82 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (100mg, 0,20 mmol) utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3.03 para proporcionar 8-(1-(5-cloro-2-metilfenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-

cromeno-6-carboxamida (56 mg, 58%) como un sólido blanco. Espectro de masa: M+H+ 470. Espectro NMR ($DMSOd_6$): 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

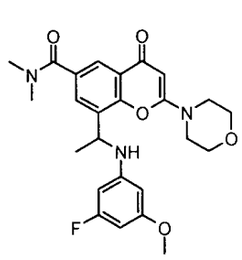


Se hizo reaccionar 3-amino-2-metilbenzonitrilo (108 mg, 0,82 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (100mg, 0,20 mmol) utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3.03 para proporcionar 8-(1-(3-ciano-2-metilfenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida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

Espectro NMR ($DMSOd_6$): 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

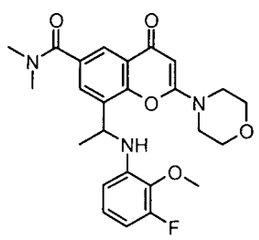
8-(1-(3-fluoro-5-metoxifenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



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 ($DMSOd_6$): 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

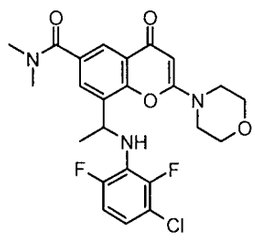
8-(1-(3-fluoro-2-metoxifenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



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 ($DMSOd_6$): 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

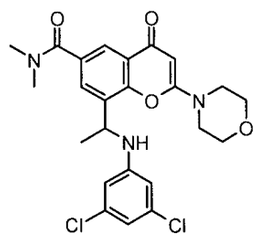
8-(1-(3-cloro-2,6-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



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 ($DMSOd_6$): 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

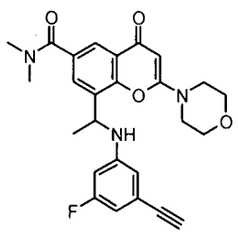
8-(1-(3,5-diclorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



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 ($DMSOd_6$): 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

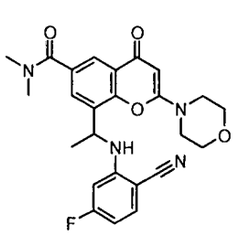
8-(1-(3-etinil-5-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



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 ($DMSOd_6$): 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

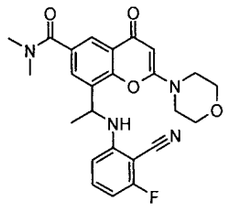


Se hizo reaccionar 2-amino-4-fluorobenzonitrilo (111 mg, 0,82 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (100 mg, 0,20 mmol) utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3.03 para proporcionar 8-(1-(2-ciano-5-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida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

Espectro NMR ($DMSOd_6$): 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

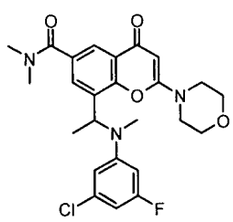
8-(1-(2-ciano-3-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



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 ($DMSOd_6$): 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

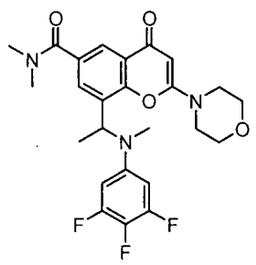
8-(1-((3-cloro-5-fluorofenil)(metil)amino)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



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 ($DMSOd_6$): 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 H_2O, 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).

Ejemplo 3.38

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

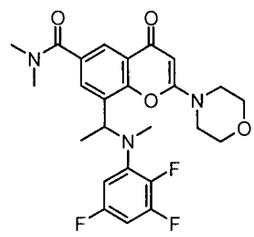


Se hizo reaccionar 3,4,5-trifluoro-N-metilanilina (197 mg, 1,22 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (150 mg, 0,31 mmol) utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3.03 para proporcionar N,N-dimetil-8-(1-(metil(3,4,5-trifluorofenil)amino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamid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

Espectro NMR ($DMSOd_6$): 1,54 (d, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,91 (bs, 3H), 3,00 (bs, 3H), 3,24-3,31 (m parcialmente oculto por H_2O, 2H), 3,33-3,42 (m parcialmente oculto por H_2O, 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

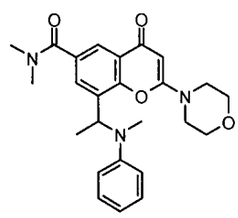


Se hizo reaccionar 2,3,5-trifluoro-N-metilanilina (197 mg, 1,22 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (150 mg, 0,31 mmol) utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3.03 para proporcionar N,N-dimetil-8-(1-(metil(2,3,5-trifluorofenil)amino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamid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

Espectro NMR ($DMSOd_6$): 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 H_2O, 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



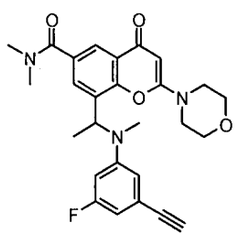
Se hizo reaccionar N-metilanilina (153 mg, 1,43 mmol) con hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (175 mg, 0,36 mmol) utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 3.03 para proporcionar N,N-dimetil-8-(1-(metil(fenil)amino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (57 mg, 37 %) como un sólido blanco. Espectro de masa: M+H+ 436.

Espectro NMR ($DMSOd_6$): 1,57 (d, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,90 (bs, 3H), 3,00 (bs, 3H), 3,16-3,22 (m, 2H), 3,23-3,31 (m parcialmente oculto por H_2O, 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).

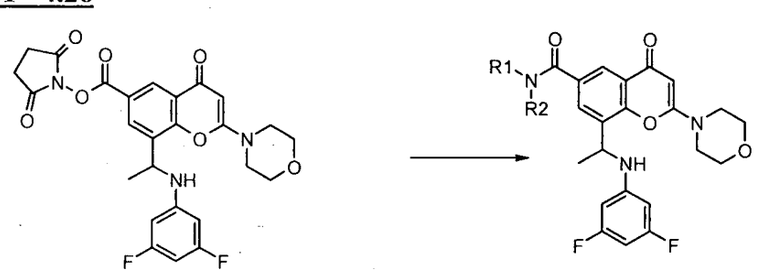
Ejemplo 3.41

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



Se agitaron 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (185 mg, 0,37 mmol), N,N-dietilanilina (174 µl, 1,10 mmol) y 3-etinil-5-fluoro-N-metilanilina (60 mg, 0,40 mmol) en DMF (1043 µl) a 50°C durante 2 días.
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 ($DMSOd_6$): 1,55 (d, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,92 (bs, 3H), 3,01 (bs, 3H), 3,18-3,27 (m, 2H), 3,28-3,33 (m parcialmente oculto por H_2O, 2H), 3,40-3,48 (m, 2H), 3,48-3,57 (m, 2H), 4,21 (s, 1H), 5,54 (q, 1H), 5,62 (s, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,89 (d, 1H).

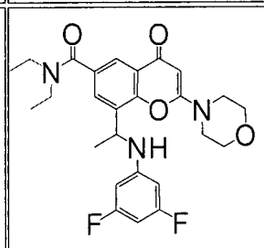
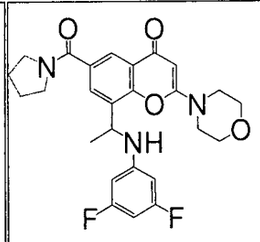
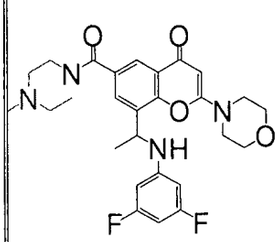
Ejemplos 4.01 - 4.26

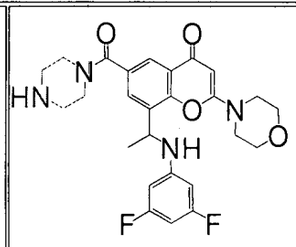
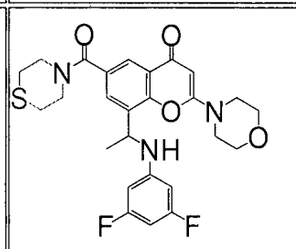
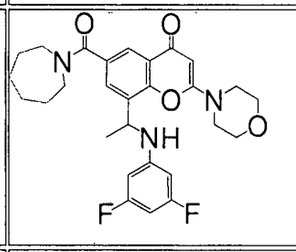
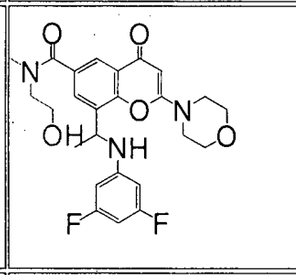
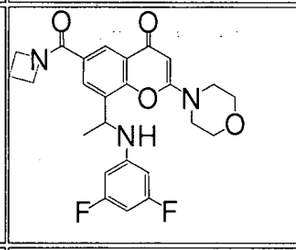
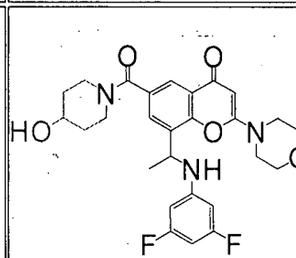


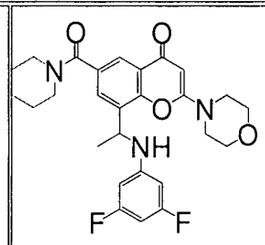
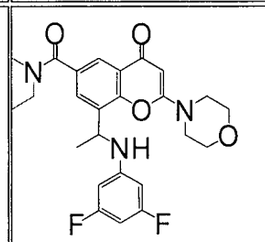
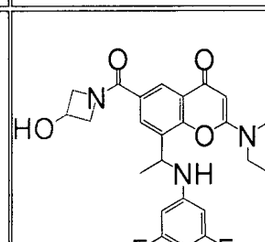
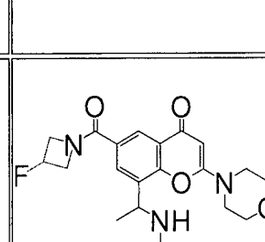
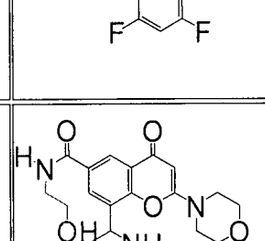
Se introdujeron 0,17 mmoles de una solución preparada previamente de 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de 2,5-

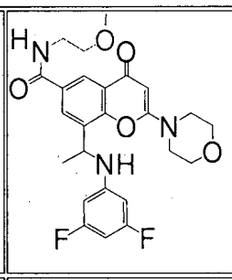
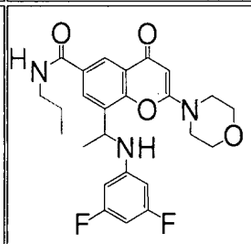
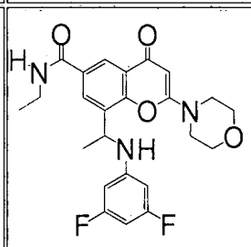
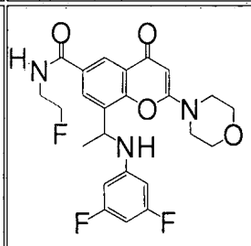
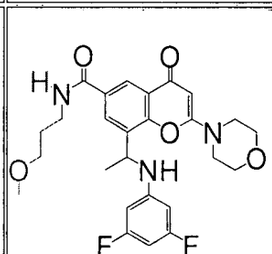
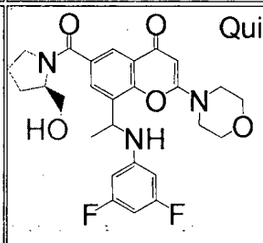
dioxopirrolidin-1-ilo en 26 recipientes, donde cada uno contenía la amina apropiada (0,51 mmol) para cada compuesto ejemplar (como se muestra en la columna "Nombre de reactivo" en la tabla II). La solución resultante se agitó a 35°C durante 2 hrs, se concentró a sequedad y se diluyó con DMF (1,5 mL). 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.

