

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 384**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/541 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2012 E 12717456 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.01.2016 EP 2697220**

54 Título: **Compuestos de cromenona como inhibidores de PI 3-quinasa para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

13.04.2011 EP 11290187

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

04.04.2016

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

**BARLAAM, BERNARD CHRISTOPHE;
DEGORCE, SEBASTIEN LOUIS;
LAMBERT-VAN DER BREMPT, CHRISTINE MARIE
PAUL;
LOHMANN, JEAN-JACQUES MARCEL y
PLE, PATRICK**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 565 384 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de cromenona como inhibidores de PI 3-quinasa para el tratamiento del cáncer

5 La invención se refiere a ciertos compuestos de cromenona novedosos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que poseen actividad anti-cáncer y, por lo tanto, son 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 hombre, incluido el uso en la prevención o tratamiento de cáncer.

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

15 La presente invención también se refiere a compuestos de cromenona que son inhibidores selectivos de fosfoinositida (PI) 3-quinasa δ y son, por ejemplo, útiles en la terapia antitumoral; así como compuestos de cromenona que son inhibidores selectivos de PI 3-quinasa β y PI 3-quinasa δ . Dichos inhibidores duales de PI 3-quinasa β/δ también son útiles en el tratamiento de tumores.

20 En los estudios de cáncer en los últimos años se ha descubierto que una célula puede volverse cancerosa por la transformación de una porción de su ADN en un oncogén, es decir, un gen que, cuando se activa, 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 del receptor del factor de crecimiento conduce a un aumento de la proliferación celular. Se sabe, por ejemplo, que varios oncogenes codifican enzimas tirosina quinasas 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 en ser identificado surgió de dichos oncogenes virales, por ejemplo, pp60^{v-Src} tirosina quinasas (también conocido como v-Src) y las tirosina quinasas correspondientes en células normales, por ejemplo, pp60^{c-Src} tirosina quinasas (también conocido como c-Src).

30 Las tirosina quinasas receptoras son importantes en la transmisión de señales bioquímicas que inician la replicación celular. Son enzimas grandes que se extienden por la membrana celular y poseen un dominio de unión extracelular para factores de crecimiento tales como el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y una porción intracelular que funciona como una quinasas para fosforilar aminoácidos de tirosina en proteínas y, por lo tanto, influir en la proliferación celular. Se conoce un gran número 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 diferentes tirosina quinasas receptoras. La clasificación incluye tirosina quinasas receptoras Clase I que comprenden la familia del EGF de tirosina quinasas receptoras tales como los receptores del EGF, TGF α , Neu y erbB.

35 También se sabe que ciertas tirosina quinasas pertenecen a la clase tirosinas quinasas no receptoras, las cuales se ubican intracelularmente y participan en la transmisión de señales bioquímicas tales como las que influyen en la motilidad, diseminación e invasividad de las células tumorales y el posterior crecimiento tumoral metastásico. Se conocen varias clases de tirosinas quinasas no receptoras, incluida la familia Src, tal como las tirosina quinasas Src, Lyn, Fyn y Yes.

40 Adicionalmente, también se sabe que ciertas quinasas pertenecen a la clase de serina/treonina quinasas que se ubican intracelularmente y corriente abajo de la activación de tirosina quinasas y participan en la transmisión de señales bioquímicas tales como las que influyen en el crecimiento celular del tumor. Dichas vías de señalización de serina/treonina incluyen la cascada Raf-MEK-ERK y aquellas corriente arriba de PI 3-quinasa tales como PDK-1, AKT y mTOR (Blume-Jensen y Hunter, Nature, 2001, 411, 355).

45 También se sabe que otras quinasas pertenecen a la clase de quinasas lipídicas, que se ubican intracelularmente y también participan en la transmisión de señales bioquímicas tales como las que influyen en el crecimiento celular del tumor e invasividad. Se conocen varias clases de quinasas lipídicas incluida la familia de PI 3-quinasa mencionada anteriormente, que de forma alternativa se conocen como la familia de fosfatidilinositol-3-quinasa.

50 Se sabe ahora 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. Actualmente también se sabe que las vías de señalización mediadas por la familia PI

3-quinasa juega 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).

5 La familia de PI 3-quinasas de quinazas lipídicas es un grupo de enzimas que fosforilan la posición 3 del anillo de inositol de fosfatidilinositol (PI). Se conocen tres grupos principales de enzimas PI 3-quinasas los cuales se clasifican de acuerdo con su especificidad de sustrato fisiológico (Vanhaesebroeck *et al.*, Trends in Biol. Sci., 1997, 22, 267). Las enzimas PI 3-quinazas Clase III fosforilan solamente PI. Por el contrario, las enzimas PI 3-quinazas Clase II fosforilan tanto PI como PI 4-fosfato [abreviado en la presente más adelante como PI(4)P].
 10 Las enzimas PI 3-quinazas Clase I fosforilan PI, PI(4)P y PI 4,5-bisfosfato [abreviado en la presente más adelante como 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 PI(3,4,5)-trifosfato [abreviado en la presente más adelante como PI(3,4,5)P₃]. Integrantes de esta superfamilia con una relación más lejana son las quinazas Clase IV, tales como la mTOR y la quinasa dependiente del ADN que fosforila residuos de serina/treonina en sustratos proteicos. Las más estudiadas y comprendidas de estas quinazas lipídicas son las enzimas PI 3-quinazas Clase I.
 15

La PI 3-quinasa Clase I es un heterodímero que consiste en una subunidad catalítica p110 y una subunidad reguladora y la familia adicionalmente se divide en enzimas Clase Ia y Clase Ib según patrones reguladores y el mecanismo de regulación. Las enzimas Clase Ia incluyen PI 3-quinasa β y consisten en tres subunidades catalíticas distintas (p110α, p110β y p110δ) que dimerizan con cinco subunidades reguladoras distintas (p85α, p55α, p50α, p85β y p55γ), siendo todas las subunidades catalíticas capaces de interactuar con todas las subunidades reguladoras para formar una variedad de heterodímeros. Las enzimas PI 3-quinazas Clase Ia generalmente se activan en respuesta a la estimulación por parte del factor del crecimiento de tirosina quinasa receptoras a través de la interacción de sus dominios de subunidad reguladora SH₂ con residuos de fosfo-tirosina específicos de las proteínas receptoras o adaptadoras activadas, tales como IRS-1. Tanto la p110α como la p110β se expresan constitutivamente en todos los tipos de células, mientras que la expresión de la p110α se encuentra más restringida a las poblaciones de leucocitos y algunas células epiteliales. Por el contrario, la enzima Clase Ib simple consiste en una subunidad catalítica p110γ que interactúa con una subunidad reguladora p101. Más aun, las enzimas Clase Ib se activan en respuesta a sistemas receptores acoplados a la proteína G (GPCR) así como mediante los mecanismos descritos anteriormente.
 20
 25
 30

Actualmente existe considerable evidencia que indica que las enzimas PI 3-quinazas Clase Ia, que incluyen PI 3-quinasa β, participan en la tumorigénesis de una amplia gama de cánceres humanos, ya sea directamente o indirectamente (Vivanco and Sawyers, Nature Reviews Cancer, 2002, 2, 489-501). Por ejemplo, la subunidad p110α se amplifica en algunos tumores tales como 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 de p110α con otros tumores, como los de la región colorrectal y los de mama y pulmón (Samuels *et al.*, Science, 2004, 304, 554). También se han identificado mutaciones relacionadas con tumores en p85α en cánceres tales como cáncer de ovario y colon (Philp *et al.*, Cancer Research, 2001, 61, 7426-7429). La PI 3 quinasa δ tiene un papel fundamental en la función de las células B y se ha demostrado que es un mediador de la señalización de supervivencia en un rango de malignidades de células B. Esto incluye, a modo no taxativo, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfoblástica aguda (ALL), linfoma folicular, linfoma de células B grandes difuso (DLBCL) y linfoma de células del manto (Ikeda *et al.*, Blood, 2010, 116, 1460-1468; Herman *et al.*, Blood, 2010, 116, 2078-2088; Lannutti *et al.*, Blood, 2011, 117, 591-594; Hoellenriegel *et al.*, Blood, 2011, 118, 3603-3612). Además de su participación en efectos directos, se cree que la activación de la PI 3-quinasa Clase Ia participa en eventos tumorigénicos que se producen corriente arriba en las vías de señalización, por ejemplo, mediante la activación de tirosina quinazas receptoras dependientes o independientes de ligandos, sistemas GPCR o integrinas (Vara *et al.*, Cancer Treatment Reviews, 2004, 30, 193-204). Ejemplos de dichas vías de señalización corriente arriba incluyen la sobreexpresión del receptor tirosina quinasa ErbB2 en una variedad de tumores, lo que conduce a la activación de las vías 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, las PI 3-quinazas Clase Ia pueden contribuir indirectamente con la tumorigénesis causada por distintos eventos de señalización corriente abajo. Por ejemplo, la pérdida del efecto de la fosfatasa supresora de tumores PTEN, que cataliza la conversión de PI(3,4,5)P₃ de nuevo en PI(4,5)P₂, se asocia con una amplia gama de tumores a través de la desregulación de la producción de PI(3,4,5)P₃ mediada por la PI 3-quinasa (Simpson and Parsons, Exp. Cell Res., 2001, 264, 29-41). Más aun, se cree que el aumento de los efectos de otros eventos de señalización mediados por la PI 3-quinasa contribuye con una variedad de cánceres, por ejemplo, mediante la activación de Akt (Nicholson and Anderson, Cellular Signalling, 2002, 14, 381-395).
 35
 40
 45
 50
 55

Además de su participación en la mediación de la señalización proliferativa y de supervivencia en células tumorales, también existe buena evidencia que demuestra que las enzimas PI 3-quinazas Clase Ia también contribuyen con la tumorigénesis mediante su función en células estromales asociadas a tumores. Por ejemplo, se sabe que la señalización de la PI 3-quinasa tiene un papel importante en la mediación de eventos
 60

angiogénicos en células endoteliales en respuesta a factores pro-angiogénicos tales como VEGF (Abid *et al.*, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2004, 24, 294-300). Dado que las enzimas PI 3-quinasas Clase I también participan en la motilidad y la migración (Sawyer, Expert Opinion Investig. Drugs, 2004, 13, 1-19), los inhibidores de las enzimas PI 3-quinasas deberían proporcionar beneficios terapéuticos a través de la inhibición de la invasión y metástasis de células tumorales.

Además, las enzimas PI 3-quinasas Clase I tienen una participación importante en la regulación de células inmunes dado que la actividad de la PI 3-quinasa contribuye con efectos pro-tumorigénicos de las células inflamatorias (Coussens y Werb, Nature, 2002, 420, 860-867).

Estos hallazgos sugieren que los inhibidores farmacológicos de las enzimas PI 3-quinasas Clase I deberían ser valiosos desde el punto de vista terapéutico para el tratamiento de distintas formas de cáncer que comprenden tumores sólidos tales como carcinomas y sarcomas y las leucemias y malignidades linfoides. En particular, los inhibidores de las enzimas PI 3-quinasas 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, cerebral, de cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovario, páncreas, piel, testículo, tiroides, útero, cuello de útero y vulva y de leucemias (incluidas ALL, CLL y CML [Leucemia mielógena crónica]), mieloma múltiple y linfomas (incluido linfomas no Hodgkin tales como linfoma de células B grandes difuso [DLBCL], linfoma folicular y linfoma de células del manto).

Generalmente, los investigadores han explorado las funciones fisiológicas y patológicas de la familia de la enzima PI 3-quinasa utilizando los inhibidores de PI 3-quinasa mencionados anteriormente LY294002 y wortmanina. Aunque el uso de dichos compuestos puede sugerir que la PI 3-quinasa participa en un evento celular, los mismos no son lo suficientemente selectivos dentro de la familia de PI 3-quinasas como para permitir el análisis de los papeles individuales de los miembros de la familia. Por este motivo, inhibidores farmacéuticos de PI 3-quinasa más potentes y selectivos serían de utilidad para poder comprender más cabalmente la función de la PI 3-quinasa y así obtener agentes terapéuticos útiles.

Además de tumorigénesis, existe evidencia de que las enzimas PI 3-quinasas Clase I desempeñan un papel en otras enfermedades (Wymann *et al.*, Trends in Pharmacological Science, 2003, 24, 366-376). Tanto las enzimas PI 3-quinasas Clase Ia como la enzima Clase Ib desempeñan importantes papeles en células del sistema inmune (Koyasu, Nature Immunology, 2003, 4, 313-319) y, por lo tanto, son objetivos terapéuticos para indicaciones inflamatorias y alérgicas. La inhibición de la PI 3-quinasa es también, como se describe anteriormente, útil 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 útil para tratar trombosis. El documento WO2004016607 proporciona un método para interrumpir la agregación y adhesión plaquetaria que ocurre en condiciones de alto esfuerzo cortante y un método para inhibir la activación de plaquetas inducida por corte, en donde ambos métodos comprenden la administración de un inhibidor selectivo de PI 3-quinasa β . El documento WO2004016607 también proporciona un método antitrombótico que comprende administrar una cantidad efectiva de un inhibidor selectivo de PI 3-quinasa β . De acuerdo con el método, la inhibición específica de trombosis puede obtenerse sin afectar la hemostasis normal tomando como blanco de acción la PI 3-quinasa β que es importante para la activación de plaquetas inducida por corte. Dicho método antitrombótico, por lo tanto, no implica efectos secundarios provocados por la interrupción de la hemostasis normal, tal como extensión del tiempo de sangrado.

Por lo tanto, se espera que los inhibidores de las enzimas PI 3-quinasas 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.

Las cromenonas que inhiben la actividad quinasa y que pueden ser útiles en la prevención y tratamiento de varias enfermedades se describen en: WO2004004632, WO2007148158, WO2006109081, Biorg. Med. Chem. Lett. 2004, 6083-6087, Biorg. Med. Chem. Lett. 2008, 4885-4890 y J. Med. Chem. 2005, 7829-7846. Se ha encontrado que los compuestos, es decir, los compuestos de cromenona, de la invención poseen una potente actividad antitumoral, por lo que son útiles para inhibir la proliferación celular descontrolada que surge a partir de una enfermedad maligna. Sin querer dar a entender que los compuestos de la presente invención poseen actividad farmacológica solamente en virtud de un efecto en un solo proceso biológico, se cree que los compuestos proporcionan un efecto antitumoral mediante la inhibición de enzimas PI 3-quinasas Clase I, particularmente mediante la inhibición de las enzimas PI 3-quinasas Clase Ia y/o la enzima PI 3-quinasa Clase Ib, más particularmente mediante la inhibición de las enzimas PI 3-quinasas Clase Ia, lo que incluye la inhibición de la PI 3-quinasa β .

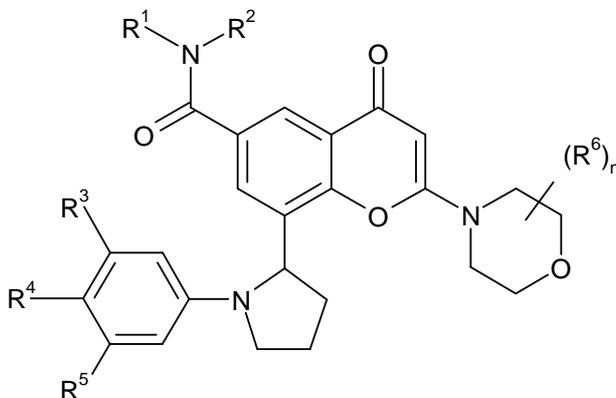
Los compuestos de la presente invención también son útiles para inhibir la proliferación celular descontrolada que surge a partir de distintas enfermedades no malignas tales como enfermedades inflamatorias, (por ejemplo artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria del intestino), enfermedades fibróticas (por ejemplo

cirrosis hepática y fibrosis pulmonar), glomerulonefritis, esclerosis múltiple, psoriasis, hipertrofia prostática benigna (BPH), reacciones de hipersensibilidad de la piel, enfermedades de los vasos sanguíneos (por ejemplo aterosclerosis y reestenosis), asma alérgica, diabetes insulino-dependiente, retinopatía diabética y nefropatía diabética.

5 Generalmente, los compuestos de la presente invención poseen una potente actividad inhibitoria contra enzimas PI 3-quinasa Clase I, particularmente contra enzimas PI 3-quinasa Clase Ia, incluyendo contra PI 3-quinasa β , mientras que poseen actividad menos potente contra enzimas tirosina quinasa tales como las de las tirosina quinasa receptoras, por ejemplo, tirosina quinasa del receptor del EGF y/o tirosina quinasa del receptor del VEGF, o contra tirosina quinasa no receptoras tales como Src. Adicionalmente, algunos
10 compuestos de la presente invención poseen una potencia considerablemente mejor contra enzimas PI 3-quinasa Clase I, particularmente contra enzimas PI 3-quinasa Clase Ia, incluyendo contra PI 3-quinasa β , que contra tirosina quinasa del receptor del EGF o tirosina quinasa del receptor del VEGF o tirosina quinasa no receptora Src. Dichos compuestos poseen potencia suficiente contra enzimas PI 3-quinasa Clase I como para utilizarse en una cantidad suficiente como para inhibir enzimas PI 3-quinasa Clase I, particularmente
15 para inhibir enzimas PI 3-quinasa Clase Ia, incluida PI 3-quinasa β , mientras que demuestran poca actividad contra la tirosina quinasa del receptor del EGF o tirosina quinasa del receptor del VEGF o tirosina quinasa no receptora Src.

Adicionalmente, compuestos particulares de la invención muestran una actividad inhibitoria potente contra PI 3-quinasa β y PI 3-quinasa δ , mientras que poseen actividad menos potente contra enzimas tirosina quinasa
20 tales como las tirosina quinasa receptoras, por ejemplo, tirosina quinasa del receptor del EGF y/o tirosina quinasa del receptor del VEGF, o contra tirosinas quinasa no receptoras tales como Src. Adicionalmente, algunos compuestos de la presente invención poseen una potencia considerablemente mejor contra PI 3-quinasa β y PI 3-quinasa δ que contra tirosina quinasa del receptor del EGF o tirosina quinasa del receptor del VEGF o tirosina quinasa no receptora Src. Dichos compuestos poseen potencia suficiente contra PI 3-quinasa β y PI 3-quinasa δ como para utilizarse en una cantidad suficiente como para inhibir PI 3-quinasa β y PI 3-quinasa δ , mientras que demuestran poca actividad contra tirosina quinasa del receptor del EGF o tirosina quinasa del receptor del VEGF o tirosina quinasa no receptora Src.

De acuerdo con un aspecto de la invención se proporciona un derivado de cromenona de la Fórmula I:



30 en donde:

R^1 es alquilo(C1-4) opcionalmente sustituido por hidroxilo;

R^2 es H o alquilo(C1-4); o

R^1 y R^2 juntos forman un sistema de anillo de nitrógeno de 3 a 8 miembros que contiene heterociclilo, que opcionalmente contiene 1 o 2 heteroátomos adicionales que se seleccionan de oxígeno, nitrógeno y
35 azufre, en donde un átomo de azufre del anillo opcionalmente se oxida para formar el o los S-óxidos, estando dicho anillo opcionalmente sustituido por hidroxilo;

R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de H, halógeno, alcoxi(C1-3) y ciano;

R^4 es H o fluro;

n es 0 o 1 y cuando n es 1, el grupo R^6 es metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 En esta memoria descriptiva el término genérico "alquilo(C1-4)" incluye grupos alquilo de cadena recta y de cadena ramificada tales como propilo, isopropilo y terc-butilo y también grupos cicloalquilo(C3-4) tales como

5 ciclopropilo y ciclobutilo y también grupos tales como ciclopropilmetilo. Sin embargo referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicos para la versión de cadena recta solamente, referencias a grupos alquilo individuales de cadena ramificada tal como "isopropilo" son específicos para la versión de cadena ramificada solamente y referencias a grupos cicloalquilo individuales tales como "ciclopropilo" son específicos solamente para los anillos de 3 miembros.

El experto en la técnica apreciará que los términos "alquilo(C1-4)" y "alquilo(C1-3)" que se utilizan en la presente se refieren a cualquiera de los grupos alquilo definidos anteriormente que tienen de 1 a 4 y de 1 a 3 átomos de carbono respectivamente. La misma convención se aplica a otros términos utilizados en la presente, tal como, por ejemplo, "alcoxi(C1-3)", "alcoxi(C1-10)carbonilo" y "alcanoilo(C1-10)".

10 Se comprenderá que, en la medida en que algunos de los 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 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.

20 Un enantiómero particular de los compuestos descritos en la presente puede ser más activo que otros enantiómeros del compuesto. Por ejemplo, el enantiómero (+) del compuesto del título del Ejemplo 1.03 (es decir, el compuesto del Ejemplo 1.03a, en donde (+) significa la rotación óptica medida utilizando las condiciones descritas en el Ejemplo 1.03a) es el enantiómero que tiene la actividad más débil. Con el fin de evitar dudas, el centro quiral en cuestión es el átomo de carbono en la posición 2 del anillo central de pirrolidina que está unido al anillo bicíclico de cromenona.

25 Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención, se proporciona un derivado de cromenona de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el centro quiral en la posición 2 del anillo central de pirrolidina que está unido al anillo bicíclico de cromenona se encuentra en la configuración estereoquímica (R). En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un derivado de cromenona de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el centro quiral en la posición 2 del anillo central de pirrolidina que está unido al anillo bicíclico de cromenona se encuentra en la configuración estereoquímica (S).

30 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un derivado de cromenona de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es un enantiómero simple en un exceso enantiomérico (%ee) de ≥ 95 , $\geq 98\%$ o $\geq 99\%$. En una realización de este aspecto de la invención, el centro quiral en la posición 2 del anillo central de pirrolidina que está unido al anillo bicíclico de cromenona se encuentra en la configuración estereoquímica (R). En una realización adicional de este aspecto de la invención, el centro quiral en la posición 2 del anillo central de pirrolidina que está unido al anillo bicíclico de cromenona se encuentra en la configuración estereoquímica (S).

35 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica, que comprende un derivado de cromenona de la Fórmula I, que es un enantiómero simple en un exceso enantiomérico (%ee) de ≥ 95 , $\geq 98\%$ o $\geq 99\%$ o a farmacéuticamente aceptable sal del mismo, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Convenientemente, 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 en la posición 2 del anillo central de pirrolidina que está unido al anillo bicíclico de cromenona se encuentra en la configuración estereoquímica (R). En una realización adicional de este aspecto de la invención, el centro quiral en la posición 2 del anillo central de pirrolidina que está unido al anillo bicíclico de cromenona se encuentra en la configuración estereoquímica (S).

40 Algunos compuestos de Fórmula I pueden exhibir polimorfismo. Se comprenderá que la presente invención abarca toda forma polimórfica, o mezclas de las mismas, que posea propiedades útiles para la inhibición de la actividad de la fosfoinositida (PI) 3-quinasa y en la técnica se conoce bien cómo determinar la eficacia de una forma polimórfica para la inhibición de la actividad de la fosfoinositida (PI) 3-quinasa mediante las pruebas convencionales descritas más adelante en la presente.

45 Generalmente se sabe que los materiales cristalinos pueden analizarse utilizando técnicas convencionales tales como análisis por difracción de polvo de rayos X (en adelante XRPD), calorimetría de barrido diferencial (en adelante DSC), análisis termogravimétrico (en adelante TGA), espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier con reflectancia difusa (DRIFT), espectroscopía de infrarrojo cercano (NIR) o espectroscopía de resonancia magnética nuclear en solución y/o estado sólido. El contenido de agua de dichos materiales cristalinos puede determinarse mediante análisis de Karl Fischer.

Los compuestos particulares de la invención son cada uno de los Ejemplos y sales farmacéuticamente

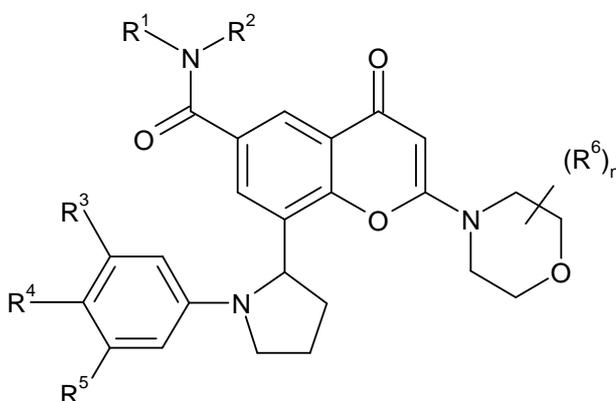
aceptables de los mismos, cada uno de los cuales proporciona un aspecto independiente adicional de la invención.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un derivado de cromenona de la Fórmula I, que se puede obtener siguiendo cualquiera de los Ejemplos descritos en la presente.

- 5 Una característica adicional de la invención es cualquiera de los alcances definidos en la presente con la condición de que se renuncie individualmente a Ejemplos específicos tales como el Ejemplo 1.00, 1.01, 1.03, 1.03b, 1.05, 1.06, 1.07, 1.08, 2.00, 3.00, 3.02, 3.03 etc.

- 10 Una característica adicional de la invención es cualquiera de los alcances definidos en la presente con la condición de que se renuncie individualmente a un Ejemplo específico, tal como el Ejemplo 1.00, 1.01, 1.03, 1.03b, 1.05, 1.06, 1.07, 1.08, 2.00, 3.00, 3.02, 3.03 etc.

Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención se proporciona un derivado de cromenona de la Fórmula I:



I

en donde:

- 15 R^1 es alquilo(C1-4) opcionalmente sustituido por hidroxilo;

R^2 es H o alquilo(C1-4); o

- 20 R^1 y R^2 juntos forman un sistema de anillo de nitrógeno de 3 a 8 miembros que contiene heterociclilo, que opcionalmente contiene 1 o 2 heteroátomos adicionales que se seleccionan de oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde un átomo de azufre del anillo opcionalmente se oxida para formar el o los S-óxidos, estando dicho anillo opcionalmente sustituido por hidroxilo;

R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de H, halógeno, alcoxi(C1-3) y ciano;

R^4 es H o fluoro;

- 25 n es 0 o 1 y cuando n es 1, el grupo R^6 es metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; con la condición de que el compuesto de la Fórmula I sea distinto de 8-[(2R)-1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-cromen-4-ona.

- 30 Se comprenderá que ciertos compuestos de Fórmula I definidos anteriormente pueden exhibir el fenómeno de tautomerismo. Se comprenderá que la presente invención incluye en su definición cualquier forma tautomérica, o una mezcla de las mismas, que presente actividad inhibitoria de la fosfoinositida (PI) 3-quinasa y no se limita a ninguna de las formas tautoméricas utilizadas en las figuras de las fórmulas o designadas en los Ejemplos. En general, solo se nombra una de dichas formas tautoméricas en los Ejemplos que figuran más adelante en la presente o en los dibujos de las fórmulas que figuran más adelante en la presente.

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

- 35 Un valor adecuado para el sistema de anillo de nitrógeno de 3 a 8 miembros que contiene heterociclilo formado por los grupos R^1 y R^2 de Fórmula I es, por ejemplo, un anillo que contiene nitrógeno no aromático saturado o parcialmente saturado de 3 a 8 miembros, que opcionalmente contiene 1 o 2 heteroátomos adicionales que se seleccionan de oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde un átomo de azufre del anillo opcionalmente se oxida para formar el o los S-óxidos. Ejemplos adecuados incluyen azepanilo, oxazepanilo,

5 aziridinilo, azetidínilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidro-1,4-tiazinilo, 1,1-dioxotetrahydro-1,4-tiazinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropirimidinilo o tetrahidropirimidinilo. En un grupo particular de compuestos, ejemplos particulares del anillo heterocíclico incluyen azetidínilo, morfolinilo, 1-oxotetrahydro-1,4-tiazinilo y piperidinilo y especialmente, azetidín-1-ilo, morfolin-4-ilo, 1-oxotetrahydro-1,4-tiazin-4-ilo y piperidin-1-ilo.

Valores adecuados para cualquiera de los grupos 'R' (R^1 a R^6), incluyen, por ejemplo:-

| | |
|---------------------|--|
| para halógeno | fluro, cloro, bromo y yodo; |
| para alquilo(C1-4): | metilo, etilo, propilo, isopropilo, terc-butilo, ciclopropilo y ciclobutilo; |
| para alcoxi(C1-3): | metoxi, etoxi, propoxi e isopropoxi. |

10 Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la Fórmula I es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la Fórmula I, por ejemplo, una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico u orgánico tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, trifluoroacético, cítrico; o, por ejemplo, una sal de un compuesto de la Fórmula I que es suficientemente ácida, por ejemplo, o 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. Otra sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de Fórmula I es, por ejemplo, una sal formada dentro del cuerpo humano o animal después de la administración de un compuesto de Fórmula I.

15 Asimismo, se comprenderá 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 tal como un hemi-hidrato, un mono-hidrato, un di-hidrato o un tri-hidrato o una cantidad alternativa de los mismos.

20 Asimismo, se comprenderá que un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de Fórmula I también constituye un aspecto de la presente invención. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden administrarse en forma de un profármaco, es decir, 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. Ejemplos de profármacos incluyen derivados de ésteres escindibles in vivo que pueden formarse en un grupo hidroxilo en un compuesto de la Fórmula I y derivados de amida escindibles in vivo que pueden formarse en un grupo amino en un compuesto de la Fórmula I.