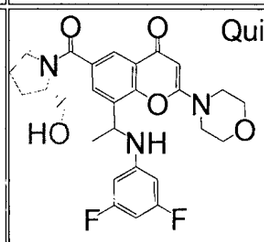
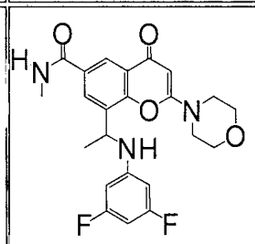
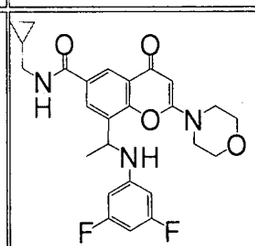
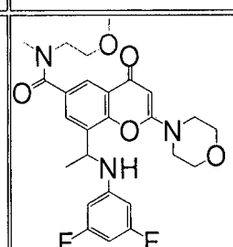
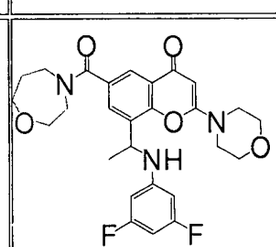
Tabla II

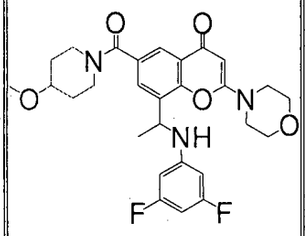
EJ.	Estructura	Nombre del reactivo	Producto	Masa del producto (mg)	Rendimiento %	MH+
4.01		dietilamina	8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dietil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida	46	56,2	486
4.02		pirrolidina	8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-6-(pirrolidina-1-carbonil)-4H-cromeno-4-ona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

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-hidroxietil)-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**

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**

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)-2-morfolino-4-oxo-N-propil-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**
4.20		(R)-pirrolidin-2-ilmetanol	8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-6-((R)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-	**53**	**60,7**	**514**

			cromeno-4-ona			
4.21		(S)-pirrolidin-2-ilmetanol	8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-6-((S)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona	**52**	**59,3**	**514**
4.22		metanamina	8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N-meti¹-2-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**
4.25		Hidrocloruro 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: ($DMSOd_6$) 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).

Ejemplo 4.02: Espectro NMR: ($DMSOd_6$) 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 H_2O, 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).

Ejemplo 4.03: Espectro NMR: ($DMSOd_6$) 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: ($DMSOd_6$) 1,52 (d, 3H), 2,43 (bs, 2H), 2,69 (bs, 2H), 3,00 (bs, 2H), 3,46 (bs parcialmente oculta por H_2O, 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:

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.

Ejemplo 4.05 : Espectro NMR: ($DMSOd_6$) 1,52 (d, 3H), 2,32 (bs, 2H), 2,66 (bs, 2H), 3,45 (bs parcialmente oculta por H_2O, 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).

Ejemplo 4.06 : Espectro NMR: ($DMSOd_6$) 1,11-1,22 (m, 1H), 1,22-1,32 (m, 1H), 1,32-1,43 (m, 2H), 1,44-1,55 (m, 2H), 1,52 (d, 3H), 1,62-1,73 (m, 2H), 3,03-3,12 (m, 2H), 3,37-3,45 (m parcialmente oculto por H_2O, 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: ($DMSOd_6$) a 323 °K: 1,54 (d, 3H), 2,90 (bs, 3H), 3,20 (bs parcialmente oculta por H_2O, 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: ($DMSOd_6$) 1,51 (d, 3H), 2,17-2,28 (m, 2H), 3,49-3,64 (m, 4H), 3,70-3,79 (m, 4H), 3,97-4,09 (m, 2H), 4,09-4,20 (m, 2H), 4,97-5,06 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 6,15 (dd, 2H), 6,23 (ddd, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,03 (d, 1H).

Ejemplo 4.09: Espectro NMR: ($DMSOd_6$) a 323 °K: 1,27 (bs, 2H), 1,54 (d, 3H), 1,64 (bs, 2H), 3,04 (bs, 2H), 3,49 (bs, 1H), 3,52-3,62 (m, 4H), 3,63 (bs, 1H), 3,66-3,74 (bs, 1H), 3,72-3,80 (m, 4H), 4,66 (d, 1H), 4,97-5,05 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 6,15 (dd, 2H), 6,20 (ddd, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,80 (d, 1H).

Ejemplo 4.10: Espectro NMR: ($DMSOd_6$) a 323 °K: 1,39 (bs, 4H), 1,54 (d, 3H), 1,54-4,64 (m, 2H), 3,31 (bs parcialmente oculta por H_2O, 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: ($DMSOd_6$) a 323 °K: 0,96 (bs, 3H), 1,54 (d, 3H), 2,85 (bs, 3H), 3,23 (bs parcialmente oculta por H_2O, 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).

Ejemplo 4.12: Espectro NMR: ($DMSOd_6$) 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: ($DMSOd_6$) 323 °K: 1,53 (d, 3H), 3,52-3,66 (m, 4H), 3,71-3,82 (m, 4H), 4,04-4,24 (m, 2H), 4,29-4,51 (m, 2H), 4,98-5,09 (m, 1H), 5,39 (ddddd, 1H), 5,59 (s, 1H), 6,17 (dd, 2H), 6,20 (ddd, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,81(s, 1H), 8,06 (d, 1H).

Ejemplo 4.14: Espectro NMR: ($DMSOd_6$) 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).

Ejemplo 4.15: Espectro NMR: ($DMSOd_6$) 1,52 (d, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,35-3,42 (m parcialmente oculto por H_2O, 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: ($DMSOd_6$) 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).

Ejemplo 4.17 : Espectro NMR: ($DMSOd_6$) 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: ($DMSOd_6$) 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).

Ejemplo 4.19: Espectro NMR: ($DMSOd_6$) 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 H_2O, 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: ($DMSOd_6$) 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 4.21: Espectro NMR: ($DMSOd_6$) 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: ($DMSOd_6$) 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).

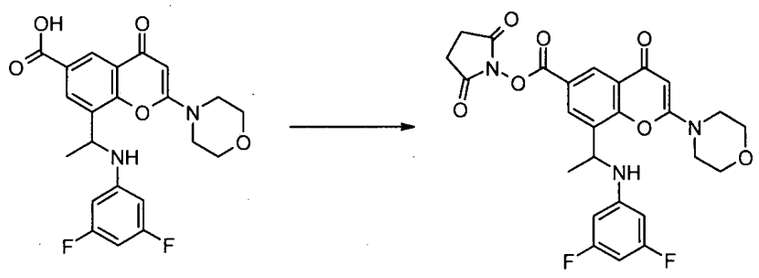
Ejemplo 4.23: Espectro NMR: ($DMSOd_6$) 0,18-0,27 (m, 2H), 0,39-0,48 (m, 2H), 0,98-1,08 (m, 1H), 1,51 (d, 3H), 3,08-3,16 (m, 2H), 3,51-3,64 (m, 4H), 3,71-3,80 (m, 4H), 4,97-5,06 (m, 1H), 5,63 (s, 1H), 6,15 (dd, 2H), 6,23 (ddd, 1H), 7,05 (d, 1H), 8,09(d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,86 (t, 1H).

Ejemplo 4.24 : Espectro NMR: ($DMSOd_6$) a 323 °K: 1,52 (d, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,02-3,50 (m parcialmente oculto por H_2O, 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).

Ejemplo 4.25: Espectro NMR: ($DMSOd_6$) 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: ($DMSOd_6$) 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).

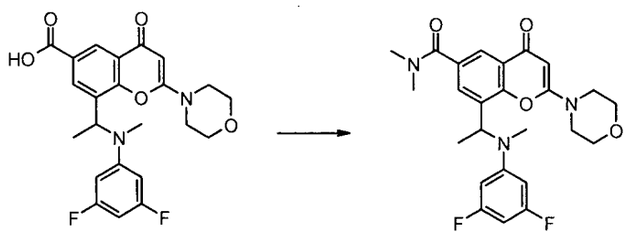
El 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo utilizado como material de partida para la preparación de los compuestos de los Ejemplos 4.01- 4.26 se preparó como se indica a continuación:



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

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



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 ($DMSOd_6$): 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 H_2O, 2H), 3,41-3,49 (m, 2H), 3,49-3,57 (m, 2H), 5,55 (s, 1H), 5,58 (q, 1H), 6,40 (t, 1H), 6,53 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,89 (d, 1H).

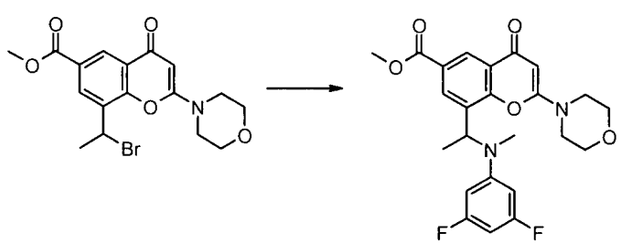
Este compuesto racémico se resolvió mediante HPLC quiral preparativa utilizando las siguientes condiciones:

Columna	Chiralpak IA ; 21 x 250mm, 5µ

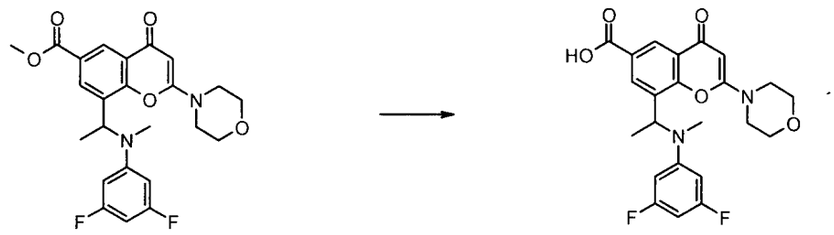
Eluyente	CO2/MeOH 75:25
Temperatura de horno	40°C
Flujo	60 mL/min
Longitud de onda	220 nm
Conc. de la muestra	50 mg/mL en MeOH
Inyección	50 mg

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



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 trituró 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 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.