30 Por lo tanto, la presente invención incluye aquellos compuestos de la Fórmula I, tal como se define 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 lo tanto, la presente invención incluye aquellos compuestos de la 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 la Fórmula I puede ser un compuesto producido sintéticamente o un compuesto producido metabólicamente.

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

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

- a) Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, editado por K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1985);
- b) Design of Pro-drugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krogsgaard-Larsen y

45 H. Bundgaard, Capítulo 5 "Design and Application of Pro-drugs", de 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. 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 de un compuesto de la Fórmula I que contiene un grupo hidroxilo, por ejemplo, un éster o éter escindible in vivo del mismo. Un éster o éter escindible in vivo de un compuesto de la Fórmula I que contiene un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un éster o éter farmacéuticamente aceptable, que se escinde en el cuerpo humano o animal para producir el compuesto hidroxilo base. Los grupos formadores de éster farmacéuticamente aceptable adecuados para un grupo hidroxilo incluyen ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato (incluyendo ésteres cíclicos fosforamídicos). Los grupos formadores de éster farmacéuticamente aceptable adecuados para un grupo hidroxilo incluyen grupos alcanoilo(1-10C) tales como acetilo, benzoilo, grupos fenilacetilo y benzoilo y fenilacetilo sustituidos, grupos alcoxi(1-10C)carbonilo tales como grupos etoxicarbonilo, *N,N*-[di-(1-4C)alquilo]carbamoilo, 2-dialquilaminoacetilo y 2-carboxiacetilo. Ejemplos de sustituyentes en el anillo en los grupos fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, *N*-alquilaminometilo, *N,N*-dialquilaminometilo, morfolinometilo, piperazin-1-ilmetilo y 4-alquil(1-4C)piperazin-1-ilmetilo. Los grupos formadores de éter farmacéuticamente aceptables adecuados para un grupo hidroxilo incluyen grupos α -aciloxialquilo tales como grupos acetoximetilo y pivaloiloximetilo

Un profármaco farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la 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) tales como un acetilo, benzoilo, fenilacetilo y grupos benzoilo y fenilacetilo sustituidos. Ejemplos de sustituyentes en el anillo en los grupos fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, *N*-alquilaminometilo, *N,N*-dialquilaminometilo, morfolinometilo, piperazin-1-ilmetilo y 4-alquil(1-4C)piperazin-1-ilmetilo.

Los efectos in vivo de un compuesto de la 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 la Fórmula I. Tal como se mencionó anteriormente en la presente, los efectos in vivo de un compuesto de la Fórmula I también pueden producirse por el metabolismo de un compuesto precursor (un profármaco).

Con el fin de evitar dudas, se comprenderá que, en donde en esta memoria descriptiva, cuando un grupo es "tal como se define anteriormente" o "anteriormente definido", dicho grupo abarca la primera y más amplia definición, así como cada una de las definiciones particulares para ese grupo.

Compuestos novedosos particulares de la invención incluyen, por ejemplo, compuestos de cromenona de la Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde, a menos que se indique de otra forma, cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , n y R^6 tiene uno de los significados definidos anteriormente en la presente o en los párrafos (a) a (u) que figuran a continuación:

- (a) R^1 es alquilo(C1-4);
- (b) R^1 es metilo, etilo o 2-hidroxietilo;
- (c) R^1 es metilo o etilo;
- (d) R^1 es metilo;
- (e) R^2 es alquilo(C1-4);
- (f) R^2 es metilo o etilo;
- (g) R^2 es metilo;
- (h) R^1 y R^2 juntos forman un sistema de anillo heterociclilo que contiene nitrógeno de 4 a 6 miembros, que opcionalmente contiene 1 heteroátomo adicional que se selecciona de oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde un átomo de azufre del anillo opcionalmente se oxida para formar el o los S-óxidos, estando dicho anillo opcionalmente sustituido por hidroxilo;
- (i) R^1 y R^2 juntos forman un sistema de anillo heterociclilo que contiene nitrógeno, que se selecciona de azetidino, morfolino, 1-oxotetrahydro-1,4-tiazino y piperidino, estando dicho anillo opcionalmente sustituido por hidroxilo;
- (j) R^1 y R^2 juntos forman un sistema de anillo heterociclilo que contiene nitrógeno, que se selecciona de azetidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 1-oxotetrahydro-1,4-tiazin-4-ilo y piperidin-1-ilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido por hidroxilo;
- (k) R^1 y R^2 juntos forman un sistema de anillo heterociclilo que contiene nitrógeno, que se selecciona de azetidin-1-ilo o morfolin-4-ilo;

- (l) R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de H, fluoro, metoxi y ciano;
- (m) R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de H y fluoro;
- (n) R^3 y R^5 son H;
- (o) R^3 y R^5 son fluoro;
- 5 (p) R^4 es H;
- (q) R^3 y R^4 son H y R^5 es fluoro;
- (r) R^3 y R^5 son fluoro y R^4 es H;
- (s) n es 0;
- (t) n es 1; y
- 10 (u) n es 1 y R^6 es un grupo metilo que se ubica en la posición 2 del anillo de morfolina.
- (v) R^1 y R^2 juntos forman un sistema de anillo heterociclilo que contiene nitrógeno, siendo dicho anillo morfolin-4-ilo;

Un grupo particular de compuestos de la invención son compuestos de cromenona de la Fórmula I precedente en donde:-

- 15 R^1 es alquilo(C1-4) opcionalmente sustituido por hidroxí;
- R^2 es alquilo(C1-4); o

R^1 y R^2 juntos forman un sistema de anillo heterociclilo que contiene nitrógeno de 4 a 6 miembros, que opcionalmente contiene 1 heteroátomo adicional que se selecciona de oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde un átomo de azufre del anillo opcionalmente se oxida para formar el o los S-óxidos, estando dicho anillo opcionalmente sustituido por hidroxí;

- 20 R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de H o halógeno y R^4 es H;
- n es 0 o 1 y cuando n es 1, el grupo R^6 es metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un grupo particular adicional de compuestos de la invención son compuestos de cromenona de la Fórmula I precedente en donde:-

- 25 R^1 es alquilo(C1-4) opcionalmente sustituido por hidroxí;
- R^2 es alquilo(C1-4); o

R^1 y R^2 juntos forman un sistema de anillo heterociclilo que contiene nitrógeno, que se selecciona de azetidínilo, morfolinilo, 1-oxotetrahidro-1,4-tiazínilo y piperidínilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido por hidroxí;

- 30 R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de H o halógeno y R^4 es H;
- n es 0 o 1 y cuando n es 1, el grupo R^6 es metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un grupo particular adicional de compuestos de la invención son compuestos de cromenona de la Fórmula I precedente en donde:-

- 35 R^1 es metilo, etilo o 2-hidroxietilo;
- R^2 es metilo o etilo; o

R^1 y R^2 juntos forman un sistema de anillo heterociclilo que contiene nitrógeno, que se selecciona de azetidínilo, morfolinilo, 1-oxotetrahidro-1,4-tiazínilo y piperidínilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido por hidroxí;

- 40 R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de H o halógeno y R^4 es H;
- n es 0 o 1 y cuando n es 1, el grupo R^6 es metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un grupo particular adicional de compuestos de la invención son compuestos de cromenona de la Fórmula I precedente en donde:-

R^1 es metilo o etilo;

R^2 es metilo o etilo; o

5 R^1 y R^2 juntos forman un sistema de anillo heterociclilo que contiene nitrógeno, que se selecciona de azetidín-1-ilo, morfolin-4-ilo, 1-oxotetrahidro-1,4-tiazin-4-ilo y piperidín-1-ilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido por hidroxilo;

R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de H o fluoro y R^4 es H;

n es 0 o 1 y cuando n es 1, el grupo R^6 es metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un grupo particular adicional de compuestos de la invención son compuestos de cromenona de la Fórmula I precedente o sal o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:-

10 R^1 y R^2 son adecuadamente tal como se define en cualquiera de los párrafos (a) a (k) anteriores, particularmente tal como se define en el párrafo (d), (g) o (i) a (k) anterior; R^3 , R^4 y R^5 son adecuadamente tal como se define en cualquiera de los párrafos (l) a (r) anteriores y es particularmente tal como se define en el párrafo (r) o (s) anterior; y n y R^6 son adecuadamente tal como se define en cualquiera de los párrafos (s) a (u) anteriores.

15 Un grupo particular adicional de compuestos de la invención son compuestos de cromenona de la Fórmula I precedente o sal o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:-

20 R^1 y R^2 son adecuadamente tal como se define en cualquiera de los párrafos (a) a (k) anteriores, o (v) anterior, particularmente tal como se define en el párrafo (d), (g), (v) o (i) a (k) anterior y más particularmente en el párrafo (v) anterior; R^3 , R^4 y R^5 son adecuadamente tal como se define en cualquiera de los párrafos (l) a (r) anteriores y es particularmente tal como se define en el párrafo (r) o (s) anterior; y n y R^6 son adecuadamente tal como se define en cualquiera de los párrafos (s) a (u) anteriores.

Un grupo particular adicional de compuestos de la invención son compuestos de cromenona de la Fórmula I precedente en donde:-

25 R^1 es metilo o 2-hidroxietilo;

R^2 es metilo; o

R^1 y R^2 juntos forman un sistema de anillo heterociclilo que contiene nitrógeno, que se selecciona de azetidín-1-ilo, morfolin-4-ilo, 1-oxotetrahidro-1,4-tiazin-4-ilo, piperidín-1-ilo y 4-hidroxipiperidín-1-ilo;

R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de H, fluoro, metoxi y ciano;

R^4 es H o fluoro;

30 n es 0 o 1 y cuando n es 1, el grupo R^6 es metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un grupo particular adicional de compuestos de la invención son compuestos de cromenona de la Fórmula I precedente en donde:-

35 R^1 es metilo o 2-hidroxietilo;

R^2 es metilo; o

R^1 y R^2 juntos forman un sistema de anillo heterociclilo que contiene nitrógeno, que se selecciona de azetidín-1-ilo, morfolin-4-ilo, 1-oxotetrahidro-1,4-tiazin-4-ilo, piperidín-1-ilo y 4-hidroxipiperidín-1-ilo;

R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de H, fluoro, metoxi y ciano;

R^4 es H o fluoro;

40 n es 0; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un grupo particular adicional de compuestos de la invención son compuestos de cromenona de la Fórmula I precedente en donde:-

R^1 y R^2 juntos forman un sistema de anillo heterociclilo que contiene nitrógeno, que se selecciona de azetidín-1-ilo, morfolin-4-ilo, 1-oxotetrahidro-1,4-tiazin-4-ilo, piperidín-1-ilo y 4-hidroxipiperidín-1-ilo;

45 R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de H, fluoro, metoxi y ciano;

R^4 es H o fluoro;

n es 0; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un grupo particular adicional de compuestos de la invención son compuestos de cromenona de la Fórmula I precedente en donde:-

5 R^1 es metilo;

R^2 es metilo; o

R^1 y R^2 juntos forman a morfolin-4-ilo anillo;

R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de H y fluoro;

R^4 es H;

10 n es 1 y el grupo R^6 es metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un grupo particular adicional de compuestos de la invención son compuestos de cromenona de la Fórmula I precedente en donde:-

R^1 y R^2 juntos forman un anillo morfolin-4-ilo;

R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de H y fluoro;

15 R^4 es H;

n es 1 y el grupo R^6 es metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un grupo particular adicional de compuestos de la invención son compuestos de cromenona de la Fórmula I precedente en donde:-

R^1 y R^2 juntos forman un anillo morfolin-4-ilo;

20 R^3 y R^5 son fluoro;

R^4 es H;

n es 0; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Compuestos particulares de la invención son, por ejemplo, los compuestos de cromenona de la Fórmula I que se describen en los Ejemplos que figuran más adelante en la presente. Con el fin de evitar dudas, mientras que los compuestos se han denominado de acuerdo con las guías de la IUPAC pueden existir múltiples nombres correctos para Ejemplos particulares. Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 1.03b puede denominarse como 8-[(2R)-1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-cromen-4-ona, o como 8-[(2R)-1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona.

30 Por ejemplo, un compuesto particular de la invención es un derivado de cromenona de la Fórmula I que se selecciona de cualquiera de los siguientes:-

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

8-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona;

8-[(2S)-1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-cromen-4-ona;

8-[(2R)-1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-cromen-4-ona;

35 6-(azetidina-1-carbonil)-8-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona;

6-(azetidina-1-carbonil)-8-[(2S)-1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]-2-morfolino-cromen-4-ona;

6-(azetidina-1-carbonil)-8-[(2R)-1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]-2-morfolino-cromen-4-ona;

8-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;

8-[(2S)-1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il]-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-cromeno-6-carboxamida;

40 8-[(2R)-1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il]-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-cromeno-6-carboxamida;

8-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona;

- 8-[(2S)-1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-cromen-4-ona;
 8-[(2R)-1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-cromen-4-ona;
 6-(azetidina-1-carbonil)-8-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona;
 6-(azetidina-1-carbonil)-8-[(2S)-1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il]-2-morfolino-cromen-4-ona;
 5 6-(azetidina-1-carbonil)-8-[(2R)-1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il]-2-morfolino-cromen-4-ona;
 8-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
 8-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)-2-((R)-2-metilmorfolino)-6-(morfolina-4-carbonil)-4H-cromen-4-ona;
 8-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)-2-((R)-2-metilmorfolino)-6-(morfolina-4-carbonil)-4H-cromen-4-ona; y
 8-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)-N,N-dimetil-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida; o una
 10 sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con otro aspecto adicional de la invención, un compuesto particular de la invención es un derivado de cromenona de la Fórmula I que se selecciona de cualquiera de los siguientes:-

- 8-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
 8-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona;
 15 8-[(2R)-1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-cromen-4-ona;
 6-(azetidina-1-carbonil)-8-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona;
 6-(azetidina-1-carbonil)-8-[(2R)-1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]-2-morfolino-cromen-4-ona;
 8-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
 8-[(2R)-1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il]-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-cromeno-6-carboxamida;
 20 8-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona;
 8-[(2R)-1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-cromen-4-ona;
 6-(azetidina-1-carbonil)-8-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona;
 6-(azetidina-1-carbonil)-8-[(2R)-1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il]-2-morfolino-cromen-4-ona;
 8-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
 25 8-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)-2-((R)-2-metilmorfolino)-6-(morfolina-4-carbonil)-4H-cromen-4-ona;
 8-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)-2-((R)-2-metilmorfolino)-6-(morfolina-4-carbonil)-4H-cromen-4-ona; y
 8-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)-N,N-dimetil-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida; o una
 sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con otro aspecto adicional de la invención, un compuesto particular de la invención es un derivado de cromenona de la Fórmula I que se selecciona de cualquiera de los siguientes:-

- 8-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
 8-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona;
 8-[(2S)-1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-cromen-4-ona;
 6-(azetidina-1-carbonil)-8-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona;
 35 6-(azetidina-1-carbonil)-8-[(2S)-1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]-2-morfolino-cromen-4-ona;
 8-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
 8-[(2S)-1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il]-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-cromeno-6-carboxamida;
 8-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona;

- 8-[(2S)-1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-cromen-4-ona;
 6-(azetidina-1-carbonil)-8-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona;
 6-(azetidina-1-carbonil)-8-[(2S)-1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il]-2-morfolino-cromen-4-ona;
 8-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;
- 5 8-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)-2-((R)-2-metilmorfolino)-6-(morfolina-4-carbonil)-4H-cromen-4-ona;
 8-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)-2-((R)-2-metilmorfolino)-6-(morfolina-4-carbonil)-4H-cromen-4-ona; y
 8-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)-N,N-dimetil-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, un compuesto particular de la invención es el compuesto del Ejemplo 1.03; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, un compuesto particular de la invención es el compuesto del Ejemplo 1.05; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, un compuesto particular de la invención es el compuesto del Ejemplo 1.06; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, un compuesto particular de la invención es el compuesto del Ejemplo 1.07; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, un compuesto particular de la invención es el compuesto del Ejemplo 1.03b; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, un compuesto particular de la invención es (-)-8-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el (-)- en el nombre químico significa que la rotación óptica se midió utilizando las condiciones descritas en el Ejemplo 1.03b.
- 25 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, un compuesto particular de la invención es (-)-8-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona; en donde el (-)- en el nombre químico significa que la rotación óptica se midió utilizando las condiciones descritas en el Ejemplo 1.03b.
- De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, un compuesto particular de la invención es una sal farmacéuticamente aceptable de (-)-8-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona; en donde el (-)- en el nombre químico significa que la rotación óptica se midió utilizando las condiciones descritas en el Ejemplo 1.03b.
- 30 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, un compuesto particular de la invención es 8-[(2R)-1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-cromen-4-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, un compuesto particular de la invención es 8-[(2R)-1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-cromen-4-ona.
- 35 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, un compuesto particular de la invención es una sal farmacéuticamente aceptable de 8-[(2R)-1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-cromen-4-ona.
- De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, un compuesto particular de la invención es 8-[(2S)-1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-cromen-4-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, un compuesto particular de la invención es 8-[(2S)-1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona.
- De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, un compuesto particular de la invención es una sal farmacéuticamente aceptable de 8-[(2S)-1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona.
- 45 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, un compuesto particular de la invención es 8-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)-6-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, un compuesto particular de la invención es 8-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)-6-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona.

5 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, un compuesto particular de la invención es una sal farmacéuticamente aceptable de 8-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)-6-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, un compuesto particular de la invención es 8-[(2R)-1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il]-6-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, un compuesto particular de la invención es 8-[(2R)-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)]-6-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, un compuesto particular de la invención es una sal farmacéuticamente aceptable de 8-[(2R)-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)]-6-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona.

15 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, un compuesto particular de la invención es 8-[(2S)-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)]-6-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, un compuesto particular de la invención es 8-[(2S)-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)]-6-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona.

20 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, un compuesto particular de la invención es una sal farmacéuticamente aceptable de 8-[(2S)-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)]-6-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, un compuesto particular de la invención es 8-[1-(3-metoxifenil)pirrolidin-2-il]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, un compuesto particular de la invención es 8-[1-(3-metoxifenil)pirrolidin-2-il]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, un compuesto particular de la invención es una sal farmacéuticamente aceptable de 8-[1-(3-metoxifenil)pirrolidin-2-il]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona.

30 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, un compuesto particular de la invención es 8-[(2R)-1-(3-metoxifenil)pirrolidin-2-il]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, un compuesto particular de la invención es 8-[(2R)-1-(3-metoxifenil)pirrolidin-2-il]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona.

35 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, un compuesto particular de la invención es una sal farmacéuticamente aceptable de 8-[(2R)-1-(3-metoxifenil)pirrolidin-2-il]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona.

40 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, un compuesto particular de la invención es 8-[(2S)-1-(3-metoxifenil)pirrolidin-2-il]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, un compuesto particular de la invención es 8-[(2S)-1-(3-metoxifenil)pirrolidin-2-il]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona.

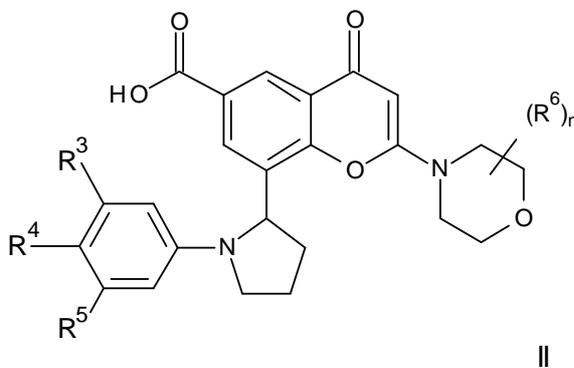
45 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, un compuesto particular de la invención es una sal farmacéuticamente aceptable de 8-[(2S)-1-(3-metoxifenil)pirrolidin-2-il]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Un proceso adecuado se ilustra mediante las siguientes variantes del proceso representativo en las que, a menos que se indique de otra forma, **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵**, **n** y **R⁶** tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en la presente. Los materiales de partida necesarios pueden obtenerse mediante procedimientos de química orgánica convencionales. La preparación de dichos materiales de partida se describe junto con las siguientes variantes representativas del proceso y los Ejemplos adjuntos. De forma alternativa, los materiales de partida necesarios se obtienen mediante

procedimientos análogos a los ilustrados y que se encuentran dentro de la práctica común de un químico orgánico.

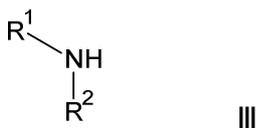
Variantes del proceso adecuadas incluyen, por ejemplo, las siguientes:-

(a) La reacción de acoplamiento cruzado de un compuesto de la Fórmula II:



5

en donde R^3 , R^4 , R^5 , n y R^6 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en la presente con la excepción de que cualquier grupo funcional presente se protege, si es necesario, con una amina de la Fórmula III:



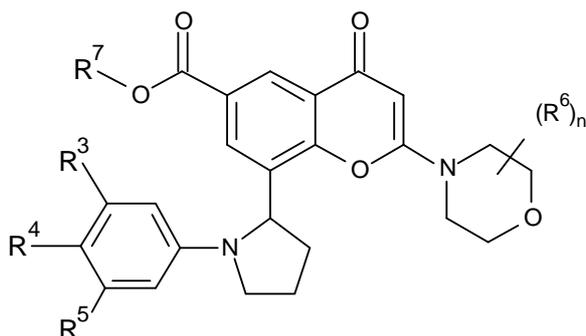
10 en donde R^1 y R^2 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en la presente con la excepción de que cualquier grupo funcional se protege si es necesario. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como, por ejemplo, TSTU (2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio tetrafluoroborato) o TBTU (2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio tetrafluoroborato), o trímero cíclico de anhídrido 1-propilfosfónico, luego de lo cual se elimina cualquier grupo protector que esté presente.

15 La reacción convenientemente se lleva a cabo en presencia de una base adecuada. Una base adecuada es, por ejemplo, una base de amina orgánica tal como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, *N*-metilmorfolina, diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, diisopropiletilamina, o, por ejemplo, un carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

20 La reacción convenientemente se lleva a cabo en presencia de un disolvente inerte adecuado tal como por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, metanol etanol, disolventes halogenados tales como diclorometano, cloroformo o tetracloruro de carbono y a una temperatura en el rango, por ejemplo, de -50°C a 100°C , preferiblemente en el rango de 0°C a 30°C .

25 De forma alternativa, el ácido carboxílico compuesto de la Fórmula II puede transformarse en una especie activada (tal como un cloruro de ácido, mediante por ejemplo tratamiento con cloruro de oxalilo), que luego puede hacerse reaccionar con un compuesto de la Fórmula III en condiciones conocidas en la técnica.

30 Compuestos de la Fórmula II pueden prepararse, por ejemplo, mediante una reacción de saponificación de un compuesto de la Fórmula Ia:

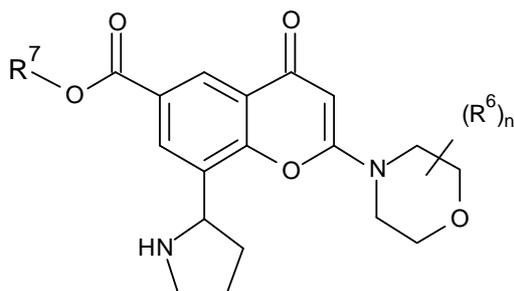


IIa

en donde R^3 , R^4 , R^5 , n y R^6 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en la presente y R^7 es alquilo(C1-6), convenientemente metilo o etilo.

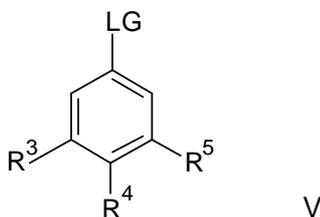
5 La reacción de saponificación puede efectuarse, por ejemplo, mediante tratamiento de un compuesto de Fórmula IIa con un hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo tal como hidróxido de litio, hidróxido de potasio o hidróxido de sodio en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, una mezcla de etanol y agua, o agua y un disolvente miscible en agua, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o dioxano, a una temperatura en el rango, por ejemplo, de 0°C a -100°C , preferiblemente en el rango de $20-40^{\circ}\text{C}$.

10 Compuestos de la Fórmula IIa pueden prepararse, por ejemplo, mediante la reacción, convenientemente en presencia de un catalizador adecuado, de un compuesto de la Fórmula IV:



IV

en donde n y R^6 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en la presente y R^7 es alquilo(C1-6), convenientemente metilo o etilo, con un compuesto de la Fórmula V



V

15 en donde R^3 , R^4 y R^5 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en la presente con la excepción de que cualquier grupo funcional se protege si es necesario y LG es un grupo adecuado saliente, tal como por ejemplo, un grupo halógeno tal como un grupo cloro, bromo, yodo (convenientemente bromo o yodo), luego de lo cual se elimina cualquier grupo protector que esté presente.

20 Un catalizador adecuado para la reacción incluye, por ejemplo, un catalizador metálico tal como paladio(0), por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0); o un catalizador formado in situ a partir de una sal de paladio (II), por ejemplo, acetato de paladio(II), cloruro de paladio(II), bromuro de paladio(II), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II), o tris(dibencilidenoacetona)dipaladio y un ligando de fosfina, por ejemplo, (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina).

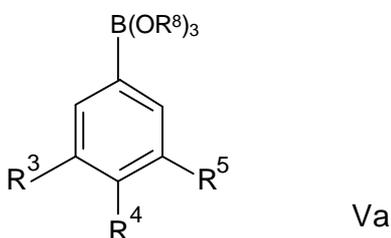
La reacción convenientemente se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno o xileno y a una temperatura en el rango, por ejemplo, de 20°C a 150°C, preferiblemente en el rango de 60°C a 120°C.

5 La reacción también puede llevarse a cabo convenientemente en presencia de una base, tal como, por ejemplo, carbonato de cesio, carbonato de potasio o carbonato de sodio, convenientemente carbonato de cesio.

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

10 Un ejemplo de dicha reacción se describe en la Etapa 4 de la preparación del material de partida ácido 8-(1-(3,5-difluorofenil) pirrolidin-2-il)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico en el Ejemplo 1.00.

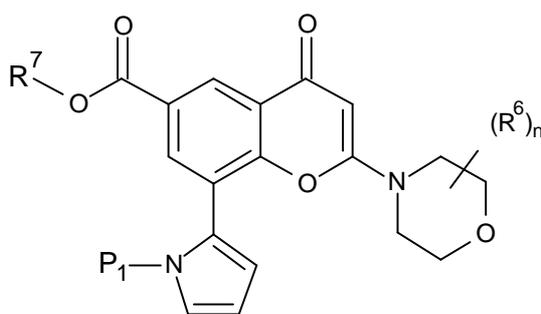
De forma alternativa, los compuestos de la Fórmula IIa pueden prepararse mediante Reacciones de acoplamiento tipo Chan-Lam, en donde un compuesto de la Fórmula IV se hace reaccionar con un compuesto de la Fórmula Va:



15 en donde R^3 , R^4 y R^5 tienen uno de los significados definidos anteriormente en la presente con la excepción de que cualquier grupo funcional se protege si es necesario y R^8 es alquilo(C1-3) o H.

20 Dicha reacción convenientemente se lleva a cabo en presencia de una fuente de cobre, tal como, por ejemplo, acetato de cobre(II) en DCM y se lleva a cabo mediante exposición a oxígeno atmosférico a temperatura ambiente (Tetrahedron Letters, 1998, 2933).

Compuestos de la Fórmula IV pueden prepararse mediante hidrogenación de un compuesto de la Fórmula VI:



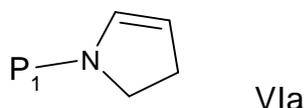
VI

25 en donde n y R^6 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en la presente, R^7 es alquilo(C1-6), convenientemente metilo o etilo y P_1 es un grupo protector, tal como, por ejemplo, un carbamato, tal como terc-butoxicarbonilo, con eliminación posterior de P_1 .

30 La reacción convenientemente se lleva a cabo en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo, un alcohol tal como metanol, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno o xileno; convenientemente en metanol y a una temperatura en el rango, por ejemplo, de 20°C a 100°C, preferiblemente en el rango de 50°C a 80°C, bajo una presión de hidrógeno (1 - 100 atm), preferiblemente en el entorno de 5 atm en presencia de un catalizador tal como paladio, rodio, platino, preferiblemente 5% rodio sobre alúmina.

Si P_1 es terc-butoxicarbonilo, la eliminación de P_1 puede llevarse a cabo convenientemente con cloruro de hidrógeno (disuelto, por ejemplo, en dioxano) en un disolvente tal como DCM a temperatura ambiente.

De forma alternativa, los compuestos de Fórmula IV pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula VII (en donde n y R^6 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en la presente y R^7 es alquilo(C1-6), convenientemente metilo o etilo), con un compuesto de la Fórmula VIa:



- 5 en donde P_1 es un grupo protector, preferiblemente un grupo alcóxicarbonilo, tal como terc-butoxicarbonilo, en condiciones de acoplamiento de Heck, con posterior desprotección del grupo P_1 y luego reducción de los dihidropirroles isoméricos resultantes (o viceversa).

Para ver más detalles de las condiciones de acoplamiento de Heck ver, por ejemplo: 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', Editado por François Diederich y P.J. Stang, Wiley-VCH, 1998, p 99).

- 10 Un catalizador adecuado para la reacción incluye, por ejemplo, un catalizador metálico tal como paladio(II), por ejemplo, diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II); o un catalizador formado in situ a partir de una sal de paladio (II), por ejemplo, acetato de paladio(II), cloruro de paladio(II), bromuro de paladio(II), convenientemente en presencia de un ligando de fosfina, por ejemplo, trifenilfosfina.

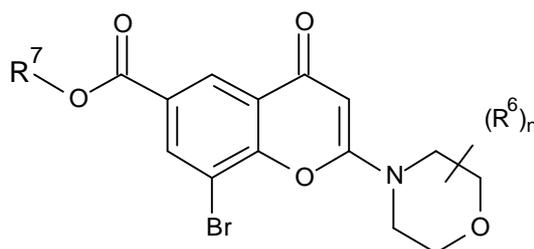
- 15 La reacción convenientemente se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno o xileno y a una temperatura en el rango, por ejemplo, de 20°C a 150°C, preferiblemente en el rango de 60°C a 120°C.

La reacción también puede llevarse a cabo convenientemente en presencia de una base, tal como, por ejemplo, carbonato de cesio, carbonato de potasio o carbonato de sodio, convenientemente carbonato de potasio.

- 20 Si P_1 es terc-butoxicarbonilo, la eliminación de P_1 puede llevarse a cabo convenientemente con cloruro de hidrógeno (disuelto, por ejemplo, en dioxano) en un disolvente tal como DCM a temperatura ambiente.

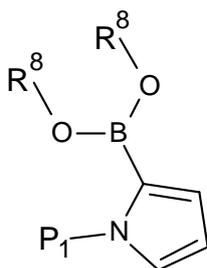
- 25 La reacción de reducción de los dihidropirroles isoméricos resultantes convenientemente se lleva a cabo en presencia de un disolvente adecuado tal como por ejemplo, un alcohol tal como metanol, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno o xileno; convenientemente en metanol y a una temperatura en el rango, por ejemplo, de 20°C a 100°C, preferiblemente en el rango de 20°C a 60°C, bajo una presión de hidrógeno (1 - 100 atm), preferiblemente en el entorno de 5 atm en presencia de un catalizador tal como paladio, rodio, o platino, preferiblemente 5% paladio sobre carbón.

- 30 Compuestos de la Fórmula VI pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula VII:



VII

en donde n y R^6 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en la presente y R^7 es alquilo(C1-6), convenientemente metilo o etilo; con un compuesto de la Fórmula VIII:



VIII

en donde P_1 es un grupo protector, tal como, por ejemplo, un carbamato, tal como, por ejemplo, terc-butoxicarbonilo y R^8 es alquilo(C1-3) o H, en condiciones de acoplamiento de Suzuki.

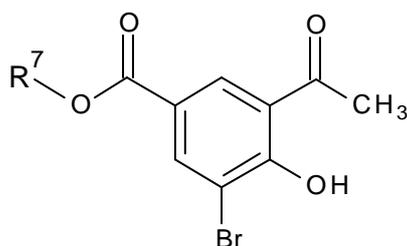
5 Para ver más detalles de condiciones de acoplamiento de Suzuki ver, por ejemplo: 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', Editado por François Diederich y P.J. Stang, Wiley-VCH, 1998, p 49), luego de lo cual se elimina P_1 .

10 Un catalizador adecuado para la reacción incluye, por ejemplo, un catalizador metálico tal como paladio(0), por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0); o un catalizador formado in situ a partir de una sal de paladio (II), por ejemplo, acetato de paladio(II), cloruro de paladio(II), bromuro de paladio(II), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), o tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, convenientemente en presencia de un ligando de fosfina, por ejemplo, (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina).

15 La reacción convenientemente se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno o xileno y a una temperatura en el rango, por ejemplo, de 20°C a 150°C, preferiblemente en el rango de 60°C a 120°C.

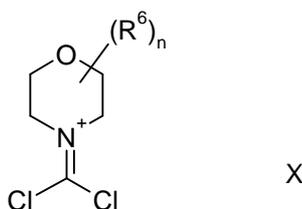
La reacción también puede llevarse a cabo convenientemente en presencia de una solución acuosa de una base, tal como, por ejemplo, carbonato de cesio, carbonato de potasio o carbonato de sodio, convenientemente carbonato de sodio.

20 Compuestos de la Fórmula VII pueden prepararse a partir del acoplamiento de un compuesto de la Fórmula IX:



IX

en donde R^7 es alquilo(C1-6), convenientemente metilo o etilo, con un compuesto de la Fórmula X:



X

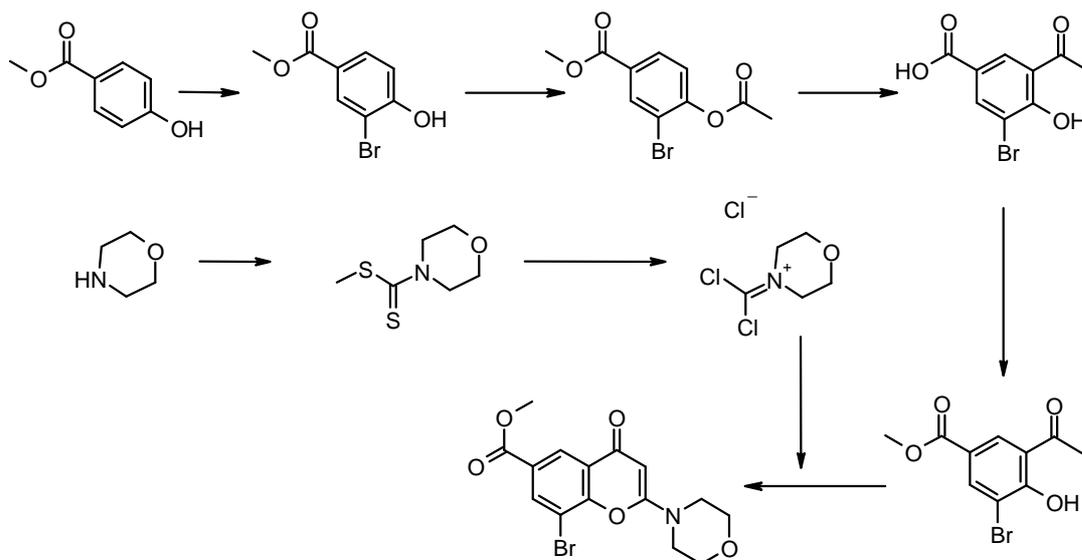
25 en donde n y R^6 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en la presente, en presencia de un agente de activación adecuado tal como, por ejemplo, un ácido de Lewis, tal como complejo de trifluoruro de boro-eterato dietílico.

La reacción de los compuestos de la Fórmula IX con los de la Fórmula X convenientemente se lleva a cabo en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno o disolventes halogenados tales como diclorometano,

cloroformo o tetracloruro de carbono y a una temperatura en el rango de 20°C a 150°C, preferiblemente en el rango de 60°C a 120°C.

5 Compuestos de la Fórmula IX pueden prepararse, por ejemplo, como se muestra en la síntesis de metil 8-bromo-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato utilizado como material de partida en el Ejemplo 1.00. Los compuestos de las fórmulas IX también se han descrito en la bibliografía (Ger. Offen, DE 4318756, 1994 y Aust. J. Chem. 2003, 56, 1099) o puede prepararse mediante procesos convencionales conocidos en la técnica.

En particular, los compuestos de la Fórmula VII pueden obtenerse mediante procedimientos de acuerdo con el siguiente esquema:

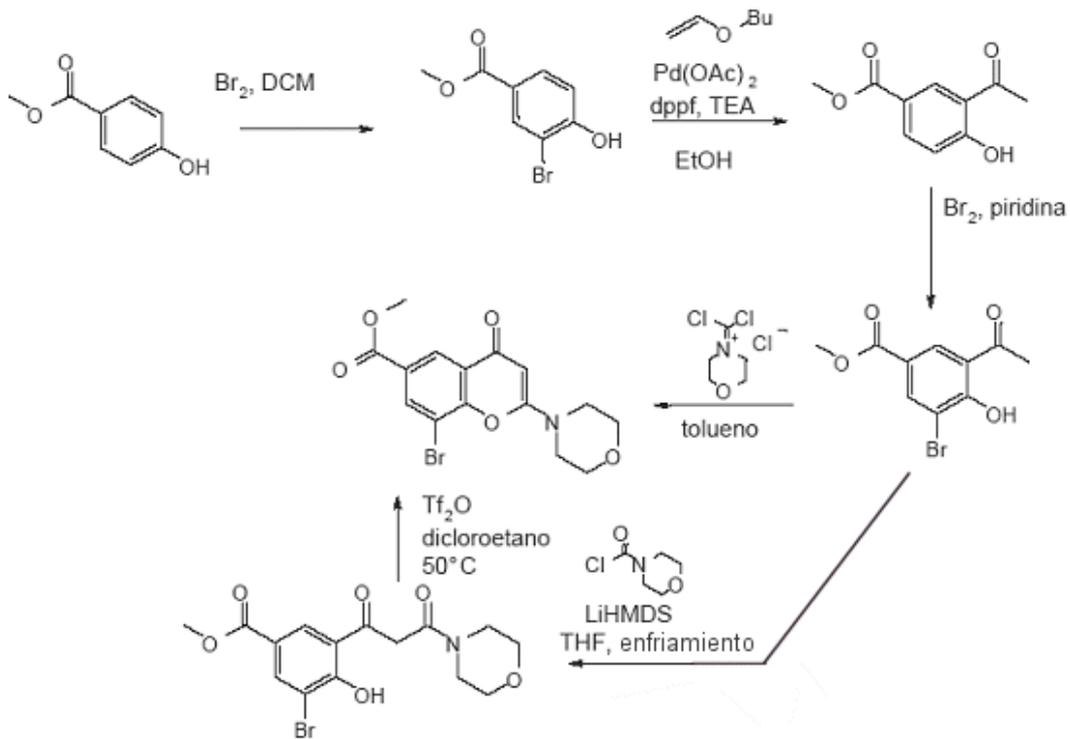


10

metil 8-bromo-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato

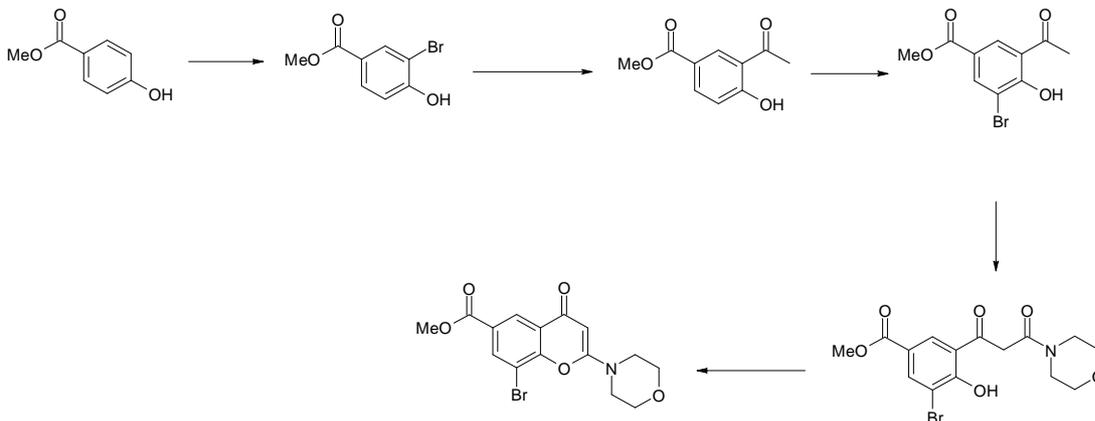
15

Compuestos de la Fórmula VII pueden obtenerse alternativamente mediante procedimientos de acuerdo con el siguiente esquema, que han sido descritos más detalladamente en el Ejemplo 1.00 en la presente, en donde se proporciona el método para preparar metil 8-bromo-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato utilizando dicha ruta:

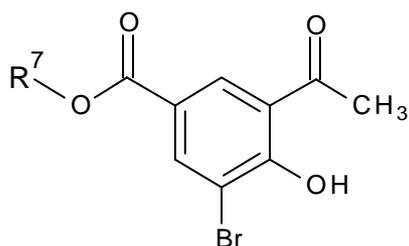


en donde Br_2 es bromo, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ es acetato de paladio(II), DCM es diclorometano, LiHMDS es bis(trimetilsilil)amida de litio, EtOH es etanol, Dppf es 1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno, TEA es trietilamina, THF es tetrahidrofurano y Tf_2O es anhídrido trifluorometanosulfónico.

- 5 Compuestos de la Fórmula VII también pueden obtenerse mediante un procedimiento a gran escala de acuerdo con el siguiente esquema, que ha sido descrito más detalladamente en el Ejemplo 1.00

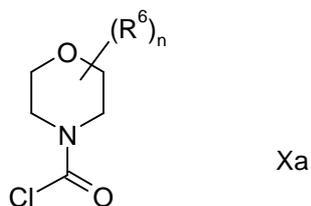


Los compuestos de la Fórmula VII también pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula IX:



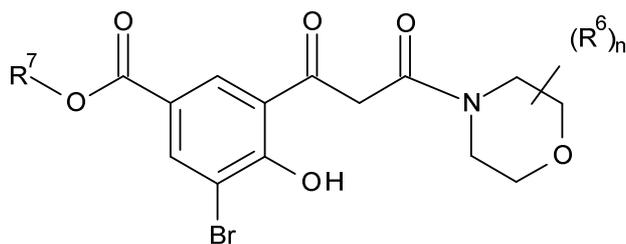
IX

en donde R^7 es alquilo(C1-6), convenientemente metilo o etilo, con un compuesto de la Fórmula Xa:



Xa

- 5 en donde n y R^6 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en la presente, en presencia de un agente de activación adecuado tal como, por ejemplo, una base fuerte, tal como, por ejemplo, bis(trimetilsilil)amida de litio, para proporcionar un compuesto de la Fórmula IXa:



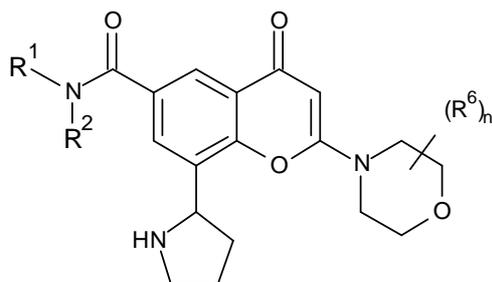
IXa

luego de lo cual puede efectuarse una reacción de cierre de anillo para formar el compuesto de la Fórmula VII.

- 10 La reacción de los compuestos de la Fórmula IX con los de la Fórmula Xa convenientemente se lleva a cabo en presencia de un disolvente adecuado o diluyente tal como por ejemplo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno o xileno y a una temperatura en el rango, por ejemplo, de -100°C a temperatura ambiente, preferiblemente en el rango de -80°C a 20°C .

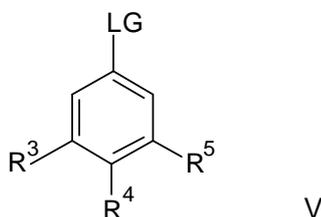
- 15 La reacción de cierre de anillo para convertir un compuesto de la Fórmula IXa en un compuesto de la Fórmula VII puede efectuarse, por ejemplo, mediante tratamiento con un agente deshidratante, tal como, por ejemplo, anhídrido trifluorometanosulfónico, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dicloroetano a una temperatura en el rango, por ejemplo, de 0°C a -100°C , convenientemente en el rango de $20-60^{\circ}\text{C}$.

(b) La reacción, convenientemente en presencia de un catalizador adecuado tal como se define anteriormente en la presente en la variante (a) del proceso anterior, de un compuesto de la Fórmula XI:



XI

en donde R^1 , R^2 , n y R^6 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en la presente con la excepción de que cualquier grupo funcional presente se protege, si es necesario, con un compuesto de la Fórmula V

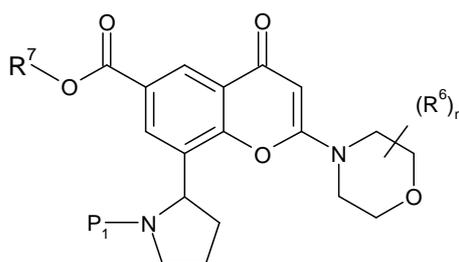


5 en donde R^3 , R^4 , R^5 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en la presente y LG es un grupo adecuado saliente, tal como por ejemplo, un grupo halógeno tal como un grupo cloro, bromo, yodo (convenientemente bromo o yodo), luego de lo cual se elimina cualquier grupo protector que esté presente.

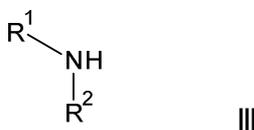
10 Reacciones adecuadas de este tipo se describen como reacciones de acoplamiento de paladio tipo Buchwald en 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', Segunda Edición, Editado por Armin Meijere, François Diederich, Wiley-VCH, 2004, Volumen 1, p699).

Condiciones adecuadas para dichas reacciones se describen en la variante (a) del proceso anteriormente descrito en la presente.

Compuestos de la Fórmula XI pueden prepararse, por ejemplo, primero mediante saponificación de un compuesto de la Fórmula XII:



15 en donde n , R^6 y P_1 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en la presente y R^7 es alquilo(C1-6), convenientemente metilo o etilo y cualquier grupo funcional presente se protege si es necesario y luego sometiendo el ácido resultante a formación de amida, convenientemente en presencia de una base y agente de acoplamiento adecuados, con una amina de la Fórmula III:



20 en donde R^1 y R^2 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en la presente con la excepción de que cualquier grupo funcional se protege si es necesario, en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como, por ejemplo, TSTU (2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio tetrafluoroborato) o TBTU (2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio tetrafluoroborato), luego de lo cual se elimina P_1 y cualquier otro grupo protector que esté presente.

25 La reacción de saponificación puede efectuarse, por ejemplo, mediante tratamiento de un compuesto de Fórmula XII con un hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo tal como hidróxido de litio, hidróxido de potasio o hidróxido de sodio en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, una mezcla de etanol y agua, o agua y un disolvente miscible en agua, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o dioxano, a una temperatura en el rango, por ejemplo, de 0°C a -100°C, preferiblemente en el rango de 20-40°C.

30 La reacción de acoplamiento de amida convenientemente se lleva a cabo en presencia de una base adecuada. Una base adecuada es, por ejemplo, una base de amina orgánica tal como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, N-metilmorfolina, diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno,

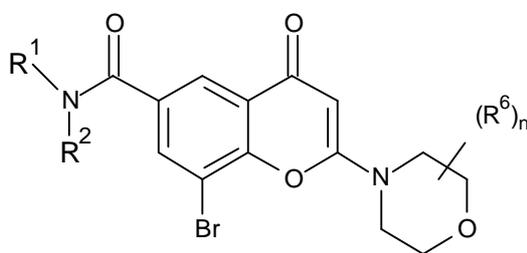
diisopropiletilamina, o, por ejemplo, un carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

La reacción convenientemente se lleva a cabo en presencia de un disolvente inerte adecuado o diluyente tal como por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, metanol etanol, disolventes halogenados tales como diclorometano, cloroformo o tetracloruro de carbono y a una temperatura en el rango, por ejemplo, de -50°C a 100°C , preferiblemente en el rango de 0°C a 30°C .

De forma alternativa para el acoplamiento de amida el ácido carboxílico puede transformarse en una especie activada (tal como un cloruro de ácido, adecuadamente mediante tratamiento con cloruro de oxalilo), que luego se hace reaccionar con un compuesto de la Fórmula III, convenientemente en presencia de una base orgánica tal como trietilamina.

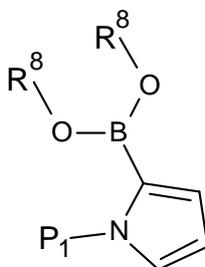
Si P_1 es terc-butoxicarbonilo, la eliminación de P_1 puede llevarse a cabo convenientemente con cloruro de hidrógeno (disuelto, por ejemplo, en dioxano) en un disolvente tal como DCM a temperatura ambiente.

De forma alternativa, un compuesto de la Fórmula XI puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula XIII:



XIII

en donde R^1 , R^2 , n y R^6 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en la presente con la excepción de que cualquier grupo funcional presente se protege, si es necesario, mediante una reacción de Suzuki con compuesto de la Fórmula VIII:



VIII

en donde P_1 es un grupo protector, tal como, por ejemplo, un carbamato, tal como, por ejemplo, terc-butoxicarbonilo y R^8 es alquilo(C1-3) o H, con posterior hidrogenación y desprotección de P_1 .

Un catalizador adecuado para la reacción de Suzuki es, por ejemplo, un catalizador metálico tal como paladio(0), por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0); o un catalizador formado in situ a partir de una sal de paladio (II), por ejemplo, acetato de paladio(II), cloruro de paladio(II), bromuro de paladio(II), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, convenientemente en presencia de un ligando de fosfina, por ejemplo, (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina).

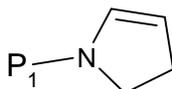
La reacción convenientemente se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno o xileno y a una temperatura en el rango, por ejemplo, de 20°C a 150°C , preferiblemente en el rango de 60°C a 120°C .

La reacción también puede llevarse a cabo convenientemente en presencia de una solución acuosa de una base (típicamente carbonato de cesio, carbonato de potasio o carbonato de sodio; preferiblemente carbonato de sodio).

Si P_1 es terc-butoxicarbonilo, la desprotección puede llevarse a cabo convenientemente con cloruro de hidrógeno (disuelto, por ejemplo, en dioxano) en un disolvente tal como DCM a temperatura ambiente.

5 La reacción de hidrogenación convenientemente se lleva a cabo en presencia de un disolvente adecuado tal como por ejemplo, alcoholes tales como metanol; o *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno o xileno; preferiblemente metanol y a una temperatura en el rango, por ejemplo, de 20°C a 100°C, preferiblemente en el rango de 50°C a 80°C, bajo una presión de hidrógeno (1 - 100 atm), preferiblemente en el entorno de 5 atm en presencia de un catalizador tal como paladio, rodio o platino, preferiblemente rodio 5% sobre alúmina).

10 De forma alternativa, compuestos de Fórmula XI pueden prepararse mediante reacción del compuesto XIII en donde R^1 , R^2 , n y R^6 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en la presente con la excepción de que cualquier grupo funcional presente se protege, si es necesario, con un compuesto de la Fórmula VIIIa



VIIIa

en donde P_1 es un grupo protector, preferiblemente un grupo alcóxicarbonilo tal como terc-butoxicarbonilo, en condiciones de acoplamiento de Heck, con posterior desprotección del grupo P_1 , con posterior reducción de los dihidropirroles isoméricos resultantes (o viceversa).

15 Para ver más detalles de las condiciones de acoplamiento de Heck ver, por ejemplo: 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', Editado por François Diederich y P.J. Stang, Wiley-VCH, 1998, p 99).

20 Un catalizador adecuado para la reacción incluye, por ejemplo, un catalizador metálico tal como paladio(II), por ejemplo, diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II); o un catalizador formado in situ a partir de una sal de paladio (II), por ejemplo, acetato de paladio(II), cloruro de paladio(II), bromuro de paladio(II), convenientemente en presencia de un ligando de fosfina, por ejemplo, trifenilfosfina.

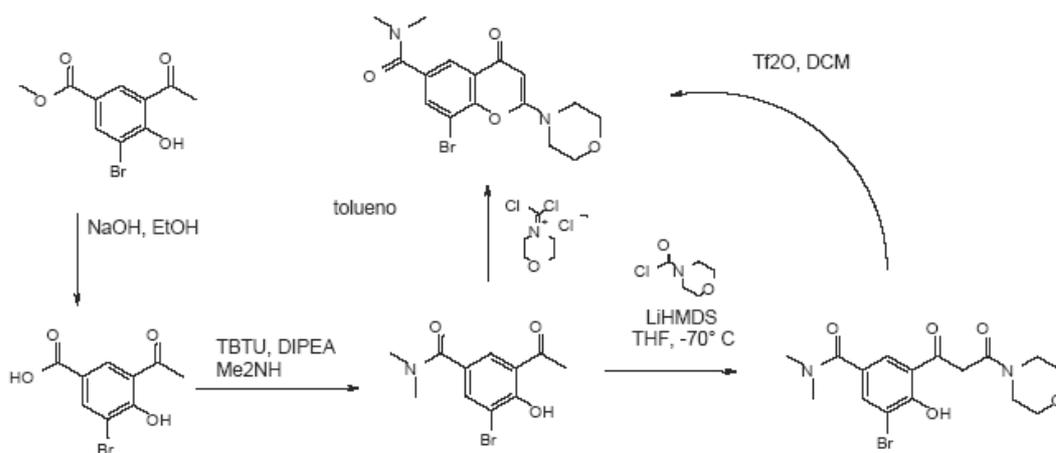
La reacción convenientemente se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno o xileno y a una temperatura en el rango, por ejemplo, de 20°C a 150°C, preferiblemente en el rango de 60°C a 120°C.

25 La reacción también puede llevarse a cabo convenientemente en presencia de una base, tal como, por ejemplo, carbonato de cesio, carbonato de potasio o carbonato de sodio, convenientemente carbonato de potasio.

Si P_1 es terc-butoxicarbonilo, la eliminación de P_1 puede llevarse a cabo convenientemente con cloruro de hidrógeno (disuelto, por ejemplo, en dioxano) o ácido trifluoroacético, en un disolvente tal como DCM a temperatura ambiente.

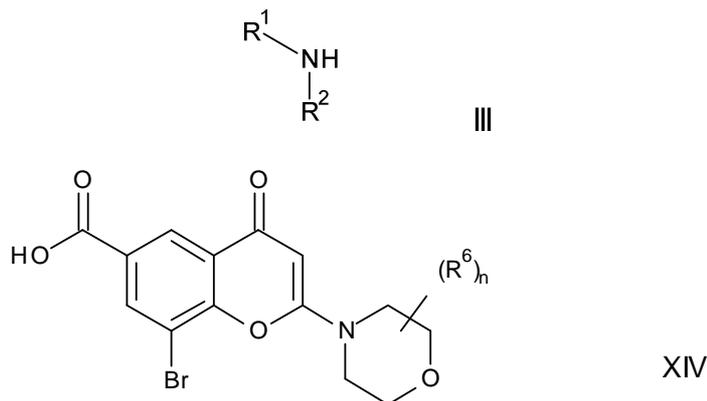
30 La reacción de reducción de los dihidropirroles isoméricos resultantes convenientemente se lleva a cabo en presencia de un disolvente adecuado tal como por ejemplo, un alcohol tal como metanol, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno o xileno; convenientemente en metanol y a una temperatura en el rango, por ejemplo, de 20°C a 100°C, preferiblemente en el rango de 20°C a 60°C, bajo una presión de hidrógeno (1 - 100 atm), preferiblemente en el entorno de 5 atm en presencia de un catalizador tal como paladio, rodio, platino tal como óxido de platino(IV), preferiblemente 5% paladio sobre carbón.

35 Un ejemplo de un esquema de un proceso que puede utilizarse para la síntesis de un compuesto de la Fórmula XIII, tal como, por ejemplo, 8-bromo-*N,N*-dimetil-2-(morfolin-4-il)-4-oxo-4*H*-cromeno-6-carboxamida, es el siguiente:

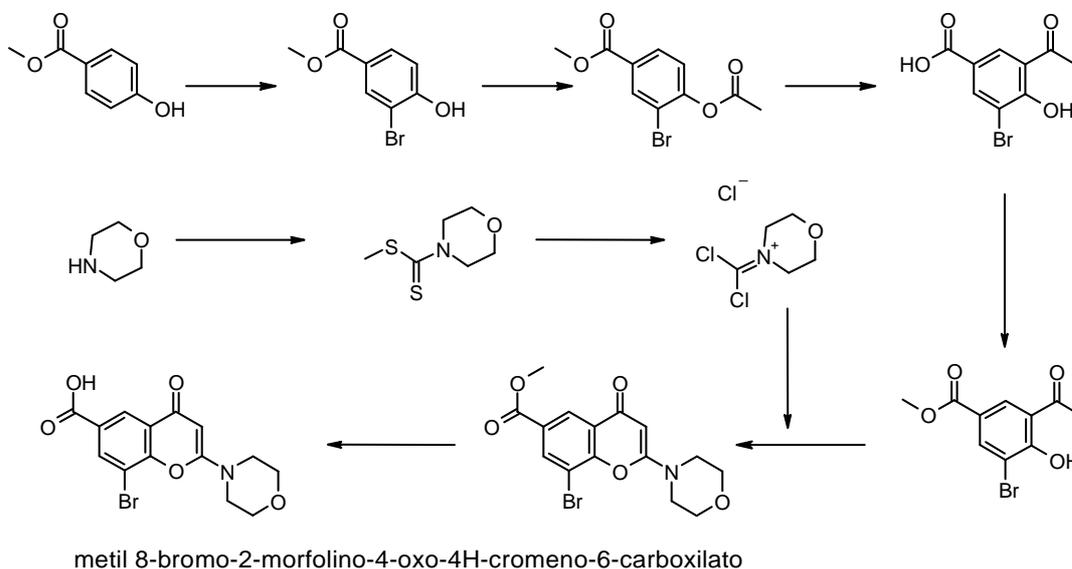


5 en donde NaOH es hidróxido de sodio, Me₂NH es dimetilamina, DCM es diclorometano, LiHMDS es bis(trimetilsilil)amida de litio, EtOH es etanol, DIPEA es diisopropiletilamina, THF es tetrahidrofurano, Tf₂O es anhídrido trifluorometanosulfónico y TBTU es 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio tetrafluoroborato.