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.

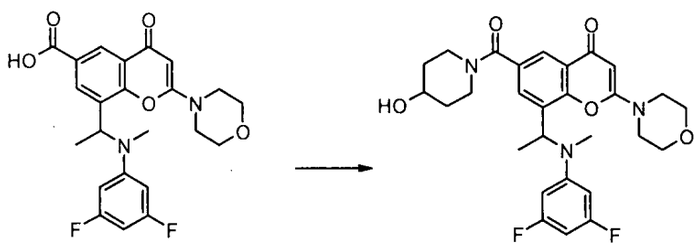
El compuesto del ejemplo 5.0a también puede prepararse utilizando el siguiente método alternativo:

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; $[\alpha]^{D}_{20}$= -122,6° 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 (30mL) 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 u a espuma blancuzca.

Ejemplo 5.01

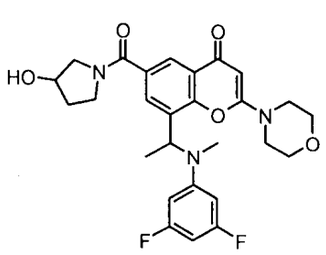
8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona



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) disuelto 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 ($DMSOd_6$ 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

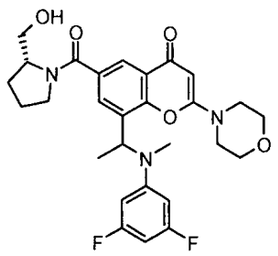


Este compuesto se preparó utilizando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 5.01. Se usó pirrolidin-3-ol (0,028 mL, 0,35 mmol) en lugar de piperidin-4-ol para proporcionar 8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-(3-hidroxipirrolidina-1-

carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona (80 mg, 53%) como un sólido blanco. Espectro de masa: M+H$^+$ 514. Espectro NMR (DMSOd_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

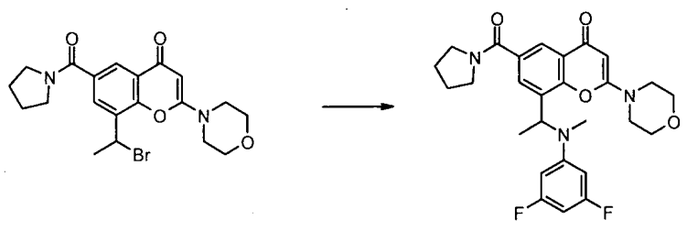
8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-6-((R)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona



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 (DMSOd_6 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).

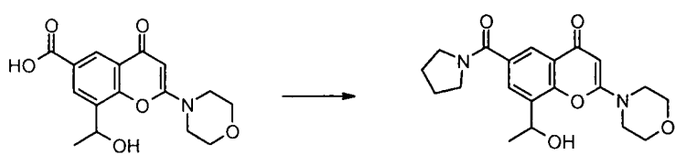
Ejemplo 6.0

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



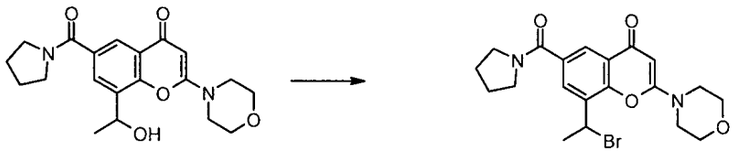
Se agitaron 3,5-difluoro-N-metilanilina (222 mg, 1,55 mmol), hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-2-morfolino-6-(pirrolidina-1-carbonil)-4H-cromeno-4-ona (200 mg, 0,39 mmol) y yoduro de potasio (64,3 mg, 0,39 mmol) en CHCl3 (0,8 mL) y MeOH (0,2 mL) a 20°C durante 25 hrs. La mezcla de reacción se concentró 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 ($DMSOd_6$): 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).

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:



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-hidroxietil)-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

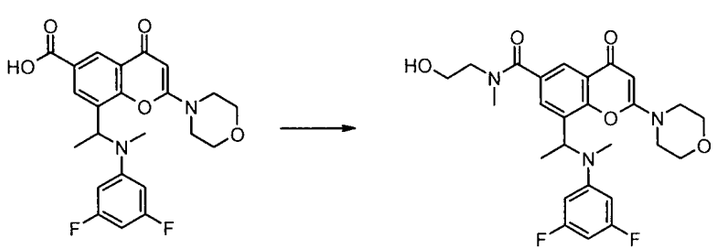
columna de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con un 2 a 7% de metanólico amoníaco (7 N) en DCM. El solvente se evaporó a sequedad, el residuo se trituró en etilacetato (10 mL), se recogió por filtración y se secó para proporcionar 8-(1-hidroxietil)-2-morfolino-6-(pirrolidina-1-carbonil)-4H-cromeno-4-ona (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 ($DMSOd_6$): 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

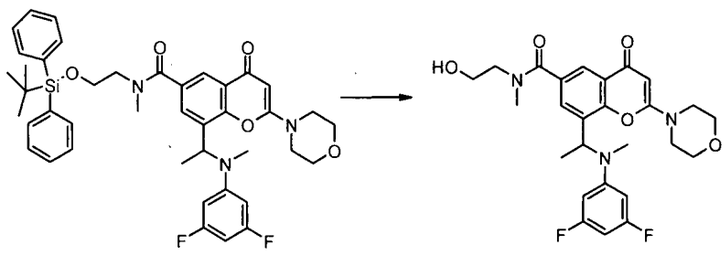


Se agregó en una porción TBTU (108 mg, 0,34 mmol) a una solución agitada de ácido 8-(1-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)etil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico

(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 ($DMSOd_6$ a 323 °K): 1,58 (d, 3H), 2,65 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,23-3,40 (m, 5H), 3,4-3,71 (m, 7H), 4,74 (bs, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,57 (q, 1H), 6,38 (t, 1H), 6,53 (d, 2H), 7,74 (bs, 1H), 7,93 (s, 1H).

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)

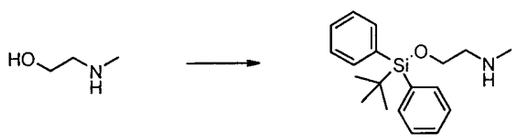


enantiómero 1 enantiómero 1

Se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (0,568 mL, 0,57 mmol) a una solución agitada de 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 (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, $[\alpha]^D_{20°}$:-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-butildifenilsililoxi)-N-metiletanamina (4,4 g, 53%) como un aceite incoloro. Espectro NMR (DMSOd_6): 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:

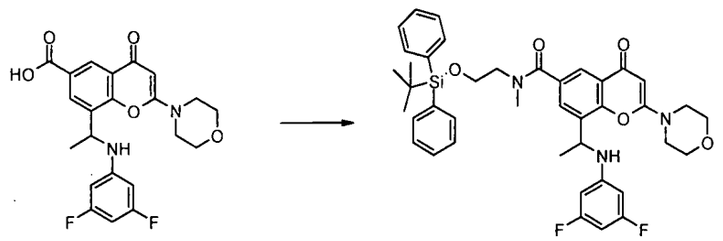
Instrumento	Kronlab
Columna	100mm Chiralpak IC 20µm
Eluyente	DCM/IPA/HOAC/TEA 50/50/0,2/0,1
Temperatura de horno	Ambiente
Flujo	350ml/min

Longitud de onda	254 nm, 280 nm
Conc. de la muestra	4,5g/100ml en DCM/IPA 50/50
Volumen de inyección	100 mL
Tiempo de ejecución	40 min

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

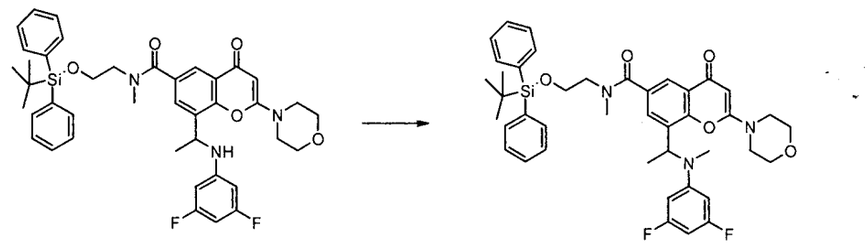
Enantiómero de primera elución 24 g (fortaleza 76%) $[\alpha]^{D}_{20°}$: +115° en MeCN (enantiómero 1)

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



enantiómero 1 enantiómero 1

Se agregó hidrocloruro 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; $[\alpha]^{D}_{20°}$: +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.

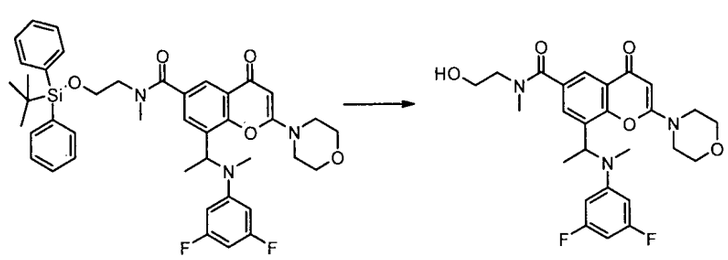


enantiómero 1 enantiómero 1

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-difluorofenil)(metil)amino)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)

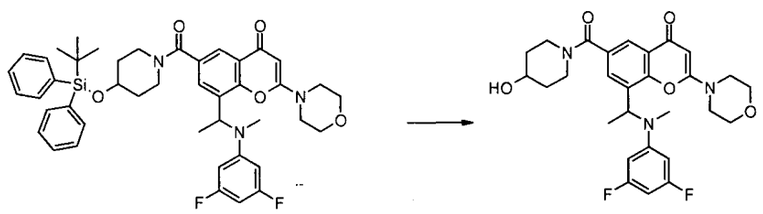


enantiómero 2 enantiómero 2

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 ($[\alpha]^{D}_{20°}$:-102°). De este modo N-(2-(terc-butildifenilsililoxi)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 $[\alpha]^{D}_{20°}$: +10°in MeCN. Espectro de masa: M+H$^+$ 502. Espectro NMR ($DMSOd_6$): 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)



enantiómero 2 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-butildifenilsililoxi)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, $[\alpha]^{D}_{20°}$:-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)-

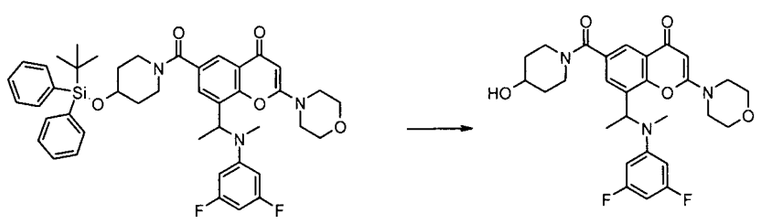
2-morfolino-4H-cromeno-4-ona enantiómero 2 (1,7 g, 82%) como un sólido blanco. Espectro de masa: $M+H^+$ 528, $[\alpha]^D_{20°}$: +7° en MeCN.