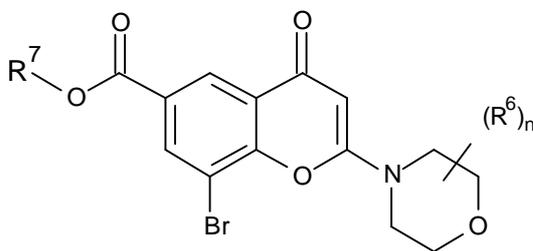
De forma alternativa, un compuesto de la Fórmula XIII puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula III con un compuesto de la Fórmula XIV juntos en una reacción de acoplamiento de amida:



10 Compuestos de la Fórmula XIV pueden obtenerse mediante procedimientos de acuerdo con el siguiente esquema:



Compuestos de la Fórmula XIV pueden prepararse, por ejemplo, mediante saponificación de un compuesto de Fórmula VII:



VII

5 en donde n y R^6 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en la presente, R^7 es alquilo (C1-6), convenientemente metilo o etilo.

La reacción de saponificación puede efectuarse, por ejemplo, mediante tratamiento de un compuesto de Fórmula VII con un hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo tal como hidróxido de litio, hidróxido de potasio o hidróxido de sodio en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, una mezcla de etanol y agua, o agua y un disolvente miscible en agua, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o dioxano, a una temperatura en el rango, por ejemplo, de 0°C a -100°C , preferiblemente en el rango de $20-40^{\circ}\text{C}$.

Se comprenderá que pueden combinarse varias etapas sin aislamiento o purificación de intermediarios. Por ejemplo, los compuestos de la Fórmula XIII pueden obtenerse directamente a partir de compuestos de la Fórmula VII, como se muestra en el Ejemplo 1.03b (procedimiento a gran escala), en donde se obtiene un compuesto de Fórmula XIV a partir de un compuesto de Fórmula VII. Aquí, la sal de carboxilato de un compuesto de Fórmula XIV (obtenida de la saponificación de VII sin aislamiento) se hace reaccionar directamente con el agente de activación (tal como 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina) para formar una especie activada ('éster activado'), con posterior reacción con una amina de Fórmula III para generar un compuesto de la Fórmula XIII.

Se comprenderá que también son posibles otras modificaciones de las etapas del proceso en las variantes del proceso descritas anteriormente. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula I puede prepararse utilizando procedimientos análogos a los descritos en las variantes (a) a (b) del proceso, pero en donde la etapa final en el procedimiento es la introducción del grupo morfolina- $(R^6)_n$.

Se comprenderá que cualquier compuesto de Fórmula I obtenido mediante cualquiera de los procesos descritos anteriormente en la presente puede convertirse en otro compuesto de la Fórmula I si es necesario.

25 Cuando se necesita una sal farmacéuticamente aceptable de un derivado de cromenona de Fórmula I, por ejemplo, una sal de adición de ácido, la misma puede obtenerse mediante, por ejemplo, reacción de dicho derivado de cromenona con un ácido adecuado.

30 Cuando se necesita un profármaco farmacéuticamente aceptable de un derivado de cromenona de Fórmula I, el mismo pueden obtenerse utilizando un procedimiento convencional. Por ejemplo, un éster escindible in vivo de un derivado de cromenona de Fórmula I puede obtenerse mediante, por ejemplo, reacción de un compuesto de Fórmula I que contiene un grupo hidroxilo con un ácido carboxílico farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, una amida escindible in vivo de un derivado de cromenona de Fórmula I puede obtenerse mediante, por ejemplo, reacción de un compuesto de Fórmula I que contiene un grupo amino con un ácido carboxílico farmacéuticamente aceptable.

35 Los expertos en las técnicas de la síntesis orgánica apreciarán también que algunos de los distintos sustituyentes en el anillo en los compuestos de la presente invención pueden introducirse mediante reacciones de sustitución aromática convencionales o generarse mediante modificaciones de grupos funcionales convencionales, ya sea antes o inmediatamente después de los procesos mencionados anteriormente y como tales se incluyen en el aspecto correspondiente al proceso de la invención. Dichas reacciones y modificaciones incluyen, por ejemplo, introducción de un sustituyente mediante una reacción de sustitución aromática, reducción de sustituyentes, alquilación de sustituyentes, acilación de sustituyentes, amidación de sustituyentes y oxidación de sustituyentes. Los reactivos y condiciones de reacción para dichos procedimientos son bien conocidos en la técnica química. Ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo nitro utilizando ácido nítrico concentrado, la introducción de un

grupo acilo utilizando, por ejemplo, un haluro de acilo y ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) bajo condiciones de Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquilo utilizando un haluro de alquilo y ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) bajo condiciones de Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halógeno. Ejemplos particulares de modificaciones incluyen la reducción de un grupo nitro a un grupo amino mediante, por ejemplo, hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel o tratamiento con hierro en presencia de ácido clorhídrico con calentamiento; oxidación de alquiltio a alquilsulfinilo o alquilsulfonilo.

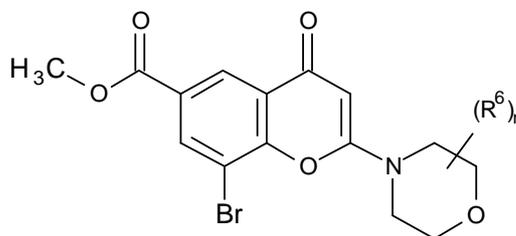
También se apreciará que en algunas de las reacciones mencionadas anteriormente en la presente puede ser necesario o deseable proteger los grupos sensibles en los compuestos. Los expertos en la técnica conocen las instancias en las que la protección se vuelve necesaria o deseable y los métodos adecuados para la protección. Los grupos protectores convencionales pueden utilizarse de acuerdo con la práctica estándar (ver T.W. Green; Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991). De esta forma, si los reactivos incluyen grupos tales como amino, carboxi o hidroxilo, será deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones mencionadas en la presente.

Un grupo protector adecuado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo, un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo alcocarbonilo, por ejemplo, un grupo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo o t-butoxicarbonilo, un grupo arilmetoxycarbonilo, por ejemplo, benciloxycarbonilo o un grupo aroilo, por ejemplo, benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores mencionados anteriormente necesariamente variarán con la elección del grupo protector. De esta forma, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o alcocarbonilo o un grupo aroilo puede retirarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de litio o sodio. De manera alternativa, un grupo acilo tal como un grupo t-butoxicarbonilo puede retirarse, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético y un grupo arilmetoxycarbonilo tal como un grupo benciloxycarbonilo puede retirarse, por ejemplo, mediante hidrogenación en un catalizador tal como paladio sobre carbono o mediante tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo, tris(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que puede retirarse mediante tratamiento con una alquilamina, por ejemplo, dimetilaminopropilamina o con hidrazina.

Un grupo protector adecuado para un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo, un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo, benzoilo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo, bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores mencionados anteriormente necesariamente variarán con la elección del grupo protector. De esta forma, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o un grupo aroilo, puede retirarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de litio o sodio. De manera alternativa un grupo arilmetilo tal como un grupo bencilo puede retirarse, por ejemplo, mediante hidrogenación en un catalizador tal como paladio sobre carbono.

Los grupos protectores pueden retirarse en cualquier etapa conveniente en la síntesis utilizando técnicas convencionales bien conocidas en la técnica química.

Algunos de los intermediarios (por ejemplo, compuestos de las fórmulas II, IIa, IV, VI, VII, IXa, XI, XIII y XIV) definidos en la presente son novedosos y se proporcionan como una característica adicional de la invención. Por ejemplo, compuestos de la Fórmula VII (en donde n y R⁶ tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente en la presente) pueden ser útiles como intermediarios en la preparación de compuestos particulares de la invención:



VII

45 Ensayos Biológicos

Pueden utilizarse los siguientes ensayos para medir los efectos de los compuestos de la presente invención como inhibidores de enzimas PI3 quinasa, como inhibidores *in vitro* de fosfo AKT (ser473) en células MDA-MB-468, como inhibidores *in vivo* de fosfo AKT (ser473) en ratones atímicos nu/nu Swiss y como inhibidores

in vivo del crecimiento tumoral en ratones atímicos nu/nu Swiss transplantados con la línea celular del adenocarcinoma prostático humano, PC3.

(A) Ensayo de inhibición de enzimas in vitro

5 La inhibición de PI3K β , PI3K α , PI3K γ y PI3K δ se evaluó en un ensayo de actividad enzimática a base de Kinase Glo usando enzimas recombinantes humanas. El ensayo mide la reducción de ATP tras la incubación con enzima, PIP2 y ATP más compuesto. La ATP al final de la reacción es detectada por la adición del reactivo Kinase Glo; en este la luciferasa Ultra Glo™ (Promega) usa el ATP como un sustrato para catalizar la mono-oxigenación de luciferina y la generación de luz. Existe una relación directa entre la luminiscencia medida con el reactivo Kinase-Glo Plus y la cantidad de ATP que permanece en una reacción de quinasa completada y la luminiscencia está inversamente relacionada con la actividad de quinasa. Se evaluaron doce concentraciones de compuestos diferentes y los datos sin procesar para la inhibición de PI3K β , PI3K α , PI3K γ y PI3K δ se graficaron con respecto a la concentración de inhibidor.

Detalles del método:

15 Se agregaron compuestos en 100% de DMSO a las placas de ensayo por distribución acústica. Se agregó PI3K β en una solución amortiguadora Tris (50mM de Tris a pH7,4, 0,05% de CHAPS, 2,1mM de DTT y 10mM de MgCl₂) y se dejó preincubar con el compuesto durante 20 min antes de la adición de la solución de sustrato que contenía PIP2 y ATP. La reacción enzimática se detuvo después de 80 min por la adición de la solución de detección de Kinase Glo. Las placas se dejaron 30 min a temperatura ambiente y luego se leyeron con un aumento de configuración de Instrumento Pherastar (Programa de Luminiscencia ATP 384) en pocillo max. La concentración final de DMSO, ATP y PIP2 en el ensayo fue 1%, 8 μ M y 80 μ M respectivamente.

Análisis de los datos:

25 Los valores de CI₅₀ se calcularon usando un ajuste de curva logarítmica a un paquete de regresión no lineal, ajustando los datos sin procesar a la concentración de inhibidor. El valor de CI₅₀ es la concentración de compuesto de prueba que inhibió el 50% de la actividad enzimática.

(B) Protocolo para la detección de fosfo AKT (ser473) en células MDA-MB-468

30 Las células MDA-MB-468 (adenocarcinoma de mama humano ATCC HTB 132) se siembran en placas Greiner de 384 pocillos de fondo plano negro mediante robot de cultivo celular automatizado (Selec T). Las células también pueden mantenerse manualmente y sembrarse en placas usando Multidrop o Wellmate. Las células se sembraron a 1500 células/pocillo en 40 μ l de DMEN que contiene 10% de FCS y 1% de glutamina. Las placas celulares se incuban durante 18 horas en un incubador a 37°C.

35 Los compuestos se dosifican sobre las células usando un distribuidor acústico Echo, que distribuye cantidades en nl del compuesto o DMSO. Los compuestos se dosifican en un rango de concentración de 12 puntos de una dosis máxima de 30 μ M; se dosifican 28 compuestos en una placa. Hay 17 pocillos testigo positivo con sólo DMSO por placa y 16 pocillos testigo negativo que se dosificaron con una concentración del compuesto de referencia que bloqueará la señal de pAKT.

Las placas se incuban a 37°C durante 2 horas, las células se fijan mediante la adición de 10 μ l de una solución de 3,7% de formaldehído en una campana de extracción utilizando un Wellmate.

40 Después de 30 min para permitir la fijación, se quitan el fijador y el medio y las placas se lavan con Proclin PBS/A usando una lavadora de placas Tecan PW384 en una campana de extracción.

Se bloquean los pocillos y se permeabilizan con la adición de 40 μ l de PBS que contiene 0,5% de Tween20 y 1% de marvel usando un Wellmate y se incuban durante 60 min a temperatura ambiente.

45 La solución amortiguadora de permeabilización y bloqueo se retiró usando una lavadora de placas Tecan PW384, luego se agregó una solución de anticuerpos primaria de 20 μ l usando un Wellmate. La solución de anticuerpos primaria es una dilución 1:500 de anti-fosfo AKT Ser 473 de conejo (número de catálogo de las tecnologías de señalización celular 3787) en PBS/T que contiene 1% de marvel (leche en polvo seco) y se incubó toda la noche a 4°C.

50 Las placas se lavan usando una lavadora de placas PW384 tres veces con Solución Salina Amortiguadora de Fosfato + 0,05% (v/v) Polisorbato20 y Proclin300 (Supelco). Luego se agregan 20 μ l de solución de anticuerpos secundaria a cada pocillo usando un Wellmate y se incuban durante 1 hora a temp. amb. La solución de anticuerpos secundaria es una dilución 1:1000 de Harina Alexa 488 anti-conejo (Molecular Probes cat. no. A11008) diluida en Solución Salina Amortiguadora de Fosfato + 0,05% (v/v) Polisorbato20 que contiene 1% de marvel. Las placas se lavan tres veces como se indicó anteriormente y luego se agregan 20 μ l de PBS a cada pocillo y las placas se sellan con un sellador de placas negras.

Las placas se leen en una lectora Acumen lo antes posible. Usando este sistema, pueden generarse valores de CI_{50} y puede determinarse la calidad de las placas por pocillos testigo. Los compuestos de referencia se pasan cada vez para monitorear el rendimiento del ensayo.

(C) Protocolo para la detección de fosfo akt (ser473) en ratones atímicos nu/nu swiss

- 5 Los ratones atímicos nu/nu Swiss pueden transplantarse s.c con una línea celular de adenocarcinoma prostático humano PC3 (ATCC CRL1435) para determinar la actividad anti-tumoral de inhibidores de quinasa PI3. El día 0 se inyectan una vez 10^6 células en 50% de Matrigel™ (BD Biosciences No. 354234) en la ijada izquierda de los animales. Los animales son aleatorizados en tamaños de grupos requeridos (típicamente 5 por grupo de tratamiento) cuando los tumores alcanzan un volumen de $\sim 400-600\text{mm}^3$ y comienza el
- 10 tratamiento. Los tumores se retiran al terminar y se someten a congelación rápida en nitrógeno líquido y se almacenan a -80°C hasta su análisis. Se agrega 1 ml de solución amortiguadora de lisis Sigma No. P2850, Sigma No. P5726 (diluidos 1:100) y se agregan inhibidores de proteasa Sigma No. P8340 (diluidos 1:200) a cada tumor en un tubo Fastprep. Los tumores son homogenizados durante 1 minuto en la máquina Fastprep y luego se dejan sobre hielo durante 10 min.
- 15 Las muestras se agitan durante 10 min a 13.000 rpm en una centrifugadora helada. Los lisados aclarados se toman luego en tubos nuevos y se usan $5\mu\text{l}$ para un ensayo de determinación de proteínas. Todas las muestras de tumores se diluyen hasta la misma concentración de forma que se pasen $15\mu\text{g}$ por línea en geles de 4-15% de NuPAGE Bis-Tris (Invitrogen) durante 90 min a 140Volts. Las muestras se aleatorizan de forma tal que los efectos del gel se minimicen. Después del blot en membranas de nitrocelulosa se bloquean
- 20 durante una hora y luego se incuban toda la noche con una dilución 1:500 de anticuerpos hasta AKT total (CST No. 9272) o fosfo AKT-ser 473 (CST No. 9271). Los blots se lavan tres veces en PBST antes de incubación durante una hora a temperatura con una dilución 1:2.000 de anticuerpo ligado a HRP secundario anti-conejo (CST No. 7074). La solución amortiguadora de incubación de bloqueo y anticuerpos es 5% de leche en polvo seca en PBS con 0,05% de polisorbato.
- 25 Los blots se lavan tres veces en PBS/T y luego se visualizan usando un kit Pierce West Dura ECL y ChemiGenius. Se cuantifican las bandas y se obtiene una relación entre fosfo y la señal total para cada muestra. Se promedian los testigos y cada muestra de tratamiento se normaliza hasta el valor de testigo promediado.

30 (D) Protocolo para la detección de la inhibición del crecimiento tumoral en ratones atímicos nu/nu swiss transplantados con línea celular de adenocarcinoma prostático humano PC3

- Los ratones atímicos nu/nu Swiss pueden transplantarse s.c con la línea celular de adenocarcinoma prostático humano PC3 (ATCC CRL1435) para determinar la actividad anti-tumoral de inhibidores de quinasa PI3. El día 0, se inyectan una vez 10^6 células en 50% de Matrigel™ (BDM) en la ijada izquierda de los animales. Los
- 35 animales son aleatorizados en grupos de 10-15 cuando los tumores alcanzan un volumen de $\sim 200-300\text{mm}^3$ y comienza el tratamiento. Los animales se dosifican durante 2-4 semanas por vía peroral, intravenosa o intraperitoneal con compuesto (y opcionalmente un inhibidor de cyp tal como 1-aminobenzotriazol) en un vehículo adecuado en dosis definidas. Los tumores se miden normalmente dos veces a la semana por calibrador y se calcula el volumen de los tumores usando una fórmula elíptica ($\pi/6 \times \text{ancho} \times \text{ancho} \times \text{largo}$).

(E) Protocolo para la detección de fosfo AKT (ser473) EN CÉLULAS Jeko

- 40 Los compuestos en la concentración $\times 10$ final en $10\mu\text{l}$ de 1% (v/v) de DMSO se agregan a los pocillos de una placa de 96 pocillos con fondo en V Greiner. Los compuestos se dosifican en un rango de concentración de 10 puntos de una dosis máxima de $1\mu\text{M}$; se dosifican 8 compuestos en una placa. Hay 8 pocillos con testigo positivo de DMSO por placa que fueron dosificados con vehículo y anti-IgM y 8 pocillos con testigo negativo que fueron dosificados con vehículo y solución amortiguadora de ensayo. La concentración de vehículo final
- 45 es 0,1% de DMSO. Un compuesto selectivo de PI3K δ de referencia se incluye en cada pasada. Se siembran células B Jeko (linfoma de células del manto humano, ATCC CRL-3006) en las placas de 96 pocillos con fondo en V Grainer que contienen compuestos. Las células se siembran a 100.000 células/pocillo en $70\mu\text{l}$ de RPMI que contiene 1% de glutamina.
- 50 Las placas celulares se incuban durante 1 hora en un incubador a 37°C . Después del tiempo de pre-incubación de este compuesto, se agrega anti-IgM (IgM anti-humana de cabra de fragmento (F(ab') $_2$), Stratech 109-006-129) a las placas con una concentración final $\times 5$ en $20\mu\text{l}$ de solución amortiguadora de ensayo (RPMI que contiene 1% de glutamina). La concentración final de anti-IgM es $0,06\mu\text{g/ml}$ o una dosis de EC90 equivalente. Las placas se incuban a 37°C durante 10min. Posteriormente las placas se colocan sobre
- 55 hielo y se centrifugan a 12000rpm durante 4min. Sobre hielo, los sobrenadantes se retiran cuidadosamente con una pipeta manual y se agregan $40\mu\text{l}$ de una solución amortiguadora de lisis. Las placas se incuban sobre hielo durante 5min y se almacenan a -80°C hasta ensayarse en el kit de lisado de células enteras de fósforo (ser473)/Akt Total de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Mesoscale Diagnostics, K11100D-3).

Si bien las propiedades farmacológicas de los compuestos de Fórmula I varían, como se esperaba, con el cambio estructural, en general la actividad que poseían los compuestos de la Fórmula I puede demostrarse en las siguientes concentraciones o dosis en una o más de las pruebas (a) a (b) precedentes:-

- 5 Prueba (a):- CI_{50} con respecto a PI3K β en el rango, por ejemplo, 1nM - 25 μ M;
 Prueba (a):- CI_{50} con respecto a PI3K δ en el rango, por ejemplo, 1nM - 25 μ M;
 Prueba (b):- CI_{50} con respecto a fosfo AKT (ser473) celular en células MDA-MB-468, en el rango, por ejemplo, de 1nM - 25 μ M;
 Prueba (e):- CI_{50} con respecto a fosfo AKT (ser473) celular en células Jeko, en el rango, por ejemplo, de 1nM - 25 μ M.

10 De manera conveniente, compuestos particulares de la invención poseen actividad en las siguientes concentraciones o dosis en una o más de las pruebas (a) y (b) precedentes:-

- Prueba (a):- CI_{50} con respecto a PI3K β en el rango, por ejemplo, 1nM - 10 μ M;
 Prueba (a):- CI_{50} con respecto a PI3K δ en el rango, por ejemplo, 1nM - 10 μ M;
 15 Prueba (b):- CI_{50} con respecto a fosfo AKT (ser473) celular en células MDA-MB-468, en el rango, por ejemplo, de 1nM - 20 μ M;
 Prueba (e):- CI_{50} con respecto a fosfo AKT (ser473) celular en células Jeko, en el rango, por ejemplo, de 1nM - 20 μ M.

De manera conveniente, compuestos particulares de la invención poseen actividad en las siguientes concentraciones o dosis en una o más de las pruebas (a), (b), (c) y (d) precedentes:-

- 20 Prueba (a):- CI_{50} con respecto a PI3K β en el rango, por ejemplo, 1nM - 10 μ M;
 Prueba (a):- CI_{50} con respecto a PI3K δ en el rango, por ejemplo, 1nM - 10 μ M;
 Prueba (b):- CI_{50} con respecto a fosfo AKT (ser473) celular en células MDA-MB-468, en el rango, por ejemplo, de 1nM - 20 μ M;
 25 Prueba (c): >50% de inhibición de fosfo AKT (ser473) *in vivo* en el rango de, por ejemplo, 1-200 mg/kg/día;
 Prueba (d): actividad de xenoinjerto en el rango de, por ejemplo, 1-200 mg/kg/día.
 Prueba (e):- CI_{50} con respecto a fosfo AKT (ser473) celular en células Jeko, en el rango, por ejemplo, de 1nM - 20 μ M.

30 Por ejemplo, el compuesto de cromenona divulgado como el Ejemplo 1.04 posee actividad en la Prueba (a) con un valor de CI_{50} con respecto a PI3K β de aproximadamente 11 nM; en la Prueba (a) con un valor de CI_{50} con respecto a PI3K δ de aproximadamente 24 nM; y actividad en la Prueba (b) con un valor de CI_{50} con respecto a fosfo AKT (ser473) celular en células MDA-MB-468 de aproximadamente 5 nM.

35 Por ejemplo, el compuesto de cromenona divulgado como el Ejemplo 2.00 posee actividad en la Prueba (a) con un valor de CI_{50} con respecto a PI3K β de aproximadamente 9 nM; en la Prueba (a) con un valor de CI_{50} con respecto a PI3K δ de aproximadamente 12 nM; y actividad en la Prueba (b) con un valor de CI_{50} con respecto a fosfo AKT (ser473) celular en células MDA-MB-468 de aproximadamente 2 nM.

40 Por ejemplo, el compuesto de cromenona divulgado como el Ejemplo 1.03b posee actividad en la Prueba (a) con un valor de CI_{50} con respecto a PI3K β de aproximadamente 7 nM; en la Prueba (a) con un valor de CI_{50} con respecto a PI3K δ de aproximadamente 9 nM; y actividad en la Prueba (b) con un valor de CI_{50} con respecto a fosfo AKT (ser473) celular en células MDA-MB-468 de aproximadamente 1 nM y actividad en la Prueba (e) con un valor de CI_{50} con respecto a fosfo AKT (ser473) celular en células Jeko de aproximadamente 7 nM.

45 Por ejemplo, el compuesto de cromenona divulgado como el Ejemplo 1.03 posee actividad en la Prueba (a) con un valor de CI_{50} con respecto a PI3K β de aproximadamente 12 nM; en la Prueba (a) con un valor de CI_{50} con respecto a PI3K δ de aproximadamente 22 nM; y actividad en la Prueba (b) con un valor de CI_{50} con respecto a fosfo AKT (ser473) celular en células MDA-MB-468 de aproximadamente 2 nM.

Por ejemplo, el compuesto de cromenona divulgado como el Ejemplo 1.03a posee actividad en la Prueba (a) con un valor de CI_{50} con respecto a PI3K β de aproximadamente 0,198 μ M; en la prueba (a) con un valor de

CI₅₀ con respecto a PI3Kδ de aproximadamente 0,282 μM; y actividad en la Prueba (b) con un valor de CI₅₀ con respecto a fosfo AKT (ser473) celular en células MDA-MB-468 de aproximadamente 27nM.

5 Por ejemplo, el compuesto de cromenona divulgado como el Ejemplo 1.05 posee actividad en la Prueba (a) con un valor de CI₅₀ con respecto a PI3Kβ de aproximadamente 7nM; en la prueba (a) con un valor de CI₅₀ con respecto a PI3Kδ de aproximadamente 9 nM; y actividad en la Prueba (b) con un valor de CI₅₀ con respecto a fosfo AKT (ser473) celular en células MDA-MB-468 de aproximadamente 1 nM.

10 Por ejemplo, el compuesto de cromenona divulgado como el Ejemplo 1.06 posee actividad en la Prueba (a) con un valor de CI₅₀ con respecto a PI3Kβ de aproximadamente 7nM; en la Prueba (a) con un valor de CI₅₀ con respecto a PI3Kδ de aproximadamente 7 nM; y actividad en la Prueba (b) con un valor de CI₅₀ con respecto a fosfo AKT (ser473) celular en células MDA-MB-468 de aproximadamente 1 nM.

Por ejemplo, el compuesto de cromenona divulgado como el Ejemplo 1.07 posee actividad en la Prueba (a) con un valor de CI₅₀ con respecto a PI3Kβ de aproximadamente 6 nM; en la Prueba (a) con un valor de CI₅₀ con respecto a PI3Kδ de aproximadamente 5 nM; y actividad en la Prueba (b) con un valor de CI₅₀ con respecto a fosfo AKT (ser473) celular en células MDA-MB-468 de aproximadamente 2 nM.

15 Por ejemplo, el compuesto de cromenona divulgado como el Ejemplo 1.08 posee actividad en la Prueba (a) con un valor de CI₅₀ con respecto a PI3Kβ de aproximadamente 6 nM; en la Prueba (a) con un valor de CI₅₀ con respecto a PI3Kδ de aproximadamente 6 nM; y actividad en la Prueba (b) con un valor de CI₅₀ con respecto a fosfo AKT (ser473) celular en células MDA-MB-468 de aproximadamente 2 nM.

20 Por ejemplo, el compuesto de cromenona divulgado como el Ejemplo 1.10 posee actividad en la Prueba (a) con un valor de CI₅₀ con respecto a PI3Kβ de aproximadamente 8 nM; en la Prueba (a) con un valor de CI₅₀ con respecto a PI3Kδ de aproximadamente 21 nM; y actividad en la Prueba (b) con un valor de CI₅₀ con respecto a fosfo AKT (ser473) celular en células MDA-MB-468 de aproximadamente 4 nM.

25 Por ejemplo, el compuesto de cromenona divulgado como el Ejemplo 1.11 posee actividad en la Prueba (a) con un valor de CI₅₀ con respecto a PI3Kβ de aproximadamente 9 nM; en la Prueba (a) con un valor de CI₅₀ con respecto a PI3Kδ de aproximadamente 15 nM; y actividad en la Prueba (b) con un valor de CI₅₀ con respecto a fosfo AKT (ser473) celular en células MDA-MB-468 de aproximadamente 8 nM.

30 Por ejemplo, el compuesto de cromenona divulgado como el Ejemplo 3.00 posee actividad en la Prueba (a) con un valor de CI₅₀ con respecto a PI3Kβ de aproximadamente 11 nM; en la Prueba (a) con un valor de CI₅₀ con respecto a PI3Kδ de aproximadamente 18 nM; y actividad en la Prueba (b) con un valor de CI₅₀ con respecto a fosfo AKT (ser473) celular en células MDA-MB-468 de aproximadamente 3 nM.

Por ejemplo, el compuesto de cromenona divulgado como el Ejemplo 3.02 posee actividad en la Prueba (a) con un valor de CI₅₀ con respecto a PI3Kβ de aproximadamente 14 nM; en la Prueba (a) con un valor de CI₅₀ con respecto a PI3Kδ de aproximadamente 10 nM; y actividad en la Prueba (b) con un valor de CI₅₀ con respecto a fosfo AKT (ser473) celular en células MDA-MB-468 de aproximadamente 3 nM.

35 Por ejemplo, el compuesto de cromenona divulgado como el Ejemplo 3.03 posee actividad en la Prueba (a) con un valor de CI₅₀ con respecto a PI3Kβ de aproximadamente 10 nM; en la Prueba (a) con un valor de CI₅₀ con respecto a PI3Kδ de aproximadamente 7 nM; y actividad en la Prueba (b) con un valor de CI₅₀ con respecto a fosfo AKT (ser473) celular en células MDA-MB-468 de aproximadamente 1 nM.

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

Tabla A

| Número de ejemplo | Inhibición PI3Kβ, CI ₅₀ (μM) | Inhibición PI3Kδ, CI ₅₀ (μM) |
|-------------------|---|---|
| 1.00 | 0,013 | 0,015 |
| 1.01 | 0,016 | 0,016 |
| 1.02 | 0,015 | 0,014 |
| 1.03 | 0,012 | 0,022 |
| 1.03a | 0,198 | 0,282 |
| 1.03b | 0,007 | 0,009 |

| Número de ejemplo | Inhibición PI3K β , CI ₅₀ (μ M) | Inhibición PI3K δ , CI ₅₀ (μ M) |
|--|---|--|
| 1.04 | 0,011 | 0,024 |
| 1.05 | 0,007 | 0,009 |
| 1.06 | 0,007 | 0,007 |
| 1.07 | 0,006 | 0,005 |
| 1.08 | 0,006 | 0,006 |
| 1.09 | 0,007 | 0,014 |
| 1.10 | 0,008 | 0,021 |
| 1.11 | 0,009 | 0,015 |
| 1.12 | 0,015 | 0,032 |
| 1.12a | 0,939 | 1,722 |
| 1.12b | 0,005 | 0,013 |
| 2.00 | 0,009 | 0,012 |
| 2.01 | 0,010 | 0,015 |
| 2.02 | 0,013 | 0,016 |
| 2.03 | 0,013 | 0,014 |
| 2.04 | 0,017 | 0,019 |
| 2.04a | 1,761 | 2,478 |
| 2.04b | 0,007 | 0,008 |
| 3.00 | 0,011 | 0,018 |
| 3.01 | 0,014* | 0,015 |
| 3.02 | 0,014 | 0,010 |
| 3.03 | 0,010 | 0,007 |
| * el compuesto descrito en el Ejemplo 3.01 tuvo una actividad en la Prueba (b) con un valor de CI ₅₀ con respecto a fosfo AKT (ser473) celular en células MDA-MB-468 de aproximadamente 6 nM. | | |

5 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un derivado de cremenona de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se definió anteriormente en la presente, en asociación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

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

15 Las composiciones de la invención pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales, utilizando excipientes farmacéuticos convencionales, ampliamente conocidos en la técnica. Es así que las

composiciones para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o conservantes.

5 La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación única variará necesariamente según el huésped tratado y la vía de administración particular. Por ejemplo, una formulación para la administración oral en humanos contendrá generalmente, por ejemplo, entre 1 mg a 1 g de agente activo (más adecuadamente de 1 a 250 mg, por ejemplo, de 1 a 100 mg) combinado con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes, la cual puede variar de entre aproximadamente 5 a aproximadamente 98 por ciento en peso de la composición total.

10 El tamaño de la dosis con fines terapéuticos o profilácticos de un compuesto de Fórmula I naturalmente variará de acuerdo con la naturaleza y gravedad del estado de la enfermedad, la edad y el sexo del animal o paciente y la vía de administración, de acuerdo con principios bien conocidos en la medicina.

15 Cuando se utiliza un compuesto de la Fórmula I con fines terapéuticos o profilácticos generalmente se administrará en una dosis diaria de entre, por ejemplo, 1 mg/kg a 100 mg/kg por kilo de peso corporal, la cual podrá administrarse en dosis divididas si es necesario. En general se administrarán dosis más bajas cuando se emplee una vía parenteral. Así, por ejemplo, para la administración intravenosa se utilizará generalmente una dosis entre por ejemplo, 1 mg/kg a 25 mg/kg por kilo de peso corporal. En forma similar, para la administración por inhalación, se utilizará una dosis de entre, por ejemplo, 1 mg/kg a 25 mg/kg por kilo de peso corporal. Sin embargo, se prefiere la administración oral, en particular en forma de comprimido. Típicamente, las formas de dosificación unitarias contendrán aproximadamente 10 mg a 0,5 g de un compuesto de esta invención.

20 Tal como se indicó anteriormente, se sabe que las enzimas PI 3-quinasas contribuyen a la tumorigénesis mediante uno o más de los efectos de mediar en la proliferación de cáncer y otras células, mediar en eventos angiogénicos y mediar en la motilidad, migración e invasividad de las células cancerígenas. Hemos encontrado que los compuestos de cromenona de la presente invención poseen actividad antitumoral potente que se cree se obtiene inhibiendo uno o más enzimas PI 3-quinasas Clase I (tal como las enzimas PI 3-quinasas Clase Ia y/o la enzima PI 3-quinasa Clase Ib) que participan en las etapas de la transducción de señales que conducen a la proliferación y supervivencia de células tumorales y a la invasividad y capacidad migratoria de células tumorales que se metastatizan.

25 Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son valiosos como agentes antitumorales, en particular como inhibidores selectivos de la proliferación, supervivencia, motilidad, diseminación e invasividad de las células de cáncer de mama dado que conducen a la inhibición del crecimiento tumoral y supervivencia y a la inhibición del crecimiento tumoral metastásico. Particularmente, los compuestos de cromenona de la presente invención son de valor como agentes anti-proliferativos y anti-invasivos en la contención y/o el tratamiento de enfermedades de tumor sólido. Particularmente, los compuestos de la presente invención se espera que sean útiles en la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de una o más de las múltiples enzimas PI 3-quinasas tales como las enzimas PI 3-quinasas Clase Ia y la enzima PI 3-quinasa Clase Ib que participan en las etapas de la transducción de señales que conducen a la proliferación y supervivencia de células tumorales y a la invasividad y capacidad migratoria de células tumorales que se metastatizan. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención se espera que sean útiles en la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son mediados solo o en parte por la inhibición de enzimas PI 3-quinasas tales como las enzimas PI 3-quinasas Clase Ia y la enzima PI 3-quinasa Clase Ib, es decir, los compuestos pueden utilizarse para proporcionar un efecto inhibitorio de una enzima PI 3-quinasa en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento.

35 Como se indica en la presente anteriormente, los inhibidores de las enzimas PI 3-quinasas deberían ser valiosos desde el punto de vista terapéutico para el tratamiento de distintas formas de cáncer que comprenden tumores sólidos tales como carcinomas y sarcomas y las leucemias y malignidades linfoides. En particular, los inhibidores de las enzimas PI 3-quinasas 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, cerebral, de cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovario, páncreas, piel, testículo, tiroides, útero, cuello de útero y vulva y de leucemias (incluidas ALL, CLL y CML), mieloma múltiple y linfomas (incluido linfomas no Hodgkin tales como linfoma de células B grandes difuso [DLBCL], linfoma folicular y linfoma de células del manto).

40 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un derivado de cromenona de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define anteriormente en la presente para su uso como un medicamento en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

45 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un derivado de cromenona de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define anteriormente en la presente para su uso en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona un derivado de cromenona de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define anteriormente en la presente para su uso en un animal de sangre caliente tal como el hombre como un agente antiinvasivo en la contención y/o el tratamiento de una enfermedad de tumor sólido.

5 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un derivado de cromenona de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define anteriormente en la presente para su uso en la prevención o tratamiento de los tumores sensibles a la inhibición de enzimas PI 3-quinasas (tales como las enzimas PI 3-quinasas Clase Ia y/o Clase Ib) que participan en las etapas de la transducción de señales que conducen a la proliferación, supervivencia, invasividad y capacidad migratoria de células tumorales.

10 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un derivado de cromenona de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define anteriormente en la presente para su uso para proporcionar un efecto inhibitorio de una enzima PI 3-quinasa (tal como un efecto inhibitorio de una enzima PI 3-quinasa Clase Ia o enzima PI 3-quinasa Clase Ib).

15 Tal como se indicó anteriormente en la presente, ciertos compuestos de la presente invención, poseen una potencia considerablemente mejor contra la enzima PI 3-quinasa Clase Ia que contra la enzima PI 3-quinasa Clase Ib o contra las enzimas tirosina quinasas del receptor del EGF, tirosina quinasas del receptor del VEGF o tirosina quinasas no receptoras Src. Dichos compuestos poseen potencia suficiente contra la enzima PI 3-quinasa Clase Ia como para utilizarse en una cantidad suficiente como para inhibir la enzima PI 3-quinasa Clase Ia mientras que demuestran poca actividad contra la enzima PI 3-quinasa Clase Ib o contra las enzimas
20 tirosina quinasas del receptor del EGF, tirosina quinasas del receptor del VEGF o tirosina quinasas no receptoras Src. Es probable que dichos compuestos sean útiles para la inhibición selectiva de enzima PI 3-quinasa Clase Ia y para el tratamiento efectivo de, por ejemplo, tumores inducidos por la enzima PI 3-quinasa Clase Ia.

25 De acuerdo con este aspecto de la invención se proporciona un derivado de cromenona de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define anteriormente en la presente para su uso para proporcionar un efecto inhibitorio selectivo de una enzima PI 3-quinasa Clase Ia.

30 La frase "un efecto inhibitorio selectivo de una enzima PI 3-quinasa Clase Ia" significa que los compuestos de cromenona de la Fórmula I son más potente contra la enzima PI 3-quinasa Clase Ia que contra otras enzimas quinasas. En particular, algunos de los compuestos de acuerdo con la invención son más potentes contra la enzima PI 3-quinasa Clase Ia que contra otras quinasas tales como tirosina quinasas receptoras o no receptoras o serina/treonina quinasas. Por ejemplo un inhibidor selectivo de la enzima PI 3-quinasa Clase Ia de acuerdo 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, contra la enzima PI 3-quinasa Clase Ia que contra otras quinasas.

35 De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona un derivado de cromenona de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define anteriormente en la presente para su uso en el tratamiento de cáncer de mama, colorrectal, pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de célula pequeña, cáncer de pulmón de célula no pequeña y cáncer broncoalveolar) y próstata.

40 De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona un derivado de cromenona de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define anteriormente en la presente para su uso en el tratamiento de cáncer del ducto biliar, huesos, vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovario, páncreas, piel, testículos, tiroides, útero, cuello de útero y vulva y de leucemias (incluyendo ALL y CML), mieloma múltiple y linfomas.

45 De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona un derivado de cromenona de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define anteriormente en la presente para su uso en el tratamiento de cáncer del ducto biliar, huesos, vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovario, páncreas, piel, testículos, tiroides, útero, cuello de útero y vulva y de leucemias (incluyendo ALL, CLL y CML), mieloma múltiple y linfomas (incluyendo linfoma no Hodgkin tales como linfoma de células B grandes difuso [DLBCL], linfoma folicular y linfoma de células del
50 manto).

Como se indicó anteriormente en la presente, 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.

55 Tal como se indicó anteriormente en la presente, compuestos particulares de la invención poseen mejor potencia contra ciertas isoformas de la enzima PI 3-quinasa que otras. Por ejemplo, compuestos particulares de la invención poseen mejor potencia contra PI 3-quinasa β y PI 3-quinasa δ que contra otra clase de isoformas de PI 3-quinasa tales como α y γ .

La presente invención por lo tanto también contempla un método para inhibir fosfoinositida 3-quinasa β en un paciente, que comprende administrar a un paciente una cantidad del compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, efectiva en la inhibición de la fosfoinositida 3-quinasa β en el paciente.

- 5 De forma similar, la presente invención por lo tanto también contempla un método para inhibir fosfoinositida 3-quinasa δ en un paciente, que comprende administrar a un paciente una cantidad del compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, efectiva en la inhibición de la fosfoinositida 3-quinasa δ en el paciente.

10 El compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, siendo un inhibidor de PI 3-quinasa, también tiene usos terapéuticos potenciales en una variedad de otros estados de enfermedad. Por ejemplo, la PI 3-quinasa juega un papel importante en la promoción de la proliferación el músculo liso en el árbol vascular, es decir, 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 excesiva proliferación de células del músculo liso vascular juega un papel importante en la formación de placas ateroscleróticas y en el desarrollo de hiperplasia de la neoíntima con posteriores procedimientos vasculares invasivos, Schwartz *et al.*, 1984, *Progress in Cardiovascular Disease* 26:355-372; Clowes *et al.*, 1978, *Laboratory Investigations* 39:141-150. Más aun, la excesiva proliferación de las células del músculo liso de las vías respiratorias conduce al desarrollo de EPOC en un cuadro de asma y bronquitis crónica. La actividad de los inhibidores de PI 3-quinasa por lo tanto pueden utilizarse para prevenir reestenosis vascular, aterosclerosis y EPOC.

15 Las PI 3-quinasas también juegan un papel importante en la regulación de células tumorales y en la propensión de estas células a sufrir un crecimiento de apoptosis (Sellers *et al.*, 1999, *The Journal of Clinical Investigation* 104:1655-1661). Adicionalmente, la regulación descontrolada de los productos lipídicos de PI 3-quinasa PI(3,4,5)P₃ y PI(3,4)P₂ mediante la fosfatasa lipídica PTEN juega un papel importante en el avance de un número de tumores malignos en humanos (Leever *et al.*, 1999, *Current Opinion in Cell Biology* 11:219-225). Un papel específico para la isoforma de fosfoinositida 3-quinasa β (PI3K β) se ha descrito 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, el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, siendo un inhibidor de PI 3-quinasa, puede utilizarse para tratar neoplasmas en humanos.

20 La PI 3-quinasa también juega un papel importante en la función de 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 de linfocitos (Vicente-Manzanares *et al.*, 1999, *The Journal of Immunology* 163(7):4001-4012). Por ejemplo, la adhesión de leucocitos al endotelio inflamado implica la activación de integrinas en leucocitos endógenos mediante un proceso de señalización dependiente de la PI 3-quinasa. Más aun, la explosión oxidativa (Nishioka *et al.*, 1998, *FEBS Letters* 441(1):63-66 y Condliffe, A.M., *et al.*, *Blood*, 2005. 106(4):1432-40) y la reorganización citoesquelética (Kirsch *et al.*, 1999, *Proceedings National Academy of Sciences USA* 96(11):6211-6216) en neutrófilos parece implicar 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). De esta forma, los inhibidores de PI 3-quinasa pueden ser útiles para reducir la adhesión y activación de leucocitos en sitios de inflamación y por lo tanto pueden utilizarse para tratar trastornos inflamatorios agudos y/o crónicos. La PI 3-quinasa también juega un papel importante en la proliferación y activación de linfocitos, Fruman *et al.*, 1999, *Science* 283 (5400): 393-397. Dado el papel importante que juegan los linfocitos en enfermedades autoinmunes, un inhibidor de la actividad de la PI 3-quinasa puede utilizarse en el tratamiento de dichos trastornos.

El tratamiento anti-cáncer definido en la presente puede aplicarse como terapia única o puede implicar, además del compuesto de la invención, cirugía o radioterapia o quimioterapia convencionales. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes anti-tumorales:

(i) otros fármacos antiproliferativos/antineoplásticos y combinaciones de los mismos, tal como se emplean en la oncología médica, como agentes alquilantes (por ejemplo cis-platina, oxaliplatina, carboplatina, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucil, busulfán, bendamustina, temozolamida y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, gemcitabina y antifolatos como fluoropirimidinas tal como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina e hidroxurea y análogos de purina tales como fludarabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere e inhibidores de poloquinasa); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);

(ii) agentes citostáticos tal como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y

- acetato de ciproterona), los antagonistas del receptor de andrógenos MDV3100 o ARN-509 que evitan la translocación nuclear del receptor de andrógenos y su unión a ADN o proteínas coactivadoras, inhibidores de CYP17A1 tal como abiraterona [ZYTIGA™] e inhibidores mixtos de la función del receptor de andrógenos y CYP17A1 tal como TOK-001 (galeterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progestógenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasas (por ejemplo anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 α -reductasa tal como finasterida;
- (iii) agentes anti-invasión [por ejemplo inhibidores de la familia de las c-Src quinasas como 4-(6-cloro-2,3-metilendioxi-anilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (AZD0530; Solicitud de Patente Internacional WO 01/94341), N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[6-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-ilamino]tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661) y bosutinib (SKI-606) e inhibidores de metaloproteinasas tales como marimastat, inhibidores de la función del receptor activador del plasminógeno de uroquinasa o anticuerpos para Heparanasa];
- (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento: dichos inhibidores incluyen, por ejemplo, anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™], el anticuerpo anti-EGFR panitumumab, el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [Erbix, C225] y cualquiera de los anticuerpos de factor de crecimiento o de receptores de factor de crecimiento descritos en Stern *et al.* Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp11-29); dichos inhibidores también incluyen inhibidores de tirosina quinasa, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo los inhibidores de la familia de la tirosina quinasa 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 de erbB2 tales como lapatinib); inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos; inhibidores de la familia del factor de crecimiento de insulina; inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas tal como imatinib y/o nilotinib (AMN107); inhibidores de serina/treonina quinasas (por ejemplo inhibidores de la señalización de Ras/Raf tales como inhibidores de la farnesiltransferasa, por ejemplo, sorafenib (BAY 43-9006), tipifarnib (R115777) y lonafarnib (SCH66336)), inhibidores de la señalización celular a través de MEK y/o AKT quinasas, inhibidores de c-kit, inhibidores de abl quinasa, inhibidores de PI3 quinasa, inhibidores de Plt3 quinasa, inhibidores de CSF-1R quinasa, inhibidores del receptor de la IGF (factor de crecimiento similar a la insulina) quinasa; inhibidores de aurora quinasa (por ejemplo AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 y AX39459) e inhibidores de quinasa dependiente de ciclina tales como inhibidores de CDK2 y/o CDK4;
- (v) agentes antiangiogénicos tales 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 del receptor tirosina quinasa del VEGF tal 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 en WO 00/47212), compuestos tales como los descritos en las Solicitudes de Patente Internacional WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354 y compuestos que funcionan mediante otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función integrina $\alpha v \beta 3$ y angiotatina)];
- (vi) agentes que producen daños vasculares como Combretastatina A4 y los compuestos revelados en las Solicitudes de Patente Internacionales 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) terapias anti-sentido, por ejemplo, aquellas dirigidas a los blancos mencionados anteriormente, como ISIS 2503, un anti-sentido anti-ras;
- (ix) abordajes de terapia genética, incluyendo por ejemplo, el reemplazo de genes aberrantes como el aberrante p53 o los aberrantes BRCA1 o BRCA2, los enfoques de la GDEPT (terapia de profármaco de enzimas dirigidas por genes) como los que emplean citosina deaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana y abordajes para incrementar la tolerancia de los pacientes a la quimioterapia o la radioterapia, como la terapia genética de resistencia multi-fármaco; y
- (x) abordajes de inmunoterapia, incluidos, por ejemplo, abordajes ex vivo e in vivo para incrementar la inmunogenicidad de las células tumorales de los pacientes, como en la transfección con citoquinas como interleuquina 2, interleuquina 4 o el factor de estimulación de la colonia de granulocitos-macrófagos, abordajes para disminuir la anergia de las células T, abordajes que utilizan células inmunes transfectadas como células dendríticas transfectadas con citoquina, abordajes que emplean líneas de células tumorales transfectadas con citoquinas y abordajes que emplean anticuerpos anti-idiotípicos, abordajes para la mejora de las células T incluidos anticuerpos CTLA4 y anticuerpos que se dirigen a CD137, PD-1 o B7-H1, agonistas

5 del receptor tipo toll; anticuerpos agonísticos para CD40 tales como SGN-40 (Dacetuzumab) o para el receptor Tweak tal como PDL-192; anticuerpos agonísticos para FAS; abordajes que emplean anticuerpos para antígenos asociados a tumores y anticuerpos que reducen los tipos de células objetivo (por ejemplo anticuerpos anti-CD20 no conjugados tales como Rituximab, ofatumumab, Obinutuzumab, anticuerpos anti-CD 19 tales como MEDI-551, anticuerpos anti-CD52 tales como Alemtuzumab, anticuerpos anti-CD37 tales como TRU-016, anticuerpos anti-CD22 tales como Inotuzumab, anticuerpos anti-CD20 radiomarcados Bexxar y Zevalin y anticuerpo Campath anti-CD54; inmunotoxinas tales como moxetumumab pasudotox), abordajes que emplean anticuerpos anti-idiotípicos, abordajes que mejoran la función de las células destructoras naturales y abordajes que emplean conjugados de anticuerpo-toxina (por ejemplo anticuerpo Milotarg anti-CD33), modificadores de la respuesta inmune tales como Revlimid (Lenalidomida).

10 De acuerdo con este aspecto de la invención se proporciona una combinación adecuada para su uso en el tratamiento de cáncer que comprende un compuesto de Fórmula I tal como se define anteriormente en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y cualquiera de los agentes antitumorales enumerados en (i) – (x) anteriormente.

15 Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un agente antitumoral que se selecciona de uno de los enumerados en (i) – (x) anteriormente.

20 En un aspecto adicional de la invención se proporciona una combinación adecuada para su uso en el tratamiento de cáncer que comprende un compuesto de Fórmula I tal como se define anteriormente en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y cualquiera de los agentes antitumorales enumerados anteriormente en (i).

25 En un aspecto adicional de la invención se proporciona una combinación adecuada para su uso en el tratamiento de cáncer que comprende un compuesto de Fórmula I tal como se define anteriormente en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un taxoide, tal como, por ejemplo, taxol o taxotere, convenientemente taxotere.

30 En la presente, cuando se utiliza el término “combinación”, se comprenderá que se refiere a la administración simultánea, separada o secuencial. En un aspecto de la invención, “combinación” se refiere a administración simultánea. En otro aspecto de la invención “combinación” se refiere a administración separada. En un aspecto adicional de la invención “combinación” se refiere a administración secuencial. Cuando la administración es secuencial o separada, la demora en la administración del segundo componente no deberá ser tal como para perder el beneficio del efecto de la combinación.

35 De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un agente antitumoral que se selecciona de uno de los enumerados en (i) – (x) anteriormente, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un agente antitumoral que se selecciona de uno de los enumerados en (i) – (x) anteriormente, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de cáncer.

40 De acuerdo con otra característica de la invención se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un agente antitumoral que se selecciona de uno de los enumerados en (i) – (x) anteriormente, en la fabricación de un medicamento para su uso en cáncer en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

45 Por lo tanto, en una característica adicional de la invención, se proporciona un método para tratar cáncer en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un agente antitumoral que se selecciona de uno de los enumerados en (i) – (x) anteriormente.

50 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un kit que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un agente antitumoral que se selecciona de uno de los enumerados en (i) – (x) anteriormente.

De acuerdo 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 del mismo en una primera forma de dosificación unitaria;
- 55 b) un agente antitumoral que se selecciona de uno de los enumerados en (i) – (x) anteriormente, en una

segunda forma de dosificación unitaria; y

c) recipiente para contener dichas primera y segunda formas de dosificación.

Aunque los compuestos de la Fórmula I son fundamentalmente valiosos como agentes terapéuticos para su uso en animales de sangre caliente (incluido el hombre), también son útiles siempre que sea necesario inhibir los efectos de la enzima PI 3-quinasa Clase I, particularmente una enzima PI 3-quinasa Clase Ia y/o enzima PI 3-quinasa Clase Ib, más particularmente enzimas PI 3-quinasas Clase Ia, que incluye PI 3-quinasa β . De esta forma, son útiles como estándares farmacológicos para su uso en el desarrollo de nuevas pruebas biológicas y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos.

En esta memoria descriptiva se hace referencia a las siguientes Figuras:

Figura 1: Patrón de difracción de polvo de rayos X del Ejemplo 1.03b Forma A

Figura 2: Patrón de difracción de polvo de rayos X del Ejemplo 1.03b Forma B

Figura 3: Termograma de DSC del Ejemplo 1.03b Forma B

Figura 4: Patrón de difracción de polvo de rayos X del Ejemplo 1.03b Forma C

La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes Ejemplos en los que, generalmente:

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

(ii) las evaporaciones se llevaron a cabo mediante evaporación por rotación o utilizando un equipo Genevac al vacío y los procedimientos de elaboración se llevaron a cabo luego de la eliminación de los residuos sólidos mediante filtración;

(iii) las purificaciones mediante cromatografía instantánea se llevaron a cabo en un automatizado Armen Glider Flash: Spot II Ultimate (Armen Instrument, Saint-Ave, France) utilizando cartuchos de sílice Si60 de fase normal Merck previamente cargados (granulometría: 15-40 o 40-63 μ m) adquiridos de Merck, Darmstad, Alemania.

(iv) La cromatografía preparativa se llevó a cabo en un instrumento Waters (600/2700 o 2525) equipado con un espectrómetro de masas ZMD o ZQ ESCi y una columna de fase inversa Waters X-Terra o Waters X-Bridge o Waters SunFire (C-18, sílice 5 micrones, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud, tasa de flujo de 40 mL/minuto) utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenían 0,2% de carbonato de amonio) y acetonitrilo como eluyente;

(v) los rendimientos, cuando se encuentran presentes, no son necesariamente los máximos que pueden obtenerse;

(vi) en general, las estructuras de los productos finales de Fórmula I se confirmaron mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear (NMR); los valores de desplazamiento químico de NMR se midieron en la escala delta [los espectros de la resonancia magnética protónica se determinaron utilizando un instrumento Bruker Avance 500 (500 MHz)]; las mediciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente a menos que se indique de otra forma; se utilizaron las siguientes abreviaturas: s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; dd, doblete de dobletes; ddd, doblete de doblete de doblete; dt, doblete de tripletes; bs, señal ancha;

(vii) en general, los productos finales de Fórmula I también se caracterizaron mediante espectroscopía de masas luego de la cromatografía líquida (LCMS); la LCMS se llevó a cabo utilizando Waters Alliance HT (2790 y 2795) equipado con un espectrómetro de masas Waters ZQ ESCi o ZMD ESCi y una columna X Bridge 5 μ m C-18 (2.1 x 50 mm) a una tasa de flujo de 2,4 mL/min, utilizando un sistema de disolvente de 95% A + 5% C a 95% B + 5% C durante 4 min, en donde A = agua, B = metanol, C = 1:1 metanol:agua (que contenía 0,2% de carbonato de amonio);

(viii) los intermediarios no se caracterizaron cabalmente y la pureza se evaluó mediante análisis por cromatografía en capa fina de espectros de masas, HPLC y/o por NMR;

(ix) Los espectros de difracción de polvo de rayos X se determinaron usando un instrumento Bruker D4 colocando una muestra del material cristalino sobre un soporte para obleas de cristal de silicio simple (SSC) Bruker y esparciendo la muestra en una capa fina con la ayuda de un portaobjetos de microscopio. La muestra se hizo girar a 30 revoluciones por minuto (para mejorar la estadística de los recuentos) y se irradió con rayos X generados por un tubo de foco fino largo de cobre operado a 40kV y 40mA con una longitud de onda de 1,5418 angstroms. La fuente de rayos X colimada se hizo pasar por una rendija de divergencia variable automática fijada en V20 y la radiación reflejada se dirigió a través de una rendija antidispersión de

5,89mm y una rendija de detección de 9,55mm. La muestra se expuso durante 0,03 segundos por incremento de 0,00570° 2-theta (modo de escaneo continuo) en el rango de 2 a 40 grados 2-theta en modo theta-theta. El tiempo de ejecución fue de 3 minutos y 36 segundos. El instrumento estaba equipado con un detector sensible a la posición (Lynxeye). El control y la captura de datos se realizaron por medio de una estación de trabajo Dell Optiplex 686 NT 4.0 con el software Diffrac+. Las personas expertas en la técnica de difracción de polvo de rayos X se darán cuenta 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 difractor y la calibración de cero del difractor. La superficie plana de la muestra también puede influir de manera leve. Por lo tanto, los datos de los patrones de difracción presentados no deben tomarse como valores absolutos.

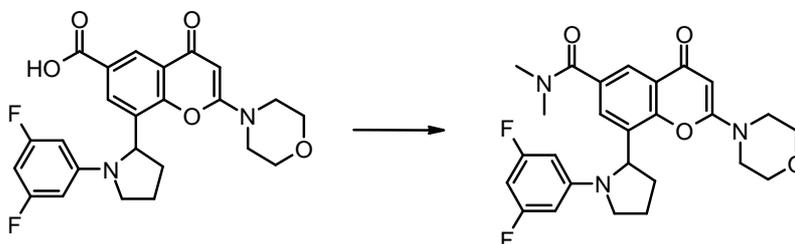
(x) La calorimetría por barrido diferencial se llevó a cabo utilizando un instrumento de DSC Q1000 de TA Instruments. Típicamente, menos de 5 mg de material en un platillo de aluminio estándar equipado con una tapa se calentó en el rango de temperaturas de 25°C a 300°C a una tasa de calentamiento constante de 10° C por minuto. Se utilizó un gas de purga utilizando nitrógeno - tasa de flujo de 50 mL por minuto; y

(xi) El análisis por difracción de rayos X de cristal simple se recabó a 200 K utilizando un difractor Bruker APEX-II CCD con radiación de grafito-monocromado $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). La estructura se resolvió mediante métodos directos y se refinó con F^2 contra todas las reflexiones. **Geometría:** Las distancias de enlaces, ángulos, etc. se calcularon utilizando las coordenadas fraccionarias redondeadas. Todas las unidades de superficie se estiman a partir de las varianzas de la matriz (completa) de varianza-covarianza. Las desviaciones estándar efectivas de la celda se toman en cuenta en la estimación de distancias, ángulos y ángulos de torsión. **Refinamiento:** Refinamiento de F^2 contra TODAS las reflexiones. El factor R ponderado wR y la bondad de ajuste S están basados en F^2 , los factores R convencionales R están basados en F, estando F fijado en cero para F^2 negativo. La expresión del umbral de $F^2 > 2\sigma(F^2)$ se usa únicamente para calcular los factores R (gt) etc. y no es relevante en la elección de reflexiones para el refinamiento. Los factores R basados en F^2 son estadísticamente dos veces más grandes que los basados en F y los factores R basados en TODOS los datos serán más grandes aún. **Programas informáticos:** Recolección de datos: Bruker APEX2; refinamiento celular: Bruker SAINT; reducción de datos: Bruker SAINT; programa(s) utilizado(s) para resolver la estructura: SHELXS97 (Sheldrick, 2008); programa(s) utilizado(s) para refinar la estructura: SHELXL97 (Sheldrick, 2008); gráficos moleculares: ORTEP II (Johnson, 1976), PLATON (Spek, 2007); software utilizado para preparar el material para publicación: PLATON (Spek, 2007).