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-butildifenilsililoxi)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)

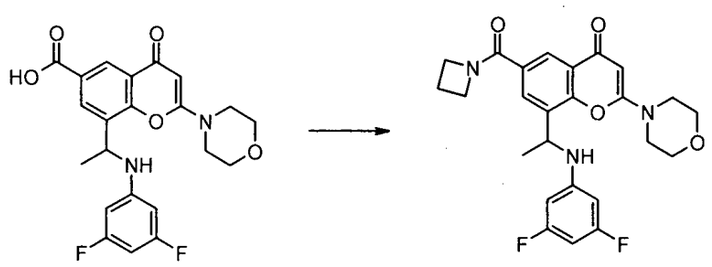


enantiómero 1 enantiómero 1

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 ($[\alpha]^D_{20°}$: +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. $[\alpha]^D_{20°}$:-3° en MeCN. Espectro de masa: $M+H^+$ 528.

Ejemplo 7.02

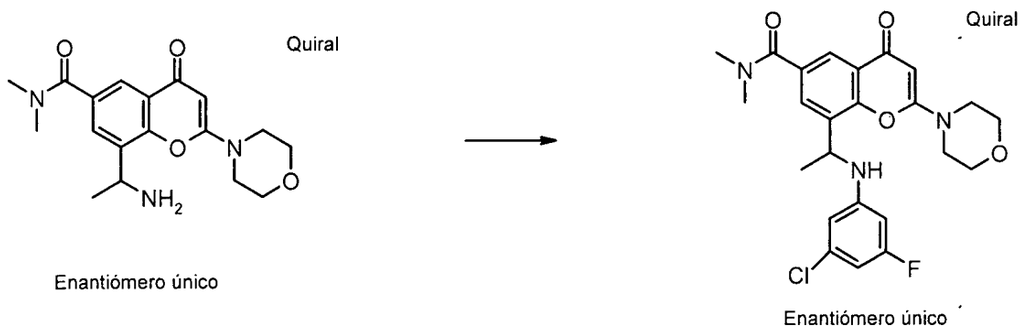
6-(azetidina-1-carbonil)-8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-morfolino-4H-cromeno-4-ona (enantiómero 2)



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 ($[\alpha]^{D}_{20°}$:-102°, 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, $[\alpha]^{D}_{20°}$:-113° en MeCN. Espectro NMR ($DMSOd_6$): 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).

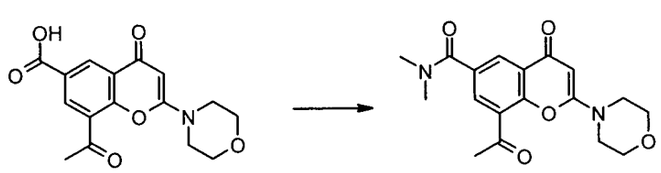
Ejemplo 8.0

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



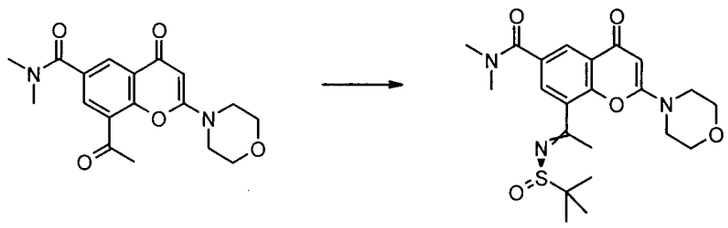
A una mezcla de 8-(1-aminoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (350 mg, 1,01 mmol, enantiómero único, $[\alpha]^{D}_{20°}$: +35° en acetonitrilo), carbonato de cesio (1288 mg, 3,95 mmol), (9,9-dimetil-9H-xantena-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (147 mg, 0,25 mmol) y 1-bromo-3-cloro-5-fluorobenceno (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, $[\alpha]^{D}_{20°}$:-138°. Espectro NMR ($DMSOd_6$): 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, $[\alpha]^{D}_{20°}$: +35° en acetonitrilo), utilizada como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

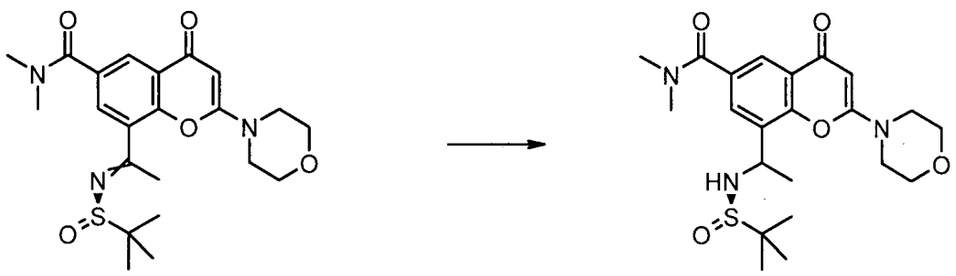


Se agregó N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (9,4 mL, 53,9 mmol) a ácido 8-acetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (5,7g, 18 mmol) en DCM (100 mL). Cinco minutos después se agregaron hidrocloruro de dimetilamina (2,9 g, 35,9 mmol) y tetrafluoroborato de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (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.

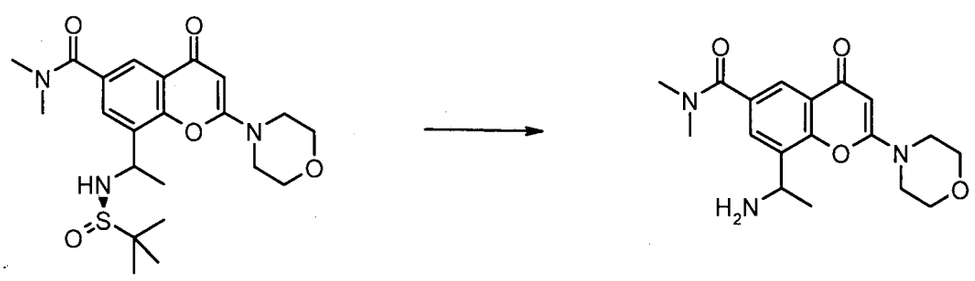


Se agregó tetraetoxititanio (12,5 g, 46,5 mmol) a una solución agitada de 8-acetil-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (4 g, 11,6 mmol) y (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,48 g, 20,4 mmol) en THF (100 mL) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó bajo reflujo durante 24 hrs. 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-butilsulfinilimino)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.



La 8-(1-(terc-butilsulfinilimino)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 Na_2CO_3 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-dimetiletilsulfinamido)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-dimetiletilsulfinamido)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-dimetiletilsulfinamido)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.

199



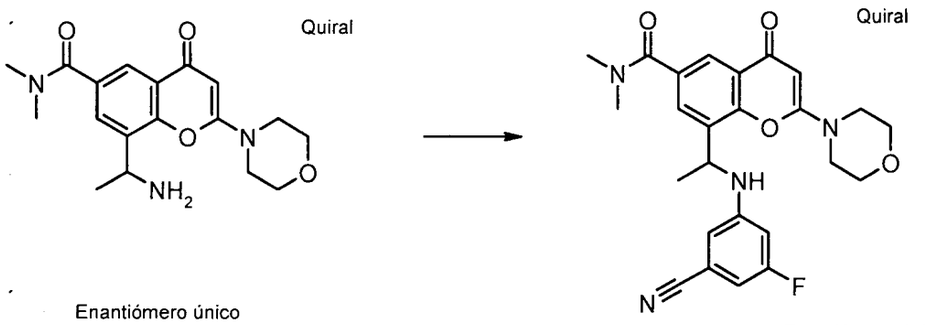
Enantiómero único

Enantiómero único

Se agregó cloruro de hidrógeno en dioxano 4M (15 mL, 60,1 mmol) a 8-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)etil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (2,7 g, 6,0 mmol) 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 (NH_4Cl) 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, $[\alpha]^{D}_{20°}$: +35° en acetonitrilo.

Ejemplo 8.01

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



Enantiómero único

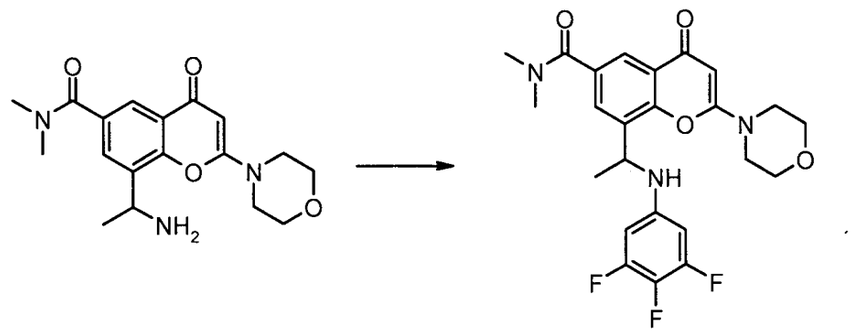
Enantiómero único

Se hizo reaccionar 8-(1-aminoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (300 mg, 0,87 mmol, $[\alpha]^{D}_{20°}$: +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, $[\alpha]^{D}_{20°}$:-128° en MeCN. Espectro NMR ($CDCl_3$): 1,51 (d, 3H), 2,91 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,44-3,60 (m, 4H), 3,78-3,93 (m, 4H), 4,85-4,94 (m, 1H), 5,17 (d, 1H), 5,56 (s, 1H), 6,38 (ddd, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,61 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,12 (d, 1H).