(xiii) Se utilizaron las siguientes abreviaturas:

| | | |
|----|-----------------|---|
| | ac. | Acuoso |
| 35 | h | horas |
| | CDCl_3 | cloroformo deuterado |
| | DCM | diclorometano |
| | DIPEA | <i>N</i> -etil- <i>N</i> -isopropilpropan-2-amina |
| | DMF | <i>N,N</i> -dimetilformamida |
| 40 | DSC | Calorimetría por escaneo diferencial |
| | DMA | Dimetilacetamida |
| | DMSO | dimetilsulfóxido |
| | Éter | éter dietílico |
| | EtAc | acetato de etilo |
| 45 | HCl | ácido clorhídrico |
| | HPLC | cromatografía líquida de alto rendimiento |
| | MeCN | acetonitrilo |
| | MeOH | metanol |
| | MgSO_4 | sulfato de magnesio |

| | | | |
|----|-------------------------------|--|--|
| | Min | Minutos | |
| | MTBE | metil terc-Butil éter | |
| | TBME | metil terc-Butil éter | |
| | NaHCO ₃ | Hidrogenocarbonato de sodio | |
| 5 | NaOH | Hidróxido de sodio | |
| | NH ₃ | Amoníaco | |
| | NMP | 1-metil-2-pirrolidona | |
| | P ₂ O ₅ | Óxido de fósforo(V) | |
| | t.a. | Temperatura ambiente | |
| 10 | THF | Tetrahidrofurano | |
| | TEA | Trietilamina | |
| | TFA | Ácido trifluoroacético | |
| | 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 | |
| 15 | HATU | hexafluorofosfato (V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio | |

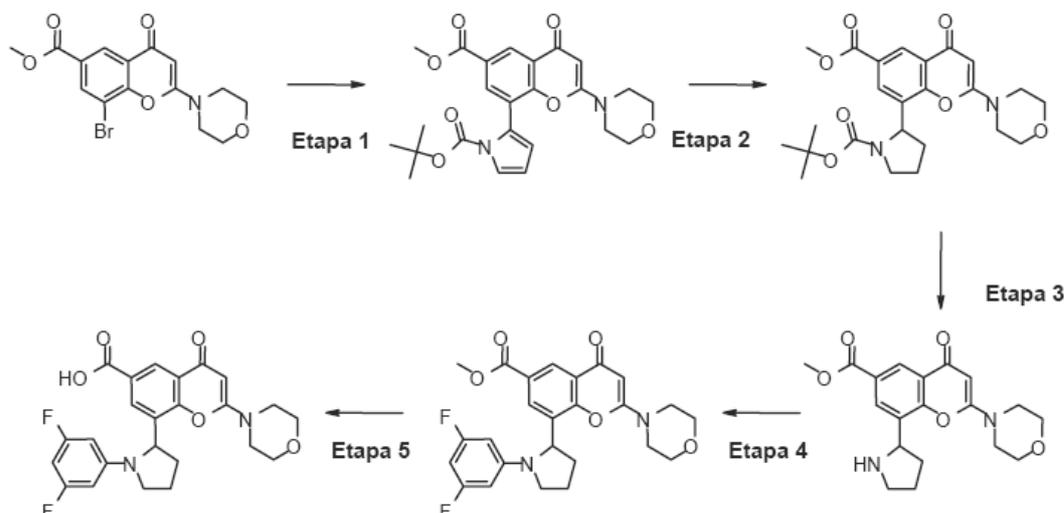
Ejemplo 1.00**8-[1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida**

- 20 Se agregó DIPEA (0,046 mL, 0,26 mmol) a una suspensión de ácido 8-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (60 mg, 0,13 mmol) en DMF (1 mL) y luego TSTU (43,5 mg, 0,14 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y se agitó durante toda la noche. Luego se agregó dimetilamina (2N en THF) (0,131 mL, 0,26 mmol) y la mezcla se agitó durante otra hora. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones se evaporaron hasta secarse, el residuo se recogió en un mínimo de DCM, se diluyó con éter de petróleo, se agitó durante 3 h, se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar 8-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (43 mg, 68%) como un sólido blanco.

Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 484.

- 30 Espectro de protones de NMR: (DMSO-d₆) 1,75-1,88 (m, 1H), 1,97-2,09 (m, 2H), 2,45-2,57 (m parcialmente oculto por DMSO-d₅, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 3,33-3,41 (m, 1H), 3,50-3,57 (m, 2H), 3,37-3,64 (m, 2H), 3,71-3,80 (m, 5H), 5,25 (d, 1H), 5,61 (s, 1H), 6,13 (d, 2H), 6,32 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,80 (d, 1H)

El ácido 8-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico utilizado como material de partida se elaboró como se describe a continuación:-



Etapa 1

A una suspensión agitada de metil 8-bromo-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato (23 g, 62,47 mmol) en DME (300 mL) y agua (30 mL) se agregaron ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-1H-pirrol-2-ilborónico (14,50 g, 68,72 mmol), Na_2CO_3 (19,87 g, 187,41 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,877 g, 1,25 mmol). La mezcla se desgasificó con argón y se calentó hasta alcanzar 80°C durante 7h. La reacción se enfrió y se concentró, el residuo se disolvió en 300 mL de DCM y 300 mL de agua. La fase orgánica se decantó, se lavó con salmuera luego se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar un compuesto bruto que se purificó sobre sílice, eluyendo con 80% AcOEt en DCM. Los disolventes se evaporaron para proporcionar terc-Butil 2-(6-(metoxicarbonil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromen-8-il)-1H-pirrol-1-carboxilato (20 g, 70 %) como un polvo blanco.

Espectro de Masas: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 455$.

Etapa 2

Se agitaron terc-Butil 2-(6-(metoxicarbonil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromen-8-il)-1H-pirrol-1-carboxilato (17,1 g, 37,63 mmol) y 5% Rodio sobre alúmina (50% húmedo) (3,4 g, 0,80 mmol) en MeOH (175 mL) bajo una atmósfera de hidrógeno a 5 bares y 65°C durante 7 h. El catalizador se retiró de la reacción mediante filtración en una almohadilla de Celite y se lavó con MeOH. El celite y el catalizador se suspendieron en 500 mL de 10% MeOH en DCM y se filtró nuevamente. Las soluciones orgánicas se combinaron y se evaporaron para proporcionar terc-Butil 2-(6-(metoxicarbonil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromen-8-il)pirrolidina-1-carboxilato (14,4 g, 83%) como un sólido beige.

Espectro de Masas: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 459$.

Etapa 3

Se agregó cloruro de hidrógeno (4M en dioxano) (2,4 mL, 9,6 mmol) a una solución agitada de terc-Butil 2-(6-(metoxicarbonil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromen-8-il)pirrolidina-1-carboxilato (440 mg, 0,96 mmol) disuelto en dioxano (3 mL) y DCM (3 mL) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo se sometió a azeotropía dos veces con MeCN y se secó al vacío a 50°C. El sólido remanente luego se extrajo con DCM. El DCM se secó sobre MgSO_4 y se concentró para proporcionar metil 2-morfolino-4-oxo-8-(pirrolidin-2-il)-4H-cromeno-6-carboxilato (286 mg, 83%) como un sólido beige claro.

Espectro de Masas: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 359$.

Etapa 4

Se agregó complejo de paladio (33 mg, 0,04 mmol, ver más adelante) a una mezcla agitada de metil 2-morfolino-4-oxo-8-(pirrolidin-2-il)-4H-cromeno-6-carboxilato (270 mg, 0,75 mmol), 1-bromo-3,5-difluorobenceno (0,095 ml, 0,83 mmol) y carbonato de cesio (368 mg, 1,13 mmol) disuelto en 1,4-dioxano (5 mL). La suspensión resultante se desgasificó con argón y luego se agitó a 80°C durante 23 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta alcanzar temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El producto bruto se

purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 6% MeOH en EtAc. El disolvente se evaporó hasta secarse para proporcionar metil 8-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato (206 mg, 58%) como una espuma amarilla clara.

Espectro de Masas: m/z $[M+H]^+ = 471$.

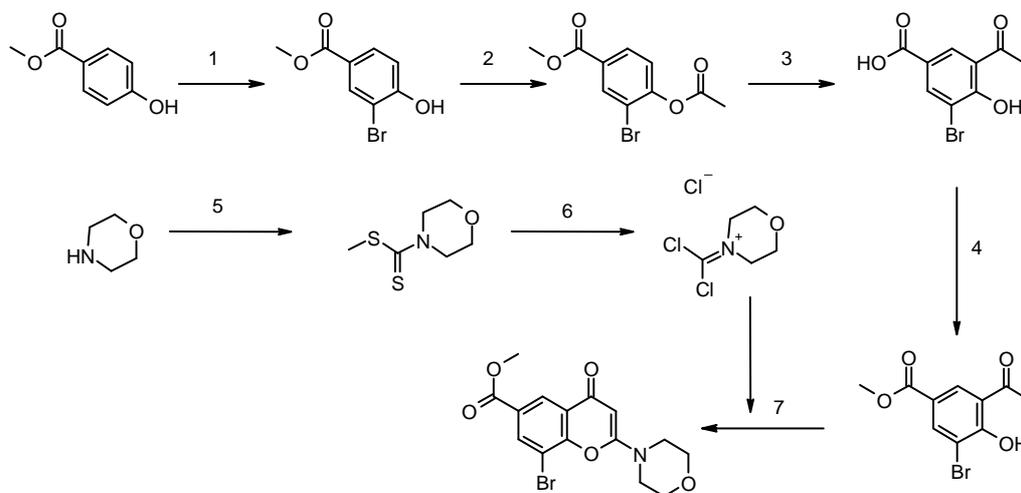
5 El complejo de paladio utilizado como reactivo se elaboró como se describe a continuación:-

Una solución de (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (256 mg, 0,44 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (184 mg, 0,20 mmol) y 1-bromo-3,5-difluorobenceno (0,213 mL, 1,85 mmol) en benceno (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 96 h. La mezcla luego se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró al vacío. Se agregó éter (10 mL) al residuo y se dejó formar un sólido cristalino amarillo en reposo durante 4 h. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con éter y se secó al vacío para proporcionar el complejo de paladio deseado (139 mg, 39%).

Etapa 5

Una solución acuosa de NaOH 2N (0,622 mL, 1,24 mmol) se agregó a metil 8-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato (195 mg, 0,41 mmol) en MeOH (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 6 h. La mezcla se enfrió hasta alcanzar 0°C y se agregó por goteo una solución acuosa de HCl 2N (0,684 mL, 1,37 mmol) a la mezcla de reacción hasta alcanzar pH ~ 5. La solución se concentró parcialmente y apareció un precipitado. Se agregó agua a la suspensión y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El precipitado formado se trituró con éter, se filtró, se lavó con éter, se secó al vacío a 50°C para proporcionar ácido 8-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (67 mg, 35%) como un sólido beige claro. Espectro de Masas: m/z $[M+H]^+ = 457$.

El metil 8-bromo-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato utilizado como material de partida en la Etapa 1 del proceso descrito para la preparación de ácido 8-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico anterior se elaboró como se describe a continuación:-



25

Etapa 1

A una suspensión agitada de metil 4-hidroxibenzoato (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 agitar a temperatura ambiente durante 36 h. Luego se agregó una solución de tiosulfato de sodio (500 mL de una solución al 10%) mientras se mantenía la temperatura en el entorno de los 15°C con posterior adición de MeOH (250 mL). La capa orgánica se lavó con agua, luego salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta secarse para proporcionar metil 3-bromo-4-hidroxibenzoato (290 g) como un sólido blanco. Espectro de Masas: m/z $[M-H]^- = 229$.

30

Etapa 2

A una suspensión agitada de metil 3-bromo-4-hidroxibenzoato (270 g, 1168 mmol) en DCM (1,5 L) se agregó piridina (150 mL). Luego se agregó por goteo cloruro de acetilo (87 mL, 1227 mmol) a temperatura ambiente y bajo nitrógeno. La mezcla se dejó agitar durante 2 h a temperatura ambiente. Luego se agregó agua (1 L) con posterior HCl 2N hasta alcanzar pH 1. La capa orgánica luego se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse para proporcionar metil 4-acetoxi-3-bromobenzoato (300 g, 94%) como un polvo blanco.

40

Espectro de protones de NMR:: (DMSO-d6) 2,34 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 7,47 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,20 (d, 1H).

Etapa 3

5 A metil 4-acetoxi-3-bromobenzoato (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 disolvente durante 3h. Tras enfriarse hasta alcanzar temperatura ambiente el sólido se trituró y cuidadosamente se agregó a agua (1,5 L) con agitación. Luego se agregó HCl (250ml de 12N) y se continuó agitando durante 30 mins. El sólido obtenido se recogió mediante filtración, se lavó con agua (2 x 2L) y se secó durante toda la noche para proporcionar ácido 3-acetil-5-bromo-4-hidroxibenzoico (120 g, 84%) como un polvo amarillo. Espectro de Masas: m/z [M-H]⁻ = 258.

10 Etapa 4

15 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 se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente se concentró, se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un compuesto bruto, que se purificó sobre sílice, eluyendo con 70% de DCM en éter de petróleo. Los disolventes se evaporaron hasta secarse para proporcionar metil 3-acetil-5-bromo-4-hidroxibenzoato (108 g, 42,7%) como un polvo blanco. Espectro de Masas: m/z [M-H]⁻ = 229.

Etapa 5

20 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. Luego 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, luego se enfrió hasta alcanzar 5°C con un baño de hielo y se agregó por goteo dimetil sulfato (217 mL, 2295 mmol). La mezcla se agitó 1 h a temperatura ambiente, el sólido obtenido se recogió mediante filtración, se lavó con agua (2 x 1L) y se secó al vacío sobre pentóxido de fósforo a 50°C para proporcionar metil morfolina-4-carbodioato (360 g, 88%). Espectro de protones de NMR: (CDCl₃): 2,68 (s, 3H), 3,71-3,84 (m, 4H), 4,02 (bs, 2H), 4,30 (bs, 2H).

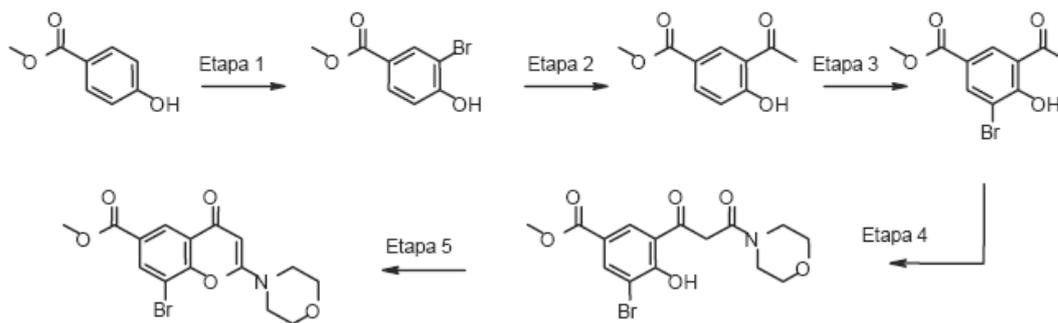
Etapa 6

30 Se burbujeó gas cloro (455 g, 6417 mmol) a través de una solución de metil morfolina-4-carbodioato (170 g, 959 mmol) en DCM (1,5 L) durante 2h, mientras se mantenía la temperatura en el entorno de los 10-15°C. Una vez completada la adición de cloro, se continuó agitando durante 1,5 h más mientras se producía una precipitación. Luego el nitrógeno se pasó a través de la mezcla durante 30min. El sólido se recogió mediante filtración bajo nitrógeno, se lavó con DCM y se almacenó bajo nitrógeno en el refrigerador. De esta forma se obtuvo cloruro de 4-(diclorometileno)morfolin-4-io (180 g, 92%) como un sólido higroscópico blanco.

Etapa 7

35 A una solución agitada de metil 3-acetil-5-bromo-4-hidroxibenzoato (106 g, 388 mmol) en tolueno (1L) se agregó por goteo (dietilxonio)trifluoroborato (0,201 L, 1630 mmol), bajo nitrógeno. La solución resultante se dejó agitar durante toda la noche a temperatura ambiente, luego se agregó cloruro de 4-(diclorometileno)morfolin-4-io (143 g, 698 mmol) y mezcla se calentó a 90°C durante 12h. Tras enfriarse hasta alcanzar temperatura ambiente, se agregó éter (1,5 L) y el sólido se recogió mediante filtración. Este sólido luego se suspendió en MeOH (1L) y la mezcla se calentó a 50°C durante 2h. Tras enfriarse hasta alcanzar temperatura ambiente, el sólido se recogió mediante filtración y luego solubilizó en DCM (1 L) y se lavó con agua y una solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse para proporcionar metil 8-bromo-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato (68,0 g, 47,6%) como un sólido blancuzco. Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 368.

45 Una ruta alternativa para preparar metil 8-bromo-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato es como se describe a continuación:



Etapa 1

Se agregó por goteo dibromo (0,185 L, 3614,92 mmol) a una suspensión agitada de metil 4-hidroxibenzoato (500 g, 3286 mmol) en DCM (4 L) a 0°C bajo N₂. La mezcla se dejó agitar durante 24 h a t.a. bajo N₂. Luego 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 y luego 500 mL de MeOH. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta secarse para proporcionar metil 3-bromo-4-hidroxibenzoato (710 g, 94%) como un sólido blanco. Espectro de protones de NMR (CDCl₃): 3,89 (s, 3H), 5,95 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,19 (d, 1H).

10 Etapa 2

A una solución desgasificada de metil 3-bromo-4-hidroxibenzoato (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, 60,6mmol) y diacetoxipaladio (8,50 g, 37,9 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a 70°C durante toda la noche. La reacción se enfrió, se filtró y el filtrado se concentró. El sólido resultante se solubilizó con DCM (2L) y se agregó HCl 4N (1,14 L, 4544 mmol) bajo agitación. Se continuó agitando durante 2h, la fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un sólido que se agitó en éter (5 L) durante 2h. El sólido se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró hasta secarse para proporcionar metil 3-acetil-4-hidroxibenzoato (240 g, 82%) como polvo beige. Espectro de masas: m/z [M-H]⁻ = 193.

20 Etapa 3

A una solución agitada de metil 3-acetil-4-hidroxibenzoato (240 g, 1236 mmol) en DCM (2 L) se agregó piridina (0,400 L, 4944 mmol) con posterior a adición por goteo de dibromo (0,070 L, 1360 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h luego se enfrió hasta alcanzar 5°C y HCl 4N (0,927 L, 3708 mmol) se agregó por goteo. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un sólido marrón que se agitó en éter/éter de petróleo (1:1, 1L) durante 1hr. El sólido se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar metil 3-acetil-5-bromo-4-hidroxibenzoato (270 g, 80%) como polvo beige. Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 273.

Etapa 4

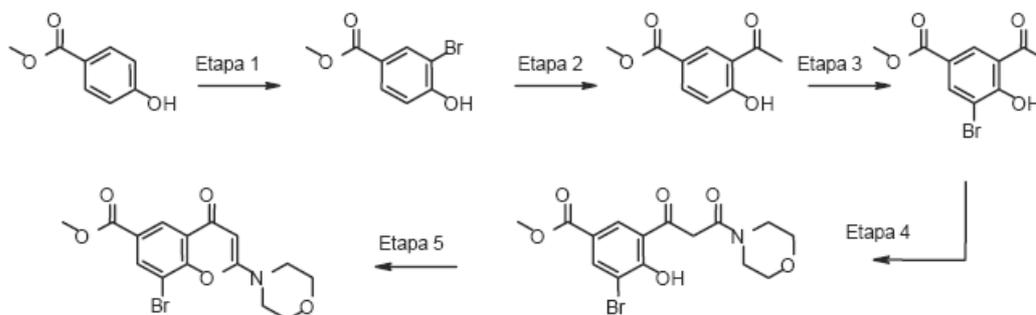
A una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,41 L, 1406 mmol) a -65°C bajo nitrógeno se agregó por goteo metil 3-acetil-5-bromo-4-hidroxibenzoato (120 g, 439 mmol) en THF (1,2 L). La solución se dejó entibiar hasta alcanzar 0°C y se mantuvo a esta temperatura durante 1 h. La solución se enfrió nuevamente hasta alcanzar -65°C y se agregó cloruro de morfolina-4-carbonilo (0,055 L, 483 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se enfrió hasta alcanzar -30°C, se agregaron DCM (1,5 L) y agua (1 L) a 0°C (exotermia) y se agitó durante 1 h a TA. El disolvente se evaporó nuevamente y el residuo se diluyó en DCM (3X). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron. El producto bruto se trituró en MTBE para obtener metil 3-bromo-4-hidroxi-5-(3-morfolino-3-oxopropanoil)benzoato (153 g, 90%) como un sólido beige. Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 388.

Etapa 5

Se agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (0,755 L, 4487 mmol) a una solución agitada de metil 3-bromo-4-hidroxi-5-(3-morfolino-3-oxopropanoil)benzoato (433 g, 1122 mmol, se juntó material de varios lotes) disuelto en 1,2-dicloroetano (1 L) a temperatura ambiente bajo nitrógeno (exotermia). La solución resultante se agitó a 50°C durante toda 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 h a TA. El disolvente se evaporó nuevamente y el residuo se diluyó en DCM, se aplacó 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 MgSO₄ y se concentraron para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se trituró bajo MTBE (2x), EtAc (1x) y MTBE (1x). El sólido

se secó para proporcionar metil 8-bromo-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato (208 g, 50%) como un sólido beige. Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 370.

La misma ruta para preparar metil 8-bromo-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato se llevó a cabo a gran escala como se describe a continuación:



5

Etapa 1

A un recipiente A bajo una purga de nitrógeno (10L/min) se cargó diclorometano (1060 Kg) y metil 4-hidrobenzoato (100 Kg). La reacción se enfrió hasta alcanzar -2°C (temp de inicio $3,3^{\circ}\text{C}$, temp final $-1,7^{\circ}\text{C}$, tiempo 1 hora 45 min). Se cargó bromo (115 Kg) utilizando presión de nitrógeno y manteniendo la temperatura en el rango de -2 a $+2^{\circ}\text{C}$ (temp de inicio $-1,7^{\circ}\text{C}$, temp final $-0,1^{\circ}\text{C}$, temp alta $1,2^{\circ}\text{C}$, tiempo 4 h). La reacción se agitó durante 24 h mientras se dejaba entibiar hasta 20°C (temp de inicio $-0,1^{\circ}\text{C}$, temp final $18,2^{\circ}\text{C}$). Se cargó una solución de metabisulfito de sodio (12,5 Kg) en agua desmineralizada (400 Kg) (temp de inicio $17,5^{\circ}\text{C}$, temp final $11,0^{\circ}\text{C}$, temp alta $28,2^{\circ}\text{C}$, tiempo adicional 3 h 30 min). La suspensión resultante se filtró en dos porciones aproximadamente iguales. La carga 1 se filtró y se lavó con agua desmineralizada (200 Kg) y luego heptano (272 Kg) proporcionando una torta húmeda de la carga 1 de 204 Kg. La carga 2 se filtró y se lavó con agua desmineralizada (213 Kg). La torta de filtración (162 Kg) se cargó nuevamente en el recipiente A y se resuspendió con heptano (274 Kg). Esto luego se filtró nuevamente, proporcionando una torta húmeda de la carga 2 de 132 Kg. La carga 1 se secó a 50°C en una secadora al vacío de cono doble para proporcionar un peso seco de 67,2 Kg.

Al recipiente B bajo una purga de nitrógeno (10L/min) se cargó metil-3-bromo-4-hidrobenzoato, carga 2, (132 Kg) y agua (1200 Kg). La reacción se entibió hasta alcanzar $15-20^{\circ}\text{C}$ (temp de inicio $11,3^{\circ}\text{C}$, temp final $15,0^{\circ}\text{C}$, tiempo 20 min) y se agitó durante 75 min. La suspensión resultante se filtró en un filtro de acero inoxidable. La torta húmeda resultante (194 Kg) se cargó nuevamente en el recipiente B bajo una purga de nitrógeno (10L/min) y luego agua (600 Kg). La reacción se entibió hasta alcanzar $15-20^{\circ}\text{C}$ (temp de inicio $11,7^{\circ}\text{C}$, temp final $15,0^{\circ}\text{C}$, tiempo 20 min) y se agitó durante 30 min. La suspensión resultante se filtró en un filtro de acero inoxidable. La torta húmeda resultante (200 Kg) se secó en una secadora de cuba de suspensión a 50°C para proporcionar un peso seco de 50,2 Kg. Metil 3-bromo-4-hidrobenzoato total (117,4 kg, 77,3%).

Este procedimiento se llevó a cabo cuatro veces con diferencias menores en las condiciones de reacción y procedimientos de aislamiento para proporcionar en total 429,2 kg de metil 3-bromo-4-hidrobenzoato (ubicándose el rendimiento en el rango de 62,3% a 77,3%).

Etapa 2

El recipiente A bajo una purga de nitrógeno (10L/min) se cargó con metil 3-bromo-4-hidrobenzoato (200 Kg) y etanol (1250 Kg). El recipiente se vació hasta vacío y se liberó con nitrógeno dos veces. Se cargó trietilamina (220 Kg) con posterior enjuague con etanol (15 Kg). Se cargó vinil butil éter (266 Kg) con posterior enjuague con etanol (15 Kg). Se cargó 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno (18,9 Kg) y luego diacetoxipaladio (4,96 Kg). La reacción se calentó hasta alcanzar 70°C (temp de inicio $17,9^{\circ}\text{C}$, temp final $70,1^{\circ}\text{C}$, tiempo 2 h 30 min). La reacción se agitó durante 13 h. La reacción se enfrió hasta alcanzar 50°C (temp de inicio $68,7^{\circ}\text{C}$, temp final $53,5^{\circ}\text{C}$, tiempo 40 min). La reacción se filtró en caliente a través de un filtro de acero dulce revestido con vidrio con un filtro de 3 cartuchos en la entrada con posterior enjuague con etanol (120 Kg). El disolvente de etanol luego se retiró por destilación a temperatura máxima de la camisa de 50°C (temp base máx = $50,7^{\circ}\text{C}$, tiempo 7 h 25 min, destilado 1010 Kg). Mientras se enfriaba hasta alcanzar $20-25^{\circ}\text{C}$, se cargó ácido clorhídrico diluido (680 Kg hechos de 90 Kg de 36% HCl y 590 Kg de agua) (temp inicial 35°C , temp final $24,9^{\circ}\text{C}$, tiempo 1 hora) al recipiente A. La reacción se agitó durante 2 h 30 min. La suspensión resultante se filtró en el filtro en 2 cargas y las tortas de las filtraciones se lavaron con agua desmineralizada (2500 Kg). El recipiente A se cargó con metanol (2150 Kg) y la torta de filtración húmeda (326 Kg). La reacción se calentó hasta alcanzar 60°C (temp de inicio $10,7^{\circ}\text{C}$, temp final $59,3^{\circ}\text{C}$, tiempo 3 h 45 min). La reacción se filtró en caliente del recipiente A al recipiente B mediante el filtro de presión caliente y filtros de 3 cartuchos en la

5 entrada al recipiente B, con posterior dilución con metanol (120 Kg). Se cargó agua desmineralizada (815 Kg) en el recipiente B. La reacción se enfrió hasta alcanzar 20°C y la reacción se agitó durante 8 h. La suspensión resultante se filtró en el filtro y la torta de filtración se lavó con una mezcla de metanol (105 Kg) y agua desmineralizada (60 Kg). El producto húmedo (162 Kg) se secó a 45°C para proporcionar 116,5 Kg de metil 3-acetil-4-hidroxibenzoato (99,6% de pureza según HPLC, rendimiento 69,3%).