Ejemplo 8.02

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



Enantiómero único

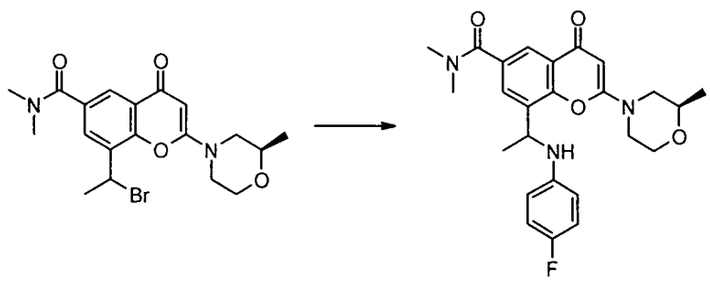
Enantiómero único

Se pesaron 8-(1-aminoetil)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (232 mg, 0,67 mmol, $[\alpha]^{D}_{20°}$: +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, $[\alpha]^{D}_{20°}$:-108° en MeCN. Espectro NMR ($CDCl_3$): 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

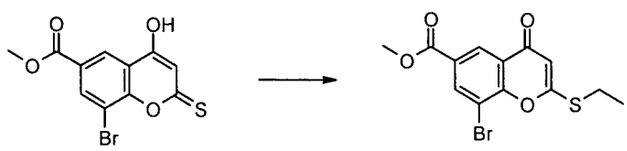


Se agitaron hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (150 mg, 0,30 mmol) y 4-fluoroanilina (0,113 mL, 1,19 mmol) en DMA (1mL) a temperatura ambiente durante 4 hrs. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa utilizando 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 ($DMSOd_6$): 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).

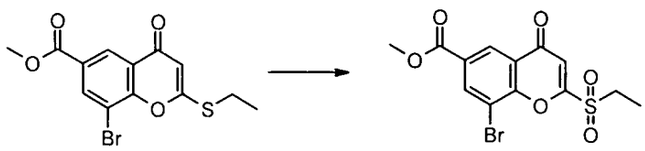
El hidrobromuro de 8-(1-bromoetil)-N,N-dimetil-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida, utilizado como material de partida, se preparó como se indica a continuación:



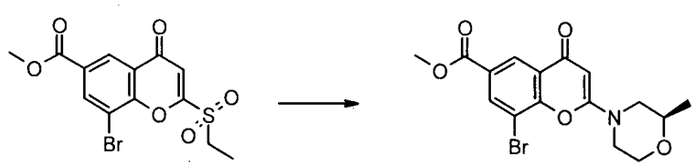
A una suspensión de 3-acetil-5-bromo-4-hidroxibenzoato de metilo (75 g, 258 mmol) en THF (350 mL) a -50°C bajo nitrógeno se agregó bis(trimetilsilil)amida de sodio (1M en THF) (904 mL, 903,58 mmol) durante un periodo de 15 min. La solución oscura se dejó calentar a -5-0°C y se agitó durante 1h. Se agregó 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 H_2SO_4 (750 mL) (se necesita captar el H_2S 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-(etiltio)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (1,8 g, 72%) como un sólido anaranjado. Espectro de masa: $M+H^+$ 343.



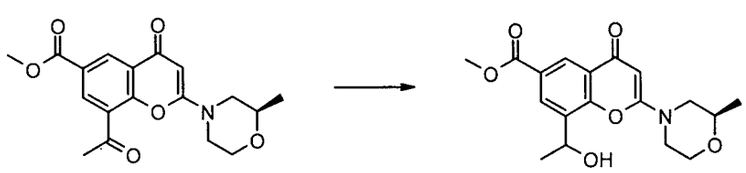
A una solución agitada de 8-bromo-2-(etiltio)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (1,8 g, 5,24 mmol) en DCM (40 mL) se agregó por goteo ácido 3-clorobenzoperoxoico (2,59 g, 10,49 mmol) mientras se mantenía la temperatura en el entorno de los 20°C con un baño de enfriamiento y se dejó en agitación 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 sulfotioato de sodio (0,651 g, 2,62 mmol) en 30mL H_2O y dos veces con una solución de $NaHCO_3$. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para proporcionar 8-bromo-2-(etilsulfonil)-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.



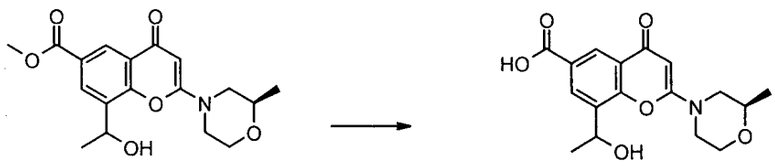
Una mezcla de hidrocloruro de (R)-2-metilmorfolina (0,436 g, 3,17 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,184 mL, 6,80 mmol) en DCM (5 mL) se agregó por goteo a una solución agitada de 8-bromo-2-(etilsulfonil)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (0,85 g, 2,27 mmol) en DCM (10 mL) a 10°C bajo 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.



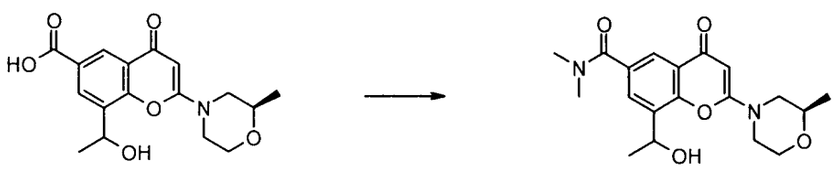
Se desgasificaron 8-bromo-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (1,45 g, 3,79 mmol), bis(trifenilfosfina) cloruro de paladio (II) (0,107 g, 0,15 mmol) y tributil(1-etoxivinil)stannano (1,346 mL, 3,98 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL), se purgó con argón y se calentó hasta 90°C 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 $NaHCO_3$ 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.



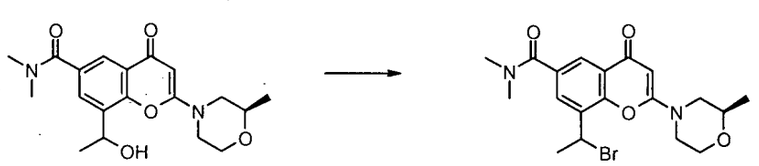
A una solución de 8-acetil-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (1,15 g, 3,33 mmol) en MeOH (20 mL)/DCM (10 mL) se agregó tetrahidroborato de sodio (0,139 g, 3,66 mmol) a -10°C. Después de 15 min, la mezcla de reacción se inactivó con agua (50 mL). Los extractos volátiles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



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.



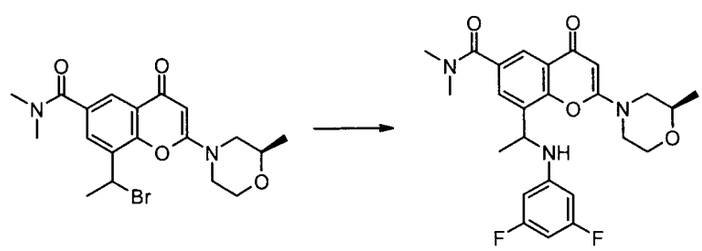
Se agregó en porciones tetrafluoroborato de 2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (2,38 g, 3,96 mmol) a ácido 8-(1-hidroxietil)-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (0,88 g, 2,64 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,380 mL, 7,92 mmol) suspendida en DCM (15 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 metanólico amoníaco (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.



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.

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 ($DMSOd_6$): 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 10µm

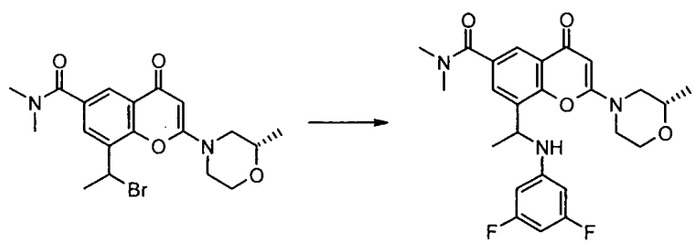
Eluyente	Heptano/IPA/TEA 50/50/0,1
Temperatura de horno	Ambiente
Flujo	120 mL/min
Longitud de onda	270 nm
Conc. de la muestra	50 mg/ml EtOH/DCM 1:1
Cantidad de inyección	495 mg

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

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

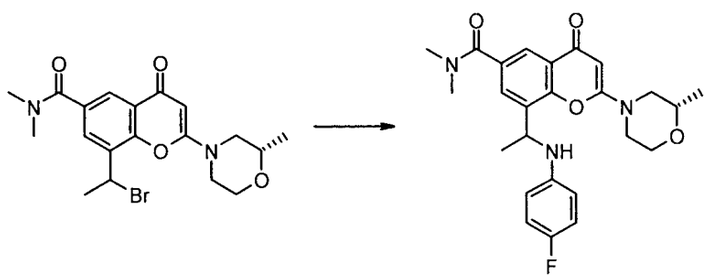
Columna	Chiralpak IC 20 x 250mm, 10µm
Eluyente	DCM/IPA 6:4
Temperatura de horno	Ambiente
Flujo	20 mL/min
Longitud de onda	280 nm
Conc. de la muestra	110 mg/mL en DCM/MeOH 6:4
Inyección	55 mg

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

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

Ejemplo 9.03

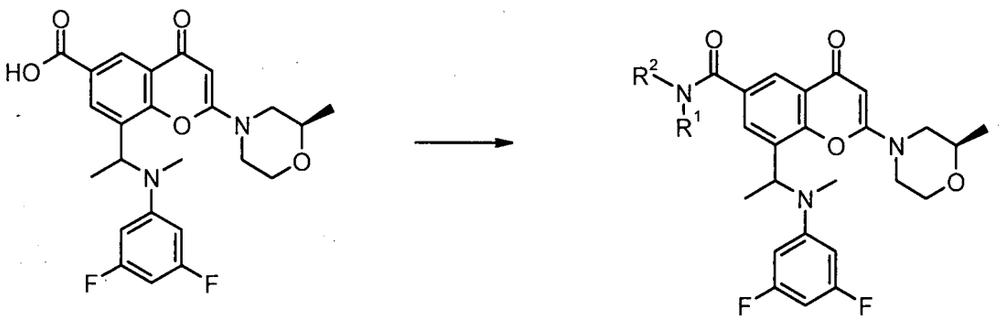
8-(1-(4-fluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-((S)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



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).

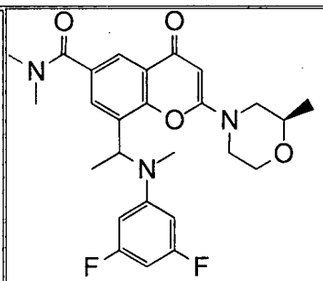
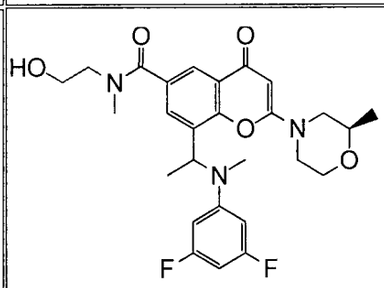
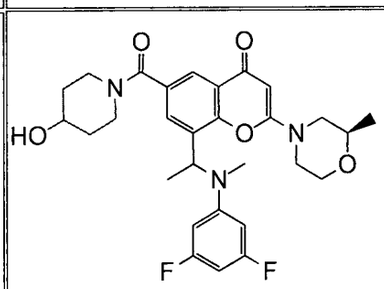
Ejemplo 10.0



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-hidroxietil)-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-hidroxipiperidina-1-carbonil)-2-((R)-2-metilmorfolino)-4H-cromeno-4-ona	85 mg	58%	542

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

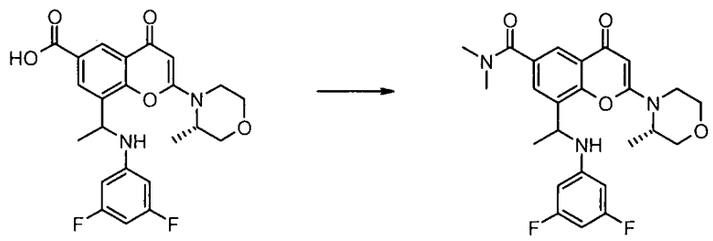
Ejemplo 10.01: $DMSOd_6$ a 323 °K: 1,01 (d, 1,5H), 1,02 (d, 1,5H), 1,57 (d, 3H), 2,63 (s, 1,5H), 2,67 (s, 1,5H), 2,65-2,71 (m, 0,5H), 2,74-2,83 (m, 0,5H), 2,98 (bs, 6H), 3,31-3,55 (m, 2H), 3,61-3,81 (m, 4H), 5,56 (s, 1H), 5,59 (q, 1H), 6,37 (t, 1H), 6,57 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,92 (s, 1H).

Ejemplo 10.02: $DMSOd_6$ 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: $DMSOd_6$ 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 $DMSOd_6$, 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 H_2O, 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

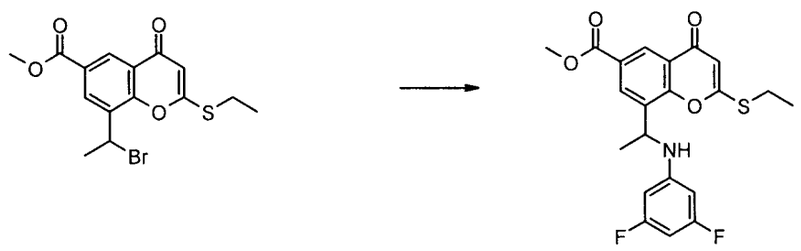
8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-N,N-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



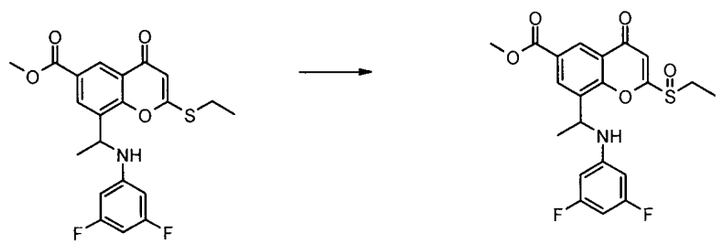
Se agregó en una porción tetrafluoroborato de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (55,6 mg, 0,17 mmol) a una solución agitada de ácido 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-((S)-3-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (70 mg, 0,16 mmol), dimetilamina (0,095 mL, 0,19 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 ($CDCl_3$): 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:

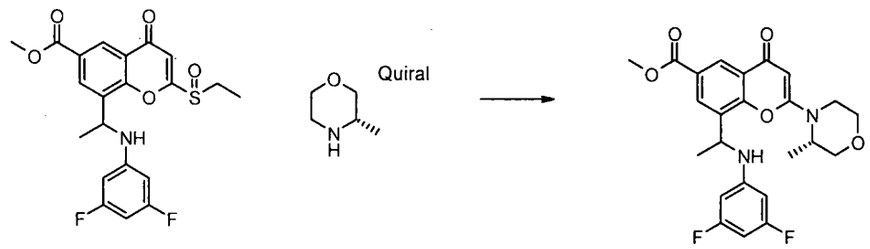


Se agitaron 8-bromo-2-(etiltio)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (850 mg, 2,29 mmol, que se preparó como se describe en el ejemplo 9) y 3,5-difluoroanilina (621 mg, 4,81 mmol) en DMA (10 mL) a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua/acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ 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,

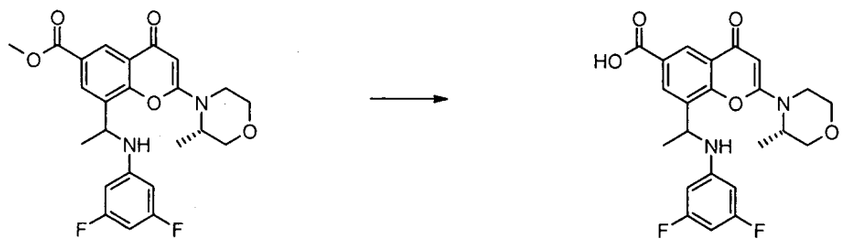


Se agregó en una porción ácido 3-clorobenzoperoxoico (326 mg, 1,13 mmol) a una suspensión agitada de 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-(etiltio)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (475 mg, 1,13 mmol) en DCM (5 mL) que se enfrió con un baño de agua/hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura 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 $NaHCO_3$ y agua (1:1, 15 mL). La capa orgánica se decantó, se

secó sobre $MgSO_4$ 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 un 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.

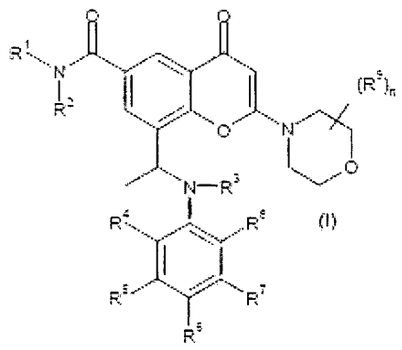


Se agregó NaOH 2N (0,206 mL, 0,41 mmol) a una suspensión agitada de 8-(1-(3,5-difluorofenilamino)etil)-2-((S)-3-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato de metilo (90 mg, 0,20 mmol) en MeOH (1 mL)/THF (1 mL) y se enfrió con un baño de hielo-agua. La suspensión resultante se agitó a temperatura 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.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



(I)

donde:

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

R^2 es alquilo(1-4C) o alcoxi(1-4C), cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alquenilo(2-3C), alquinilo(2-3C), 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 3 a 8 miembros que contiene un sistema de anillo heterociclilo, que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos más seleccionados 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 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alquilo(1-3C), alquenilo(2-3C), alquinilo(2-3C), alcoxi(1-3C), oxo, hidroxi-alquilo(1-3C), halógeno-alquilo(1-3C) y alcoxi(1-3C)-alquilo(1-3C);

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

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

R^4 y R^5 juntos forman un anillo fenilo o un anillo heterociclilo de 5 ó 6 miembros o un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, donde el anillo heterociclilo o anillo heteroarilo contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno y nitrógeno, y dicho anillo fenilo, heterociclilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes

seleccionados independientemente de 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;
n es 0, 1, 2, 3 ó 4;
cada grupo R^9 es alquilo(1-3C); o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

2. Un compuesto de fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, donde:
R^1 es H o alquilo(1-4C);
R^2 es alquilo(1-4C) sustituido opcionalmente por halógeno, hidroxi, 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, hidroxi, alquilo(1-3C), alcoxi(1-3C), o hidroxi-alquilo(1-3C); o una sal farmacéuticamente aceptable de 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.

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.

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);
R^2 es alquilo(1-4C) sustituido opcionalmente por halógeno, hidroxi, 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, hidroxi, alquilo(1-3C), alcoxi(1-3C), o hidroxi-alquilo(1-3C);
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;
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, hidroxi, alcoxi(1-3C), ciano, alquil(1-3C)amino o di-[alquil(1-3C)]amino; o
R^1 y R^2 juntos forman un nitrógeno que contiene un sistema de anillo heterociclilo, seleccionado de azepanilo, oxazepanilo, azetidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, y dicho anillo se sustituye opcionalmente por halógeno, hidroxi, alquilo(1-3C), alcoxi(1-3C) o hidroxi-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 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;
R^2 es metilo, etilo, ciclopropilmetilo, 2-fluoroetilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo o 2-(dimetilamino)etilo; o
R^1 y R^2 juntos forman un nitrógeno sustituido opcionalmente que contiene un sistema de anillo heterociclilo, seleccionado de azepan-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, azetidin-1-ilo, 3-fluoroazetidin-1-ilo, 3-hidroxiazetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, (2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo, (2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, 4-hidroxipiperidin-1-ilo, 4-metoxipiperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo o 4-metilpiperazin-1-ilo;
R^3 es H o metilo;
R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de H, fluoro o cloro;
R^6, R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de H, fluoro o cloro;
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 9, donde el compuesto es un enantiómero único que está en un exceso enantiomérico (%ee) de ≥ 95.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para utilizar en terapia.

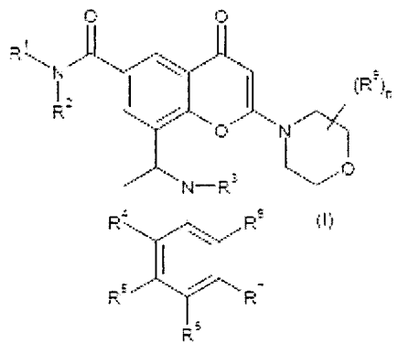
13. El uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en la elaboración de un medicamento para utilizar en el tratamiento o prevención de tumores que son sensibles a la inhibición de enzimas PI 3-quinasa.

14. Un derivado de cromenona de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para utilizar en el tratamiento o prevención de tumores que son sensibles a la inhibición de enzimas PI 3-quinasa.

15. Un método para el tratamiento o la prevención de un animal de sangre caliente que tenga tumores que sean sensibles a la inhibición de las enzimas PI 3-quinasa, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

RESUMEN

La invención se refiere a derivados de cromenona de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, donde 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 mencionados anteriormente en la descripción, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y sus usos en la elaboración de un medicamento para utilizar en el tratamiento de trastornos de proliferación celular.