Este procedimiento se llevó a cabo tres veces con diferencias menores en las condiciones de reacción y procedimientos de aislamiento para proporcionar 251,4 kg de metil 3-acetil-4-hidroxibenzoato en total (ubicándose el rendimiento en el rango de 69,3% a 71,7%)

Etapa 3

10 Al recipiente A bajo una purga de nitrógeno (10L/min) se cargó metil 3-acetil-4-hidroxibenzoato (80 Kg) y diclorometano (660 Kg). Se cargó piridina (98 Kg) con posterior enjuague de diclorometano (13 Kg). La reacción se enfrió hasta alcanzar -2°C (temp de inicio 7,6°C, temp final -4,0°C, tiempo 2 h). Se cargó bromo (73,5 Kg) manteniendo la temperatura entre -5 y 0°C (temp de inicio -4,0°C, temp final -2,5°C, temp alta -2,0°C, tiempo 5 h 35 min). La reacción se agitó durante 1 hora. Se cargó una solución de metabisulfito de sodio (12,8 Kg) en agua desmineralizada (168 Kg) manteniendo la temp a 0-5°C (temp de inicio -7,2°C, temp final -4,0°C, temp alta -4,0°C, tiempo adicional 30 min). Después de agitar 30 minutos las capas se separaron y la capa orgánica inferior se desechó (808 Kg). Se cargó diclorometano (111 Kg) en el recipiente A y después de agitar 30 minutos las capas se separaron y la capa orgánica inferior se desechó (126 Kg). La fase acuosa superior se desechó (301 Kg). Las fases orgánicas combinadas (867 Kg) se cargaron en el recipiente

15 A. Se cargó ácido clorhídrico 4M (336 Kg) y después de agitar 30 minutos las capas se separaron y la capa orgánica inferior se desechó (856 Kg). Se cargó diclorometano (111 Kg) y después de agitar 30 minutos las capas se separaron y la capa orgánica inferior se desechó (106 Kg). Se cargó diclorometano (111 Kg) en el recipiente A y después de agitar 30 minutos las capas se separaron y la capa orgánica inferior se desechó (113 Kg). La fase acuosa superior se desechó (404 Kg). Las tres capas orgánicas combinadas (1075 Kg) se cargaron en el recipiente A. Se cargó agua desmineralizada (168 Kg) y después de agitar 30 minutos las capas se separaron y la capa orgánica inferior se desechó (1050 Kg). La fase acuosa superior se desechó (195 Kg). La capa orgánica se cargó en el recipiente B, el recipiente se preparó para la destilación y el disolvente se retiró por destilación a presión atmosférica (temp base alta 47,8°C, destilado 500 Kg). Se cargó metanol (531 Kg), el recipiente se preparó para la destilación y el disolvente se retiró por destilación a presión

20 atmosférica con temp de base máxima de 65°C (temp base alta 65,8°C, temp vapor alta 62,9°C, destilado 685 Kg). La reacción se enfrió hasta alcanzar 20-25°C (temp de inicio 65,8°C, temp final 23°C, tiempo 2 h). Se cargó agua desmineralizada (504 Kg) y la suspensión resultante se filtró en el filtro de prensa y la torta de filtración se lavó con una mezcla de agua:metanol 2:1 (84 Kg). El producto húmedo (129 Kg) se secó a 45°C para proporcionar metil 3-acetil-5-bromo-4-hidroxibenzoato (peso en seco: 99,7 Kg, pureza según HPLC 98%, rendimiento 88,6%).

25 30 35

Este procedimiento se llevó a cabo tres veces con diferencias menores en las condiciones de reacción y procedimientos de aislamiento para proporcionar 313 kg de metil 3-acetil-5-bromo-4-hidroxibenzoato en total (ubicándose el rendimiento en el rango de 87,6% a 89,5%).

Etapa 4

40 Al recipiente A bajo una purga de nitrógeno (10L/min) se cargó metil 3-acetil-5-bromo-4-hidroxibenzoato (75,3 Kg) y tetrahidrofurano (640 Kg). La mezcla se agitó durante 15 min para asegurarse de que se completara la solución. La solución (714,5 Kg) se desechó en tambores purgados con nitrógeno junto con un enjuague con tetrahidrofurano (10 Kg). Al recipiente A bajo una purga de nitrógeno (10L/min) se cargó una solución al 20% de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF (726 Kg) con posterior enjuague con THF (10 Kg). Los contenidos del

45 recipiente se enfriaron hasta alcanzar entre -10 y -15°C (Temp de inicio 12,8°C, temp final -15,6°C, tiempo 45 min). La solución de metil 3-acetil-5-bromo-4-hidroxibenzoato en THF (743 Kg) se agregó manteniendo la temperatura entre -10 y -15°C (Temp de inicio -15,6°C, temp final -12,9°C, Temp alta -11,4°C, tiempo 1 hora 10 min) con posterior enjuague con tetrahidrofurano (10 Kg). La reacción se agitó durante 1 hora 30 min a -10 hasta -15°C (temp de inicio -12,9°C, temp final -12,1°C). Se cargó cloruro morfolina-4-carbonilo (45,2 Kg) manteniendo de -5 a -10°C (temp de inicio -11,7°C, temp final -5,6°C, temp alta -2,1°C, tiempo 30 min) con posterior enjuague con tetrahidrofurano (5 Kg). La reacción se agitó durante 9 h de 5 a 10°C. La reacción se agitó durante 2 h más de 5 a 10°C. Se cargó agua desmineralizada (375 Kg) manteniendo la temperatura por debajo de 10°C (Temp de inicio 7,5°C, temp final 6,4°C, Temp alta 6,1°C, tiempo 34 min). Se cargó diclorometano (700 Kg) manteniendo la temperatura por debajo de 10°C (Temp de inicio 6,5°C, temp final 10,1°C, Temp alta 10,1°C, tiempo 40 min). La mezcla de reacción se transfirió del recipiente A al recipiente B y se enjuagó con diclorometano (48 Kg). El pH se ajustó hasta alcanzar 0,5-2 mediante adición de solución de ácido clorhídrico 4 M (459 Kg) y cambiando a ácido clorhídrico 1M (32,6 Kg) cercano al pH objetivo (pH inicial 12,07, pH final 1,8, temp de inicio 6,1°C, temp final 6,6°C, temp alta 10,0°C, tiempo adicional 4 h). Las capas se separaron y la inferior acuosa (983 Kg) se desechó y luego se cargó al recipiente R103 para extraerse

50 55 60

nuevamente. Se cargó diclorometano (124 Kg) en el recipiente C y después de 15 min de agitación las capas se separaron. La capa orgánica acuosa (435 Kg) se desechó y luego se cargó en el recipiente D. La capa

superior acuosa (618 Kg) se desechó. Se cargó hexano (1105 Kg) durante 2 h manteniendo la temperatura a 5-10°C (temp de inicio 6,4°C, temp final 5,8°C). La mezcla se enfrió hasta alcanzar -8°C (Temp de inicio 5,8°C, temp final -7,1°C), los simientes se cargaron a -3°C. La suspensión resultante se filtró en un filtro de acero inoxidable en dos cargas y la torta húmeda se lavó con hexano frío (240 Kg) en total (Torta húmeda de la Carga 1 = 120 Kg y torta húmeda de la Carga 2 = 312 Kg). La torta húmeda combinada (432 Kg) se secó en una secadora de cuba de suspensión a 50°C durante 9 días. (Día 1 y 2: se secó al vacío. Día 3 y 4: se desactivó el calor y el vacío y se mantuvo bajo nitrógeno. Días 5-7: se secó al vacío. Día 7: el producto se trituró mediante molido y se cargó nuevamente en la secadora) para proporcionar metil 3-bromo-4-hidroxi-5-[3-(morfolin-4-il)-3-oxopropanoil]benzoato (peso en seco = 79,84 Kg, pureza según HPLC 93,4%, rendimiento 75%).

Este procedimiento se llevó a cabo cinco veces con diferencias menores en las condiciones de reacción y procedimientos de aislamiento para proporcionar 308,2 kg de metil 3-bromo-4-hidroxi-5-[3-(morfolin-4-il)-3-oxopropanoil]benzoato en total (ubicándose el rendimiento en el rango de 66% a 75%)

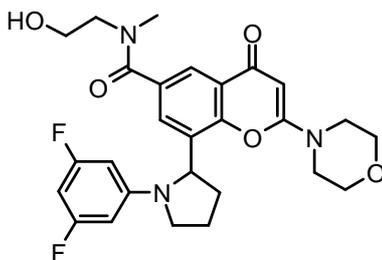
Etapas 5

Al recipiente A bajo una purga de nitrógeno (10L/min) se cargó metil 3-bromo-4-hidroxi-5-[3-(morfolin-4-il)-3-oxopropanoil]benzoato (70 Kg) y clorobenceno (770 Kg). Se cargó anhídrido trifluorometanosulfónico (205 Kg) manteniendo por debajo de 25°C (temp de inicio 11,7°C, temp final 19,8°C, temp alta 19,8°C, tiempo 30 min) con posterior enjuague con clorobenceno (6 Kg). La reacción se calentó hasta 70°C (temp de inicio 19,8°C, temp final 71,0°C, tiempo 2 h). La reacción se agitó durante 6 h a 70°C. La reacción se enfrió hasta alcanzar 5°C (temp de inicio 71,0°C, temp final 5°C, tiempo 3 h). Se cargó metanol (250 Kg) manteniendo la temperatura por debajo de 15°C (Temp de inicio 5°C, temp final 13,9°C, Temp alta 14,1°C, tiempo 2 h 10 min). La reacción se agitó durante 20 h a 20-25°C. Se cargó una solución al 20% de carbonato de sodio (403 Kg) hasta alcanzar pH 7,5, manteniendo la temperatura por debajo de 25°C (pH inicial <1, pH final 7,55, temp de inicio 12,0°C, temp final 19,3°C, temp alta 20,6°C, tiempo adicional 2 hora 5 min). Se cargó diclorometano (371 Kg). La reacción se agitó durante 5 h. Se cargó agua desmineralizada (280 Kg) y después de agitar durante 1 hora, las capas se separaron. La capa orgánica acuosa (1259 Kg) se desechó. Se cargó diclorometano (371 Kg) en el recipiente A. Después de agitar durante 30 min las capas se separaron. La capa orgánica acuosa (394 Kg) se desechó y se combinó con la orgánica previa. La capa superior acuosa (1031 Kg) se desechó. En el recipiente A se cargaron los orgánicos combinados (1689 Kg) y luego agua desmineralizada (280 Kg). Después de agitar durante 30 min las capas se separaron. La capa orgánica acuosa (1538 Kg) se desechó. La capa superior acuosa (390 Kg) se desechó. La orgánica (1538 Kg) se cargó nuevamente en el recipiente A, el recipiente se preparó para la destilación y el disolvente se eliminó por destilación y se redujo hasta 100 mbar y a 50°C hasta que el contenido de DCM de la mezcla de reacción fue menor que 3,5%. La suspensión resultante se enfrió hasta alcanzar 0-5°C (temp de inicio 54,4°C, temp final 5,0°C), se agitó durante 1 hora y luego se filtró en el filtro de acero inoxidable. La torta de filtración se lavó con acetato de etilo (2 x 63 Kg) y la torta húmeda (38,2 Kg) se secó en el horno de vacío a 50°C para proporcionar metil 8-bromo-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato (peso en seco = 34,5 Kg, pureza según HPLC 98,1%, rendimiento 51,7%)

Este procedimiento se llevó a cabo varias veces con diferencias menores en las condiciones de reacción y procedimientos de aislamiento para proporcionar 112,6 kg de metil 8-bromo-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato en total.

Ejemplo 1.01

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



Se agregó TBTU (102 mg, 0,32 mmol) a una solución agitada de ácido 8-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (105 mg, 0,21 mmol), 4-metilmorfolina (0,070 mL, 0,63 mmol) y 2-(metilamino)etanol (0,022 mL, 0,28 mmol) disuelto en NMP (1,5 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones se evaporaron hasta secarse y se trituraron en éter dietílico para proporcionar un sólido. Este material se recogió

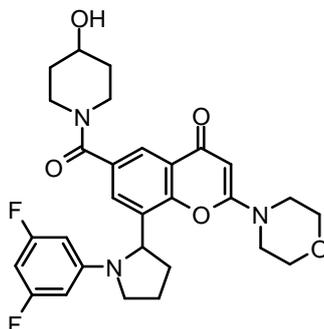
mediante filtración, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío a 50°C para proporcionar 8-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)-N-(2-hidroxietil)-N-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (77 mg, 71%) como un sólido blanco.

Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 514.

5 **Espectro de protones de NMR:** (DMSO-d₆) 1,77-1,92 (m, 1H), 1,97-2,09 (m, 2H), 2,51-2,60 (m parcialmente oculto por DMSO-d₅, 1H), 2,78 (s, 1,2H), 2,93 (s, 1,8H), 3,00-3,09 (m, 0,8H), 3,13-3,23 (m, 0,8H), 3,33-3,49 (m parcialmente oculto por H₂O, 2,4H), 3,50-3,66 (m, 5H), 3,70-3,81 (m, 5H), 4,77 (t, 0,6H), 4,78 (t, 0,4H), 5,25 (d, 1H), 5,62 (s, 1H), 6,06-6,18 (m, 2H), 6,32 (t, 1H), 7,13 (s, 0,4H), 7,23 (s, 0,6H), 7,80 (s, 0,6H), 7,84 (s, 0,4H)

10 Ejemplo 1.02

8-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)-6-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona



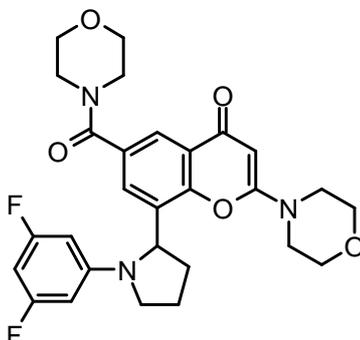
15 El compuesto del título se preparó utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1.01. Se hizo reaccionar ácido 8-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (105 mg, 0,21 mmol) con piperidin-4-ol (22,48 mg, 0,22 mmol) para proporcionar 8-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)-6-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona (75 mg, 66%) como un sólido blanco.

Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 540.

20 **Espectro de protones de NMR:** (DMSO-d₆) 1,02 (bs, 0,5H), 1,19-1,50 (m, 2,5H), 1,74 (bs, 1H), 1,79-1,89 (m, 1H), 1,99-2,13 (m, 2H), 2,52-2,61 (m parcialmente oculto por DMSO-d₅, 1H), 2,89 (bs, 1H), 2,94 (bs, 0,5H), 3,26 (bs, 1H), 3,31-3,43 (m parcialmente oculto por H₂O, 1,5H), 3,50-3,66 (m, 4H), 3,67 (bs, 1H), 3,71-3,86 (m, 5,5H), 4,00 (bs, 0,5H), 4,75 (d, 1H), 5,22-5,30 (m, 1H), 5,63 (s, 1H), 6,14 (d, 2H), 6,34 (t, 1H), 4,07 (d, 1H), 7,80 (d, 1H)

Ejemplo 1.03

8-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona



25 Se agregó en porciones N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina clorhidrato (71,4 mg, 0,37 mmol) a una solución agitada de ácido 8-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (85 mg, 0,19 mmol), 1-óxido de 2-hidroxipiridina (41,4 mg, 0,37 mmol) y morfolina (0,033 mL, 0,37 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones se evaporaron hasta secarse y el residuo se disolvió en DCM, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El sólido remanente se trituroó con éter dietílico, se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío a 50°C para proporcionar 8-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)-6-(morfolina-4-

30

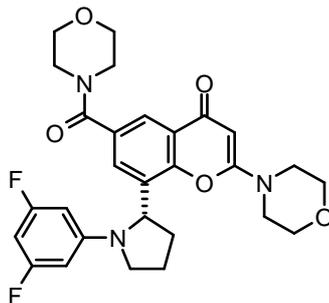
carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona (58,0 mg, 59,3 %) como un sólido beige claro.

Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 526.

Espectro de protones de NMR: (DMSO-d₆) 1,74-1,89 (m, 1H), 1,98-2,09 (m, 2H), 2,50-2,57 (m parcialmente oculto por DMSO-d₅, 1H), 3,07 (bs, 3H), 3,24 (bs, 1H), 3,74-3,41 (m, 2H), 3,45 (bs, 2H), 3,49-3,67 (m, 5H), 3,70-3,81 (m, 5H), 5,22-5,29 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 6,13 (d, 2H), 6,34 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,82 (d, 1H)

Ejemplo 1.03A

8-[(2S)-1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona



Se agregó TSTU (75,0 mg, 0,23 mmol) en una porción a una solución agitada de ácido 8-[(2S)-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)]-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (102 mg, 0,21 mmol, >98% de pureza enantiomérica, preparado a partir del enantiómero del éster que eluyó en primer lugar de la separación quiral de terc-Butil 2-(6-(metoxicarbonil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromen-8-il)pirrolidina-1-carboxilato - ver más adelante) y DIPEA (0,041 mL, 0,23 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Luego se agregó morfolina (0,037 mL, 0,42 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó agitando durante el fin de semana. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones se evaporaron hasta secarse, el residuo se disolvió en DCM, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El sólido remanente se trituroó con éter dietílico, se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío a 50°C para proporcionar 8-[(2S)-1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona (64 mg, 57%) como un sólido amarillo claro.

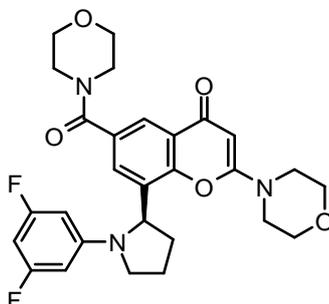
Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 526.

Rotación óptica: [α]₂₀^D: 3,4° (16,7 mg en 2 mL de acetonitrilo), pureza enantiomérica: 95%

Espectro de protones de NMR (CDCl₃) 1,96-2,17 (m, 3H), 2,45-2,57 (m, 1H), 3,07-3,83 (m, 14H), 3,83-3,95 (m, 4H), 5,07 (d, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,92 (dd, 2H), 6,11 (ddt, 1H), 7,24 (d, 1H), 8,15 (s, 1H)

Ejemplo 1.03B

8-[(2R)-1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-cromen-4-ona



Se agregó TSTU (106 mg, 0,33 mmol) en una porción a una solución agitada de ácido 8-[(2R)-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)]-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (144 mg, 0,30 mmol, >98% de pureza enantiomérica, preparado a partir del enantiómero del éster que eluyó en segundo lugar de la separación quiral de terc-Butil 2-(6-(metoxicarbonil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromen-8-il)pirrolidina-1-carboxilato - ver más adelante) y DIPEA (0,057 mL, 0,33 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 1,5 h. Luego se agregó morfolina (0,052 mL, 0,60 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó agitando durante el fin de semana. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones se evaporaron hasta secarse, el residuo se disolvió en DCM, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El sólido

remanente se trituró con éter dietílico, se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío a 50°C para proporcionar 8-[(2R)-1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-cromen-4-ona (69 mg, 44%) como un sólido amarillo claro.

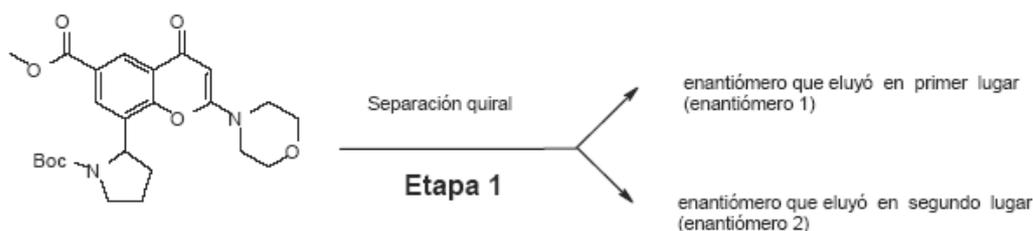
Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 526.

- 5 Rotación óptica: $[\alpha]_{20}^D$: - 4,5° (14,8 mg en 2 mL de acetonitrilo), pureza enantiomérica: 97%

Espectro de protones de NMR (CDCl₃) 1,96-2,17 (m, 3H), 2,45-2,57 (m, 1H), 3,07-3,83 (m, 14H), 3,83-3,95 (m, 4H), 5,07 (d, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,92 (dd, 2H), 6,11 (ddt, 1H), 7,24 (d, 1H), 8,15 (s, 1H)

Los enantiómeros (R) y (S) del ácido 8-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico utilizados como material de partida se prepararon como se describe a continuación:-

10 Etapa 1



Condiciones de HPLC preparativa quiral:

| | |
|----------------------|----------------------------------|
| Instrumento | Prochrom |
| Columna | Chiralpak IA 200mm 20µm Prochrom |
| Eluyente | TBME/MeOH 80/20 |
| Flujo | 1000ml/min |
| Longitud de onda | 254nm |
| Conc. de la muestra | 3,75g/400ml TBME/MeOH 80/20 |
| Volumen de inyección | 400ml |
| Tiempo de ejecución | 20mins |

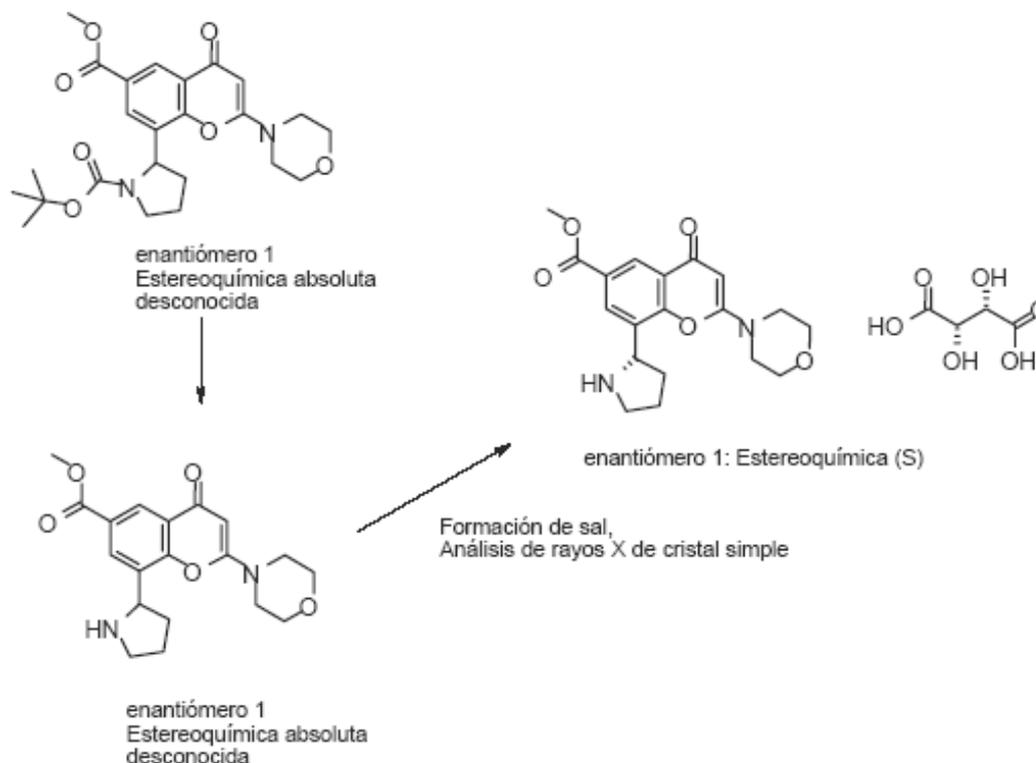
- 15 Se separaron 15g de terc-Butil 2-(6-(metoxicarbonil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromen-8-il)pirrolidina-1-carboxilato (preparado como se describe en el Ejemplo 1.00 anterior) en 5 inyecciones mediante HPLC quiral. Enantiómero que eluyó en primer lugar: 6,32g, fuerza = 91%, $\alpha_D = - 72,7^\circ$; Enantiómero que eluyó en segundo lugar: 6,94g, fuerza = 89%, $\alpha_D = + 69,4^\circ$. Pureza enantiomérica > 98% para cada enantiómero.

Condiciones de alternativas para HPLC preparativa quiral:

| | |
|----------------------|-------------------------------|
| Instrumento | Kronlab |
| Columna | Chiralpak IC 100mm 20µm Merck |
| Eluyente | MeOH/TEA 99,9/0,1 |
| Flujo | 1ml/min |
| Longitud de onda | 225nm, 254nm |
| Conc. de la muestra | 20mg/ml en EtOH |
| Volumen de inyección | 50ml |
| Tiempo de ejecución | 40mins |

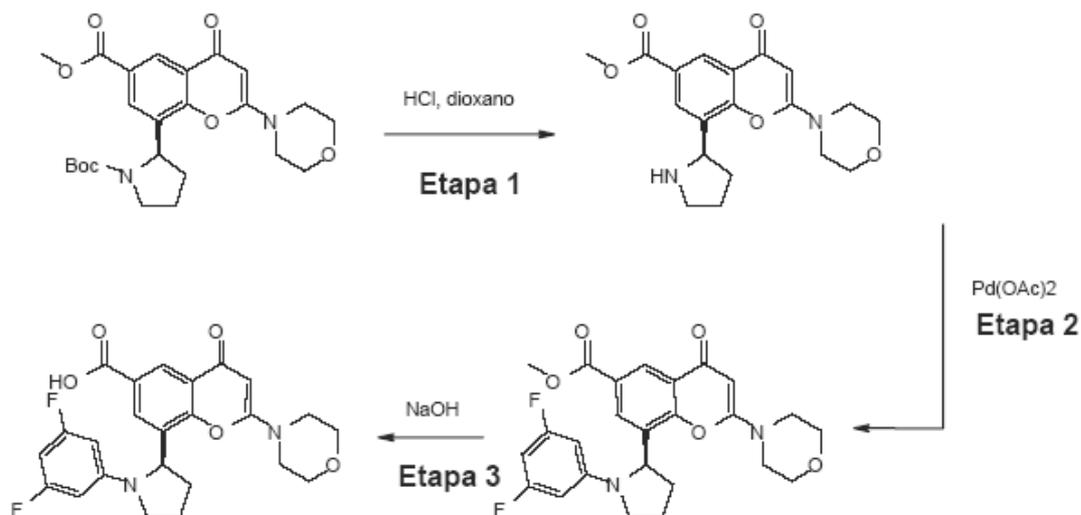
Se separaron 6,1 g de terc-Butil 2-(6-(metoxicarbonil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromen-8-il)pirrolidina-1-carboxilato en 5 inyecciones. Enantiómero que eluyó en primer lugar: 1,88 g; Enantiómero que eluyó en segundo lugar: 1,98g. Pureza enantiomérica > 98% para cada enantiómero.

- 5 La estereoquímica absoluta de los dos enantiómeros de terc-Butil 2-(6-(metoxicarbonil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromen-8-il)pirrolidina-1-carboxilato obtenida después de la HPLC quiral se estableció de acuerdo con el siguiente procedimiento.



- 10 El enantiómero 1 de metil 2-morfolino-4-oxo-8-(pirrolidin-2-il)-4H-cromeno-6-carboxilato se obtuvo a partir del enantiómero 1 de terc-Butil 2-(6-(metoxicarbonil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromen-8-il)pirrolidina-1-carboxilato mediante desprotección ácida con cloruro de hidrógeno (ver etapa 1 de la preparación de 8-[(2R)-1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-cromen-4-ona (es decir, Ejemplo 1.03b) más adelante para ver un procedimiento análogo). El enantiómero 1 de metil 2-morfolino-4-oxo-8-(pirrolidin-2-il)-4H-cromeno-6-carboxilato resultante luego se mezcló con ácido D-(S,S)-tartárico (0,5 eq) para proporcionar la sal de (2S,3S)-2,3-dihidroxisuccinato de metil 2-morfolino-4-oxo-8-(pirrolidin-2-il)-4H-cromeno-6-carboxilato,
- 15 que se cristalizó a partir de metanol/isopropanol utilizando el método de difusión por vapor. Una pequeña cantidad de la muestra se disolvió en metanol en un vial y este vial se colocó dentro de un vial más grande que contenía un pequeño volumen de isopropanol antidisolvente. La difusión del isopropanol antidisolvente en la solución de sal de metanol con el tiempo provocó la cristalización y la configuración absoluta del cristal resultante se determinó mediante difracción de rayos X de cristal simple. De acuerdo con las reglas de secuencia de Cahn-Ingold-Prelog, el átomo de carbono quiral de la sal de metil 2-morfolino-4-oxo-8-(pirrolidin-2-il)-4H-cromeno-6-carboxilato (2S,3S)-2,3-dihidroxisuccinato se determinó que tenía una configuración (S). Como resultado, al enantiómero 2 de terc-Butil 2-(6-(metoxicarbonil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromen-8-il)pirrolidina-1-carboxilato se le asignó la configuración (R).