Figura A: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma A del ejemplo 3.06b

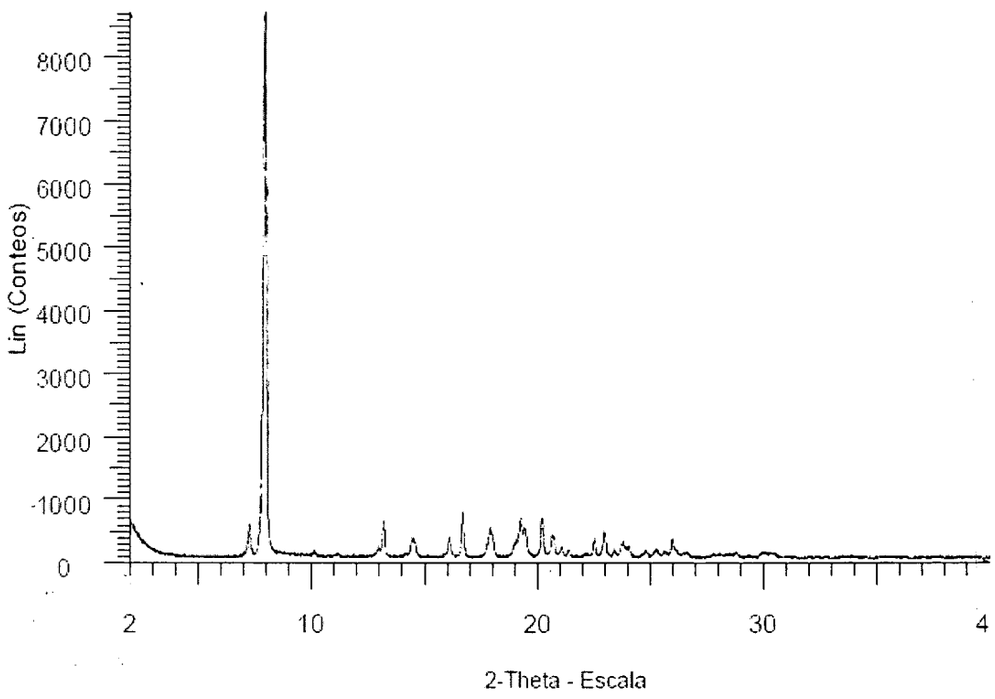


Figura B: Termograma DSC de la forma A del ejemplo 3.06b

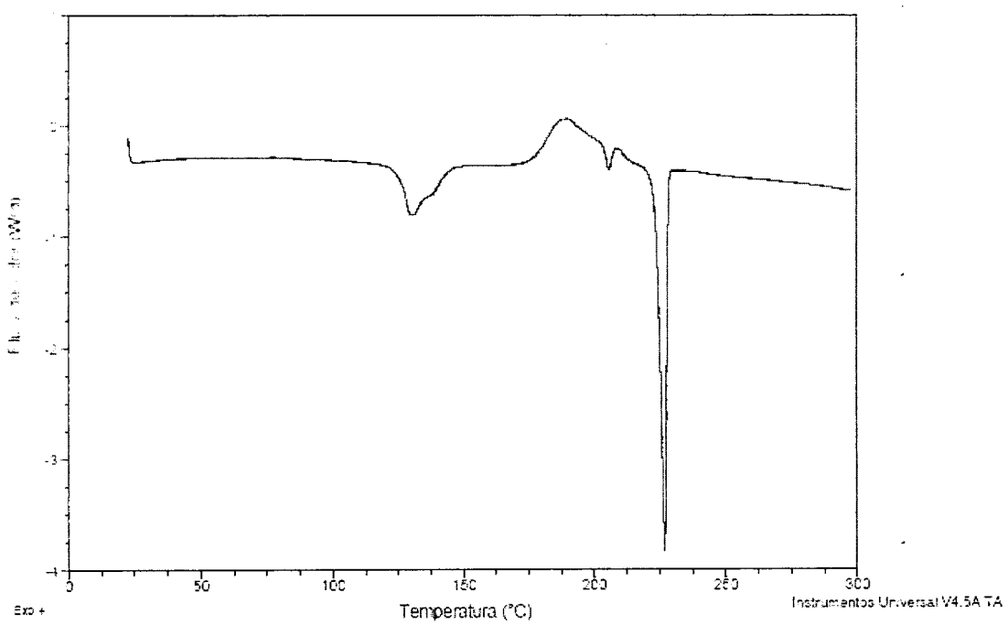


Figura C: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma B del ejemplo 3.06b

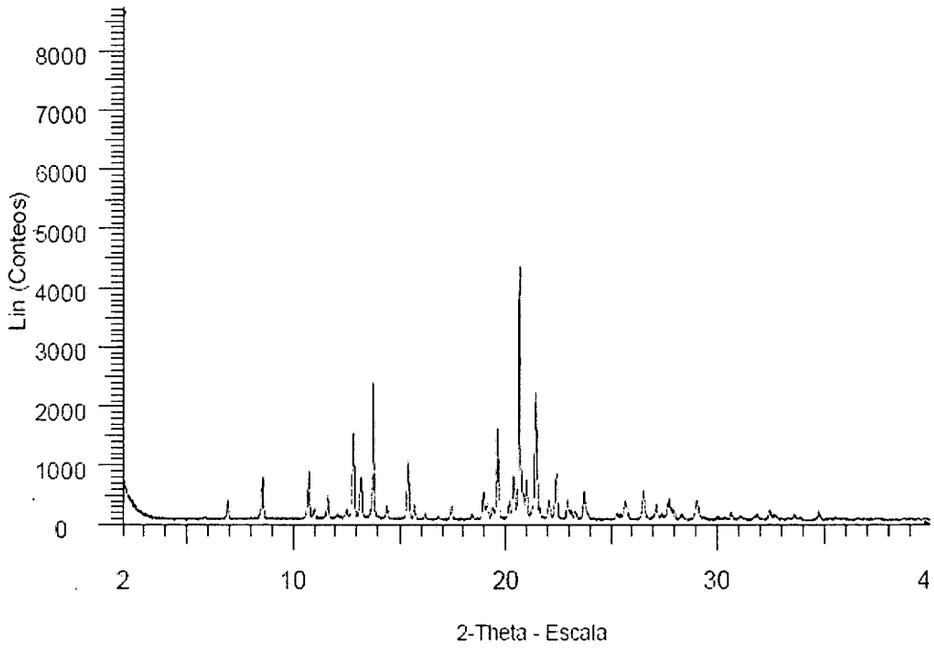


Figura D: Termograma DSC de la forma B del ejemplo 3.06b

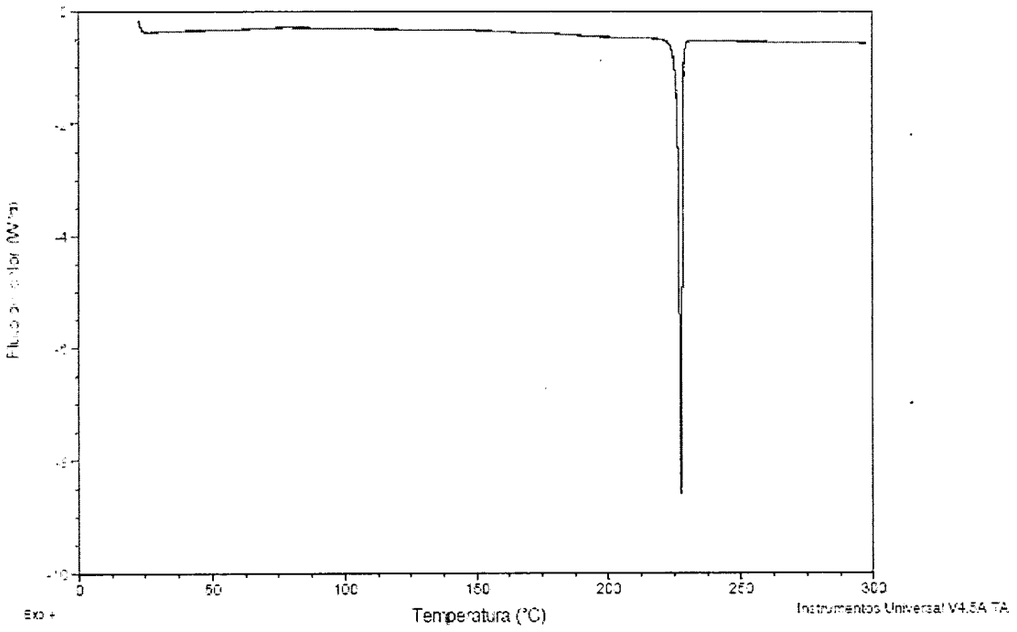


Figura E: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma A del ejemplo 3.13b

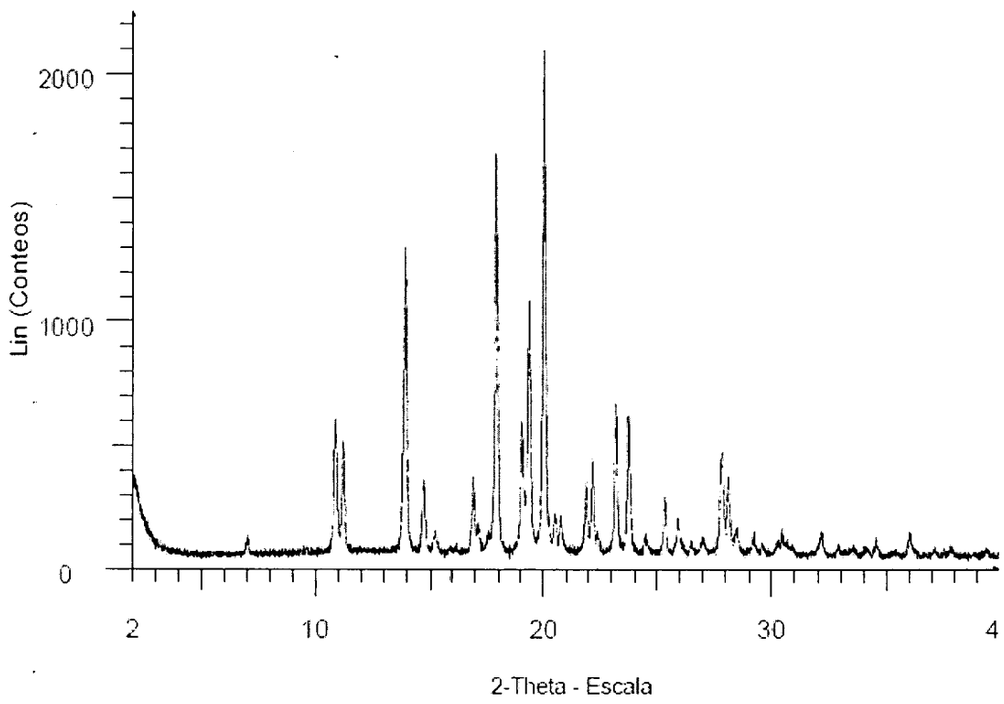


Figura F: Termograma DSC de la forma A del ejemplo 3.13b

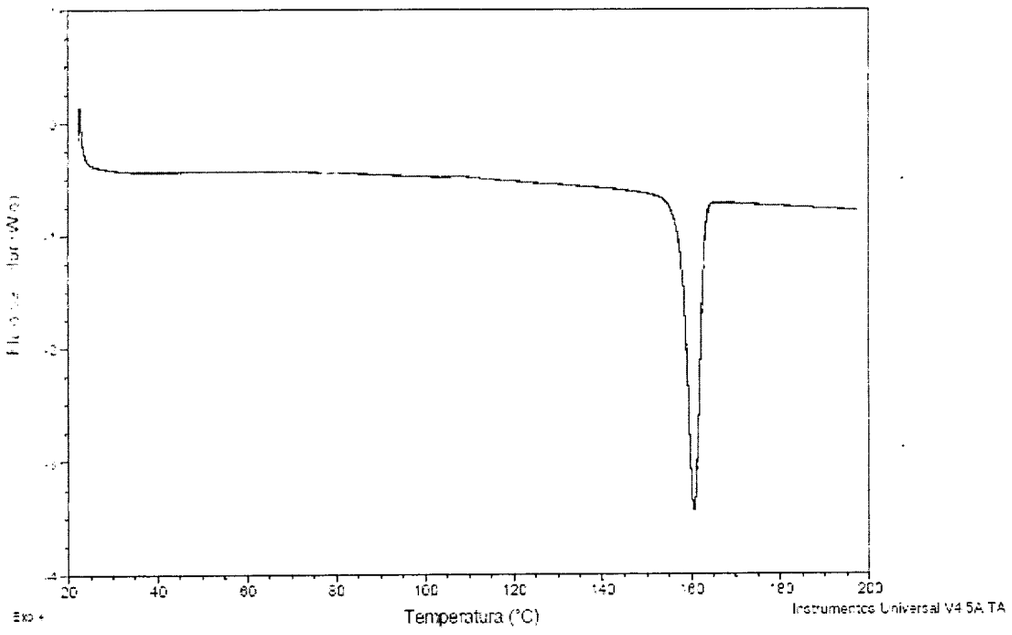


Figura G: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma B del ejemplo 3.13b

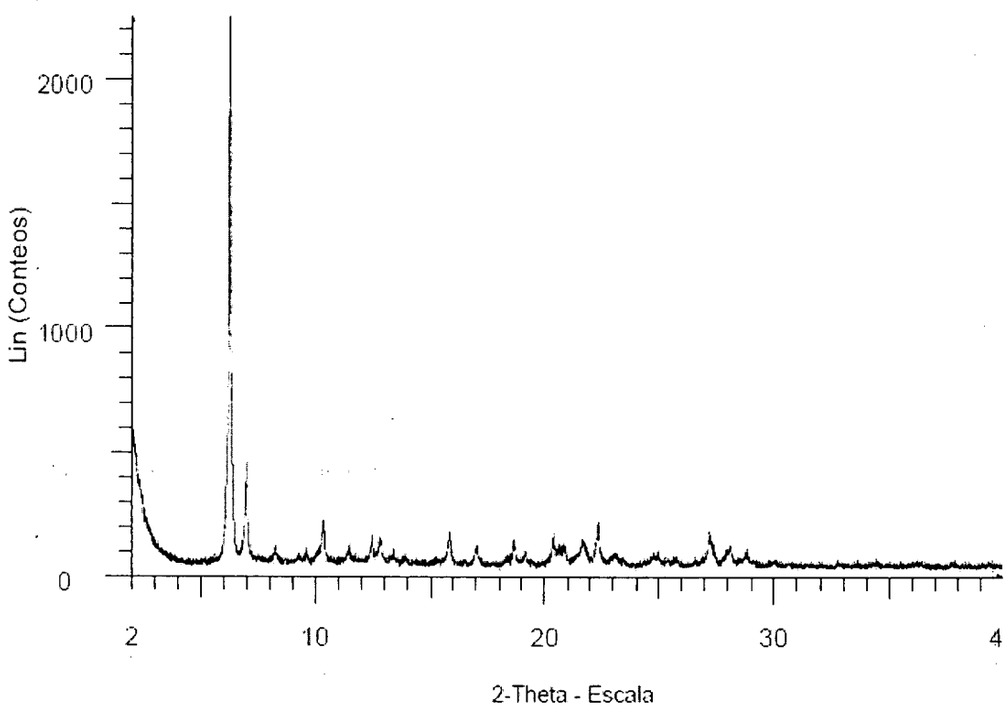


Figura H: Termograma DSC de la forma B del ejemplo 3.13b

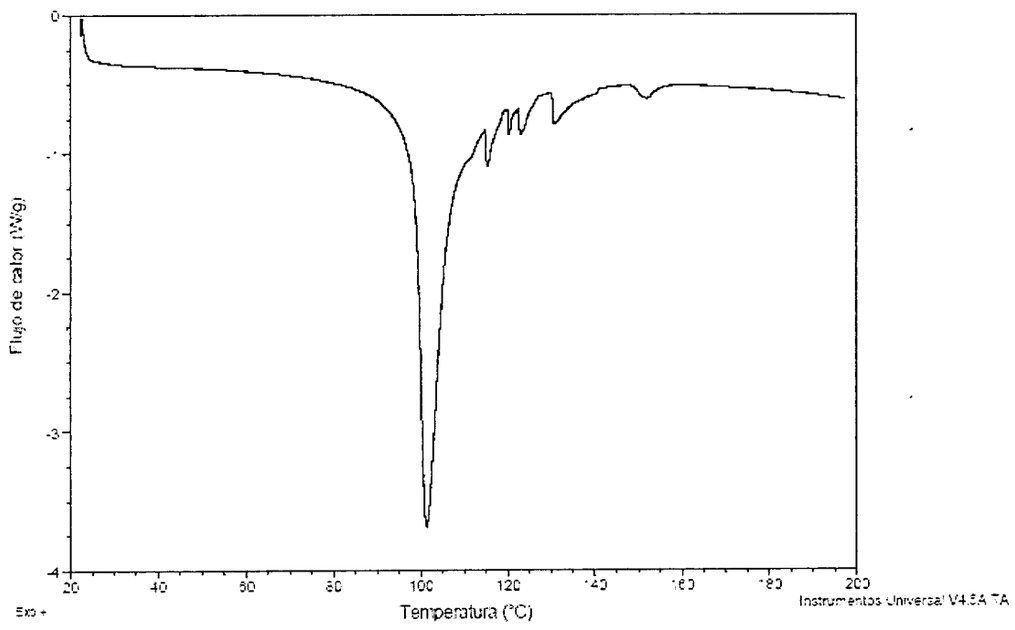
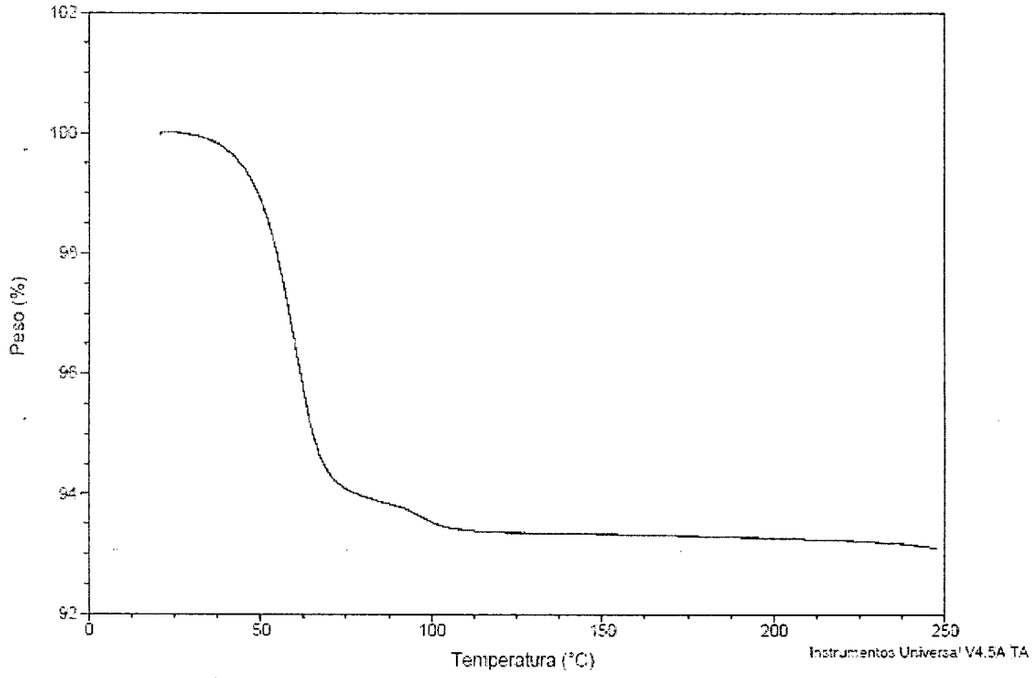


Figura I: Termograma TGA de la forma B del ejemplo 3.13b



215

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
103831-1P WO		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/GB2010/051788	25/10/2010	27/10/2009
Applicant		
ASTRAZENECA AB		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,
   [ ] the text is approved as submitted by the applicant
   [X] the text has been established by this Authority to read as follows:
   CHROMENONE DERIVATIVES WITH ANTI-TUMOUR ACTIVITY

5. With regard to the **abstract**,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [X] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2010/051788

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D311/22 A61K31/5377 A61K31/558
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/016607 A1 (KINACIA PTY LTD [AU]; JACKSON SHAUN P [AU]; ROBERTSON ALAN D [AU]; KEN) 26 February 2004 (2004-02-26) cited in the application page 14, paragraph 5 - page 15; claims 2,3,5	1-15
A	US 2006/276470 A1 (JACKSON SHAUN P [AU] ET AL JACKSON SHAUN P [AU] ET AL) 7 December 2006 (2006-12-07) page 9, paragraphs [0130],[140],[142] page 10, paragraphs [160],[162] to [171]	1-15

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 November 2010	07/12/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Goss, Ilaria

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2010/051788

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GRIFFIN R J ET AL: "Selective benzopyranone and pyrimido[2,1-a]isoquinolin-4-one inhibitors of DNA-dependent protein kinase: Synthesis, structure-activity studies, and radiosensitization of a human tumor cell line in vitro", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 48, no. 2, 27 January 2005 (2005-01-27), pages 569-585, XP002381166, ISSN: 0022-2623, DOI: DOI:10.1021/JM049526A Abstract; Table 2 (A) and Conclusions	1-15

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2010/051788

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004016607 A1	26-02-2004	AU 2003260916 A1	03-03-2004
		CA 2495661 A1	26-02-2004
		EP 1537102 A1	08-06-2005
		JP 2006500361 T	05-01-2006
		NZ 538420 A	29-06-2007
US 2006276470 A1	07-12-2006	US 2008319021 A1	25-12-2008

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-068977- -00000-0000

Fecha: 2012-04-26 16:40:48 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 216

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE U

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