- 25 El siguiente procedimiento describe la preparación de 8-[(2R)-1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-cromen-4-ona (es decir, Ejemplo 1.03b) a partir del enantiómero del éster que eluyó en segundo lugar mencionado anteriormente (es decir, terc-Butil (2R)-2-(6-(metoxicarbonil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromen-8-il)pirrolidina-1-carboxilato). Un procedimiento análogo se utilizó para la síntesis de 8-[(2S)-1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-cromen-4-ona (es decir, Ejemplo 1.03a) a partir del enantiómero del éster que eluyó en primer lugar mencionado anteriormente en la etapa 1 (es decir, terc-Butil (2S)-2-(6-(metoxicarbonil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromen-8-il)pirrolidina-1-carboxilato).
- 30



Etapa 1

Se agregó cloruro de hidrógeno (4M en dioxano) (8,81 mL, 35,22 mmol) a una solución agitada de terc-Butil (2R)-2-(6-(metoxicarbonil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromen-8-il)pirrolidina-1-carboxilato (1,90 g, 3,52 mmol) disuelto en DCM (15 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 8 h a temperatura ambiente. Después de concentrarse, se agregó 10% amoníaco metanólico (7 N) en DCM, la mezcla de reacción se adsorbió sobre gel de sílice y luego se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 8% amoníaco metanólico (7 N) en DCM. Los disolventes se evaporaron hasta secarse para proporcionar, después de la trituración con éter dietílico, metil 2-morfolino-4-oxo-8-[(2R)-pirrolidin-2-il]cromeno-6-carboxilato (1,11 g, 88%) como un sólido naranja claro cristalino.

Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 359.

Etapa 2

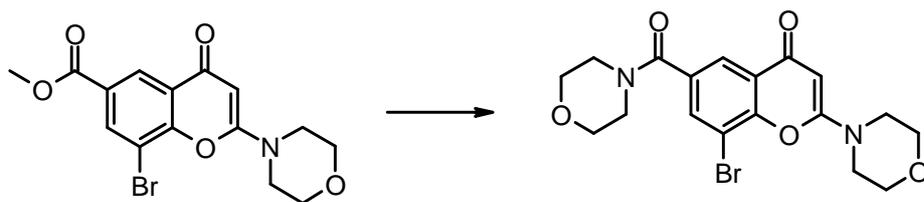
Se agregó diacetoxipaladio (0,028 g, 0,13 mmol) a una mezcla agitada de metil 2-morfolino-4-oxo-8-[(2R)-pirrolidin-2-il]cromeno-6-carboxilato (0,9 g, 2,51 mmol), 1-bromo-3,5-difluorobenceno (0,361 ml, 3,14 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (145 mg, 0,25 mmol) y carbonato de cesio (1,227 g, 3,77 mmol) disuelto en 1,4-dioxano (16 mL). La suspensión resultante se desgasificó con argón y luego se agitó a 100°C durante 15 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta alcanzar temperatura ambiente, se concentró en presencia de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 10% MeOH en EtAc. El disolvente se evaporó hasta secarse para proporcionar metil 8-[(2R)-1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]-2-morfolino-4-oxo-cromeno-6-carboxilato (0,792 g, 67%) como una espuma amarilla. Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 471.

Etapa 3

Se agregó una solución acuosa de NaOH 2N (2,55 ml, 5,10 mmol) a metil 8-[(2R)-1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]-2-morfolino-4-oxo-cromeno-6-carboxilato (0,79 g, 1,68 mmol) en una mezcla de MeOH (9 mL) y DCM (6 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se enfrió hasta alcanzar 0°C y se agregó por goteo una solución acuosa de HCl 2N (2,5 mL, 5,0 mmol) a la mezcla de reacción hasta alcanzar pH ~ 3. Después de dilución con agua (9 mL), la mezcla de reacción se concentró hasta quedar en la mitad de su volumen. La fase acuosa se extrajo con DCM, la fase orgánica se concentró hasta secarse, proporcionando una espuma, que se trituró en EtAc, se recogió mediante filtración, se lavó con EtAc, éter dietílico, se secó al vacío a 50°C para proporcionar ácido 8-[(2R)-1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]-2-morfolino-4-oxo-cromeno-6-carboxílico (0,638 g, 83%) como un sólido blancuzco. Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 457.

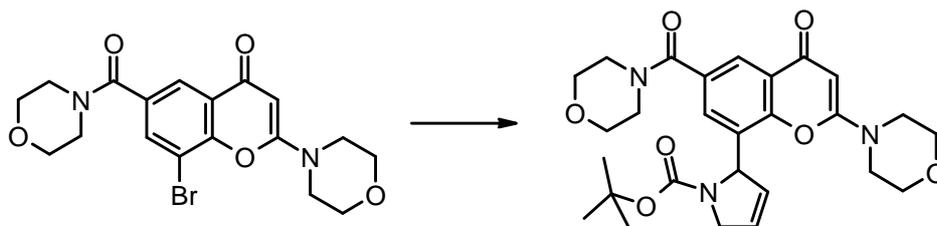
Los Ejemplos 1.03a y 1.03b también se sintetizaron a gran escala de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Etapa 1



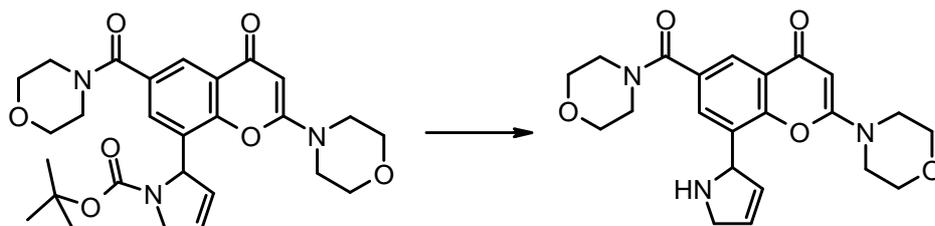
Se agregó en porciones KOH (0,419 L, 4889 mmol) a metil 8-bromo-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato (900 g, 2444 mmol) en agua (5 L) a 20°C durante un período de 1 hora. La suspensión resultante se agitó a 20°C durante 4 horas hasta que se completó la saponificación. La reacción se filtró para eliminar partículas insolubles y se transfirió a un recipiente que contenía agua (2 L) (recipiente 1). Se agregó morfolina (0,639 L, 7333 mmol) y se continuó agitando. Se cargó 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (1931 g, 11000 mmol) y agua (8 L) en el recipiente 2 y la temperatura se ajustó hasta alcanzar aproximadamente 7°C, se cargó 4-metilmorfolina (134 mL, 1222 mmol) a una tasa para mantener los contenidos a 10°C y los contenidos se agitaron durante 4 horas. Los contenidos del recipiente 2 se transfirieron al recipiente 1 y se agitaron a temperatura ambiente durante toda la noche. Luego se agregó DCM (5L) y la mezcla se transfirió a un separador de 30 litros, se extrajo con una porción adicional de DCM y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron hasta secarse. El sólido se agitó en acetato de etilo y se filtró para proporcionar 8-bromo-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona (520 g, 50,3 %) como un sólido levemente gris. Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 425.

15 Etapa 2



Se desgasificó DMF (4 L) mediante burbujeo a través de una corriente de nitrógeno durante 15 minutos. Un recipiente de 10 litros con camisa se cargó con una porción del DMF (600 mL), luego 8-bromo-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona (440 g, 1040 mmol), terc-Butil 2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato (246 g, 1455 mmol), trifetilfosfina (27,3 g, 104 mmol) y carbonato de potasio (431 g, 3119 mmol). Se agregó el DMF remanente (3 L) y luego diacetoxipaladio (11,67 g, 52 mmol). La suspensión resultante se agitó bajo nitrógeno y se calentó a 100°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente y se diluyó con DCM (4 L). La mezcla se filtró a través de celite, el filtrado y los lavados se vertieron en agua (38 L) y se agregó más DCM (2,5 L). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más DCM (2,5L). Las fases orgánicas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar una espuma marrón. La goma se purificó mediante cromatografía instantánea en columna sobre sílice eluyendo con DCM, luego 0-10% MeOH/DCM. Los precursores que contenían Ph₃P contenían una cantidad significativa de producto. Estos se concentraron para proporcionar material impuro. Las fracciones puras proporcionaron 442g de producto puro. Los precursores se purificaron nuevamente como antes (cartucho de 750g de sílice) para proporcionar 24g adicionales de producto puro. Ambas cosechas se combinaron para proporcionar terc-Butil 2-(6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromen-8-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato (466 g, 88%) como un sólido amarillo. Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 512.

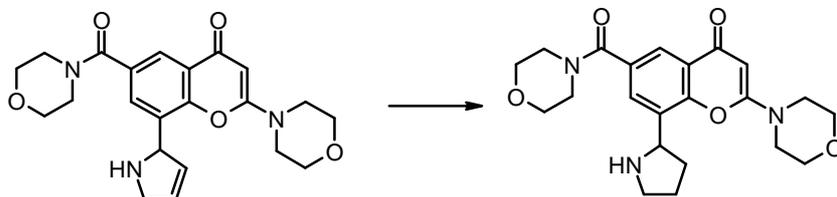
Etapa 3



Se agregó ácido trifluoroacético (1,6 L) a una solución de terc-Butil 2-(6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromen-8-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato (444 g, 867,92 mmol) en DCM (3 L). La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La solución se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DCM (2,5 L) y se agregó a una mezcla agitada vigorosamente de DCM (1L) y amoníaco conc.

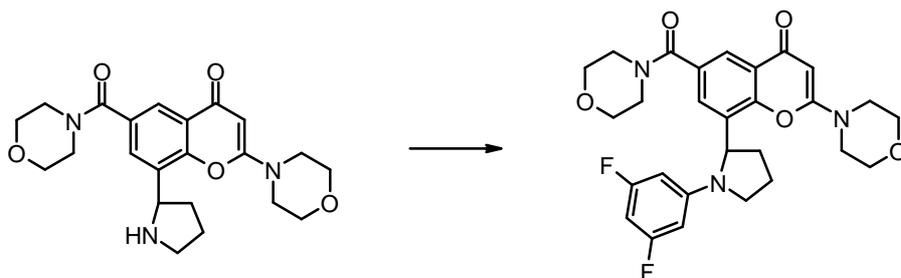
acuoso (4 L). Lo acuoso se lavó con DCM adicional (2 L). La solución orgánica combinada se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar una película seca naranja que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4



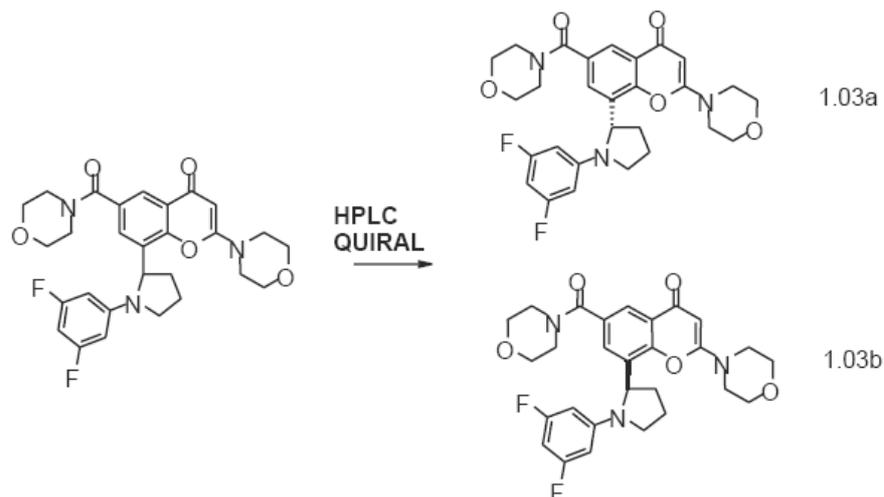
- 5 Se agitaron 8-(2,5-dihidro-1H-pirrol-2-il)-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona (353 g, 858 mmol) y paladio sobre carbono 5% JM Tipo 87L (70 g, 16 mmol) en MeOH (3500 mL) bajo una atmósfera de hidrógeno a 5 bar y 45°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna sobre sílice utilizando elución en gradiente (1% metanol/DCM a 20% metanol/DCM que contenía 1% amoníaco conc acuoso). De esta forma el producto deseado, 6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-8-(pirrolidin-2-il)-4H-cromen-4-ona (187 g, 53%), se aisló como una película seca incolora. Se elaboró más material repitiendo esta reacción.

Etapa 5



- 15 Se burbujeó 6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-8-(pirrolidin-2-il)-4H-cromen-4-ona (296 g, 716 mmol), 1-bromo-3,5-difluorobenceno (173 g, 895 mmol) y carbonato de cesio (700 g, 2148 mmol) suspendido en dioxano (3 L) con nitrógeno durante 10 minutos. Se agregaron diacetoxipaladio (8,04 g, 36 mmol) y (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (41,4 g, 72 mmol) y la mezcla se burbujeó con nitrógeno durante 2 minutos y luego se calentó a 100°C durante 2 horas. Tras enfriarse hasta alcanzar temperatura ambiente la mezcla se dividió entre DCM (500 mL) y agua (250 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar una espuma marrón. La goma se purificó mediante cromatografía instantánea en columna sobre sílice utilizando elución en gradiente (0% metanol/DCM a 5% metanol/DCM). El producto deseado, 8-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona (282 g, 75%), se aisló de esta forma como una película seca amarilla clara. Espectro de Masas: m/z $[M+H]^+$ = 526. Se elaboró más material repitiendo esta reacción.

Etapa 6



Cada enantiómero se aisló mediante HPLC preparativa como se describe a continuación:

Una solución de 8-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona racémica (325g) se disolvió en una mezcla 50% v/v de metanol en etanol. Se inyectaron secuencialmente alícuotas de 800 mL de esta mezcla, cada una conteniendo 12g de racemato, en una Columna Chiralpak AD Prochrom 200mm 20µm (5kg CSP) utilizando un instrumento de HPLC de Prochrom. Los enantiómeros se eluyeron a temperatura ambiente utilizando un eluyente que contenía 25% heptano:37,5% metanol:37,5% etanol, a una tasa de flujo de 1,2 Lmin-1 y un tiempo de ejecución de 25 minutos. El primer enantiómero en eluir tuvo un tiempo de retención de 6,5 min y el segundo enantiómero comenzó a eluir después de 10 minutos. El primer enantiómero que eluyó, 143 g, 272 mmol, 50,7 %) se obtuvo como un sólido crema y el enantiómero que eluyó en segundo lugar, 59 g) se recuperó como una película marrón.

Condiciones analíticas luego de la purificación quiral:

Columna Chiralpak ID 4,6 x 250 mm 5 µm. Eluyó con EtOH:MeOH (50:50) a 1 ml/min. El tiempo de ejecución fue 30 minutos a una temperatura de 25°C.

Los tiempos de retención para el enantiómero que había eluido primero de la separación en la etapa 6 anterior fue 17,73 mins. Esto se comparó con una muestra auténtica del Ejemplo 1.03b preparada de acuerdo con el método descrito anteriormente y se identificó como el enantiómero del Ejemplo 1.03b, es decir, 8-[(2R)-1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-cromen-4-ona. El tiempo de retención del enantiómero que eluyó en segundo lugar fue 13,52 mins, identificándolo como el enantiómero del Ejemplo 1.03a, es decir, 8-[(2S)-1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-cromen-4-ona.

La cromatografía quiral estimó el nivel del enantiómero opuesto en el enantiómero que eluyó en primer lugar de la etapa 6 anterior (es decir, el enantiómero del Ejemplo 1.03b, 8-[(2R)-1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-cromen-4-ona) como aproximadamente 0,7%, proporcionando una pureza enantiomérica de 99,3% y un exceso enantiomérico de 98,6%.

También se preparó una forma cristalina (Forma A) del compuesto del Ejemplo 1.03b de acuerdo con el siguiente método:

Se suspendió 8-[(2R)-1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-cromen-4-ona (9g) en éter (180 mL) durante 72 horas. El polvo blancuzco resultante se aisló mediante filtración y se secó. Esto luego se analizó mediante XRPD y demostró ser cristalino (Figura 1) , con los siguientes valores 2θ medidos utilizando radiación por CuKα:

| Ángulo 2-Theta (2θ) | % de intensidad |
|---------------------|-----------------|
| 4,8 | 37,0 |
| 6,4 | 18,9 |
| 8,1 | 53,6 |
| 9,6 | 49,0 |
| 15,8 | 32,3 |
| 19,5 | 100,0 |
| 20,3 | 20,3 |
| 22,7 | 27,0 |
| 23,4 | 29,6 |
| 25,9 | 13,9 |

Una forma cristalina adicional (Forma B) del compuesto del Ejemplo 1.03b también se preparó de acuerdo con el siguiente método:

Se suspendió 8-[(2R)-1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-cromen-4-ona (1,77 g) en éter (40 mL) durante 12 horas. El polvo blancuzco resultante (720 mg) se aisló mediante filtración y se secó. Se analizó mediante XRPD (Figura 2) y se vio que era una forma cristalina diferente a la Forma A, con los siguientes valores 2θ medidos utilizando radiación por CuKα:

| Ángulo 2-Theta (2θ) | % de intensidad |
|---------------------|-----------------|
| 6,9 | 74,2 |
| 9,4 | 47,0 |
| 9,8 | 27,7 |
| 11,1 | 35,2 |
| 12,7 | 56,4 |
| 13,1 | 30,7 |
| 13,7 | 28,1 |
| 17,8 | 64,6 |
| 18,7 | 100,0 |
| 19,7 | 62,4 |

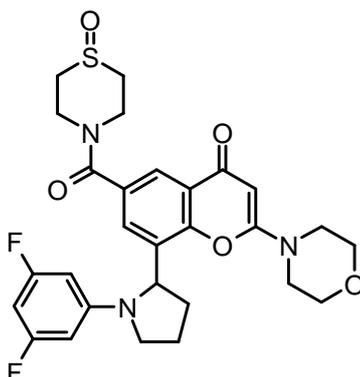
El análisis por DSC de la Forma B también se llevó a cabo (Figura 3) y mostró un punto de fusión de 180,2°C (inicio).

- 5 Una forma cristalina adicional (Forma C) del compuesto del Ejemplo 1.03b también se preparó mediante suspensión del material de la Forma B en metanol. Aproximadamente 20mg del material de la Forma B se colocó en un vial con un agitador magnético y se agregaron aproximadamente 2ml de metanol. El vial luego se selló fuertemente con una tapa y se dejó agitar en una placa de agitador magnético. Después de 3 días, la muestra se retiró de la placa, se sacó la tapa y la suspensión se dejó secar bajo condiciones ambiente antes de analizarse mediante XRPD (Figura 4). Esta forma (Forma C) se determinó que era cristalina mediante XRPD y se vio que era diferente a las formas vistas previamente; con los siguientes valores 2θ medidos utilizando radiación por CuKα:
- 10

| Ángulo 2-Theta (2θ) | % de intensidad |
|---------------------|-----------------|
| 5,9 | 27,6 |
| 11,8 | 15,6 |
| 12,2 | 34,3 |
| 13,5 | 100,0 |
| 15,2 | 64,5 |
| 15,4 | 62,2 |
| 17,1 | 22,3 |

Ejemplo 1.04

8-[1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]-2-morfolino-6-[(1-oxidiomorfolin-4-il)carbonil]-4H-cromen-4-ona



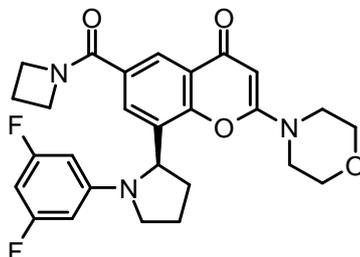
Se agregó TBTU (176 mg, 0,55 mmol) en una porción a una solución agitada de ácido 8-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (125 mg, 0,27 mmol) y DIPEA (0,286 mL, 1,64 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 h. Se agregó 1-óxido tiomorfolina clorhidrato (85 mg, 0,55 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó agitando durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones se evaporaron hasta secarse, el residuo se disolvió en DCM, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El sólido remanente se trituró con éter dietílico, se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío a 50°C para proporcionar 8-[1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]-2-morfolino-6-(1-oxo-1,4-tiazinano-4-carbonil)cromen-4-ona (87 mg, 57%) como un sólido beige claro.

Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 558.

Espectro de protones de NMR: (DMSO-d₆) 1,75-1,86 (m, 1H), 1,98-2,08 (m, 2H), 2,14 (bs, 0,5H), 2,51-2,58 (m parcialmente oculto por DMSO-d₅, 1H), 2,64 (bs, 1H), 2,81 (bs, 1,5H), 2,98 (bs, 1H), 3,27 (bs, 1H), 3,40 (bs, 1H), 3,49-3,65 (m, 5H), 3,64-3,83 (m, 6H), 4,21 (bs, 0,5H), 4,34 (bs, 0,5H), 5,25 (d, 1H), 5,62 (s, 1H), 6,13 (d, 2H), 6,34 (t, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,87 (d, 1H)

Ejemplo 1.05

6-(azetidina-1-carbonil)-8-[(2R)-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)]-2-morfolino-4H-cromen-4-ona



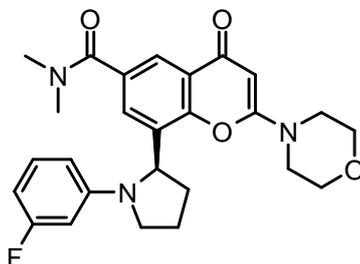
Se agregó TBTU (211 mg, 0,66 mmol) a una solución agitada de ácido 8-[(2R)-1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]-2-morfolino-4-oxo-cromeno-6-carboxílico (150 mg, 0,33 mmol, >98% de pureza enantiomérica, ver Ejemplo 1.03b para conocer detalles de la preparación) DIPEA (0,229 mL, 1,31 mmol) disuelto en CHCl₃ (2 mL) bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó azetidina clorhidrato (61,5 mg, 0,66 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2-3h. La solución se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente, se aplacó con una solución acuosa de ácido cítrico al 10% y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sodio, salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 10% metanol en EtAc/DCM (1/1). El disolvente se evaporó hasta secarse, la película seca se trituró en éter dietílico y el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con éter dietílico y se secó hasta obtener un peso constante, para proporcionar 6-(azetidina-1-carbonil)-8-[(2R)-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)]-2-morfolino-4H-cromen-4-ona (126 mg, 0,254 mmol, 77%) como un sólido.

Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 496.

Espectro de protones de NMR: (DMSO-d₆) 1,74-1,88 (m, 1H), 1,97-2,08 (m, 2H), 2,13-2,24 (m, 2H), 2,43-2,51 (m parcialmente oculto por DMSO-d₅, 1H), 3,33-3,39 (m parcialmente oculto por H₂O, 1H), 3,49-3,66 (m, 4H), 3,70-3,81 (m, 5H), 3,93-4,09 (m, 4H), 5,25 (d, 1H), 5,62 (s, 1H), 6,15 (d, 2H), 6,33 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 8,04 (d, 1H)

Ejemplo 1.06

8-[(2R)-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)]-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



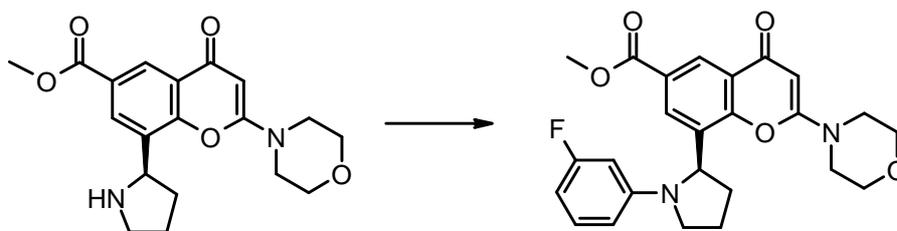
Se agregó TSTU (429 mg, 1,34 mmol) en una porción a una suspensión agitada de ácido 8-[(2R)-1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il]-2-morfolino-4-oxo-cromeno-6-carboxílico (488 mg, 1,11 mmol, >98% de pureza enantiomérica), dimetilamina clorhidrato (127 mg, 1,56 mmol) y DIPEA (0,582 mL, 3,34 mmol) disuelto en DCM (5 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se aplacó con agua y se extrajo con DCM (1 x 40 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para proporcionar el producto bruto como una espuma amarilla. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 10% MeOH en EtAc. El disolvente se evaporó hasta secarse, la espuma se trituró en éter dietílico (10mL), el sólido resultante se filtró y se secó a presión reducida para proporcionar 8-[(2R)-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)]-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (276 mg, 53%) como un sólido amarillo.

Espectro de Masas: m/z $[M+H]^+ = 466$.

Espectro de protones de NMR: (DMSO- d_6) 1,78-1,92 (m, 1H), 1,96-2,09 (m, 2H), 2,46-2,56 (m parcialmente oculto por DMSO- d_5 , 1H), 2,68 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 3,33-3,42 (m parcialmente oculto por H_2O , 1H), 3,50-3,66 (m, 4H), 3,70-3,81 (m, 5H), 5,23 (d, 1H), 5,61 (s, 1H), 6,21-6,29 (m, 2H), 6,36 (ddd, 1H), 7,09 (ddd, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,80 (d, 1H)

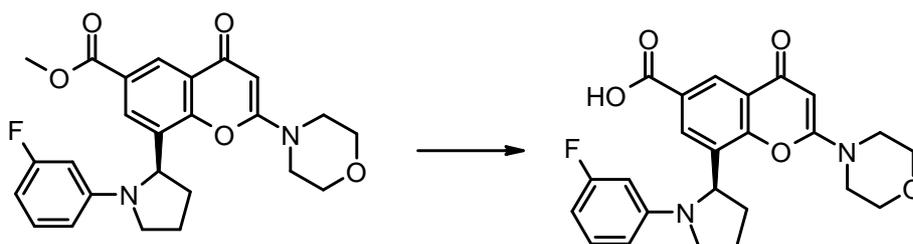
El ácido 8-[(2R)-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)]-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico utilizado como material de partida se elaboró como se describe a continuación:

Etapa 1



Se agregó diacetoxipaladio (3,3 mg, 0,01 mmol) a una mezcla agitada de metil 2-morfolino-4-oxo-8-[(2R)-pirrolidin-2-il]cromeno-6-carboxilato (121 mg, 0,34 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-dil)bis(difenilfosfina) (16,61 mg, 0,03 mmol), 1-bromo-3-fluorobenceno (0,047 mL, 0,42 mmol) y carbonato de cesio (165 mg, 0,51 mmol) suspendido en 1,4-dioxano (3,3 mL). La suspensión resultante se desgasificó con argón y luego se agitó a 100°C durante 20 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta alcanzar temperatura ambiente y el producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 7% propanol en DCM. El disolvente se evaporó hasta secarse para proporcionar metil 8-[(2R)-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)]-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato (120 mg, 79%) como un aceite amarillo que solidificó en reposo. Espectro de Masas: m/z $[M+H]^+ = 453$.

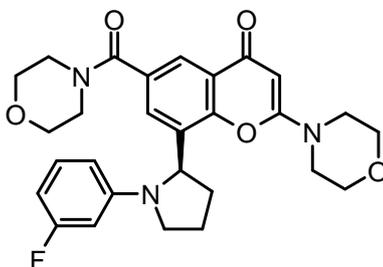
Etapa 4



5 Se agregó NaOH 2N (0,398 mL, 0,80 mmol) a metil 8-[(2R)-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)]-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato (120 mg, 0,27 mmol) en una mezcla de THF (2,4 mL) y MeOH (2,4 mL). La solución resultante se agitó a 25°C durante el fin de semana. Se agregó HCl ac hasta alcanzar pH ~2. Los disolventes se eliminaron al vacío y el sólido amarillo se recogió mediante filtración, se lavó con éter dietílico para proporcionar ácido 8-[(2R)-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)]-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (100 mg, 86%). Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 439.

Ejemplo 1.07

8-[(2R)-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona



10 Se agregó TSTU (220 mg, 0,68 mmol) en una porción a una suspensión agitada de ácido 8-[(2R)-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)]-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (250 mg, 0,57 mmol, >98% de pureza enantiomérica, ver Ejemplo 1.06 para conocer detalles de la preparación), morfolina (0,075 mL, 0,86 mmol) y DIPEA (0,149 mL, 0,86 mmol) disuelto en DCM (5 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones se evaporaron hasta secarse, la espuma obtenida se disolvió en DCM (0,5 mL) y se agregó éter dietílico (1 mL). El sólido cristalino resultante se recogió mediante filtración y se secó al vacío para proporcionar 8-[(2R)-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona (126 mg, 44%) como un sólido cristalino blanco.

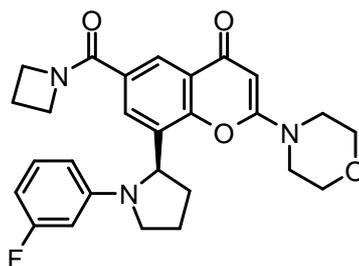
20 $[\alpha]_{20}^D$: -15,2° (19,8 mg en 2 mL de acetonitrilo).

Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 508.

25 Espectro de protones de NMR: (DMSO-d₆) 1,81-1,93 (m, 1H), 1,97-2,10 (m, 2H), 2,50-2,59 (m parcialmente oculto por DMSO-d₅, 1H), 3,19-3,24 (m parcialmente oculto por H₂O, 1H), 3,34-3,42 (m, 4H), 3,44 (bs, 4H), 3,50-3,64 (m, 4H), 3,71-3,81 (m, 5H), 5,23 (d, 1H), 5,58 (s, 1H), 6,21-6,28 (m, 2H), 7,36 (ddd, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,82 (d, 1H)

Ejemplo 1.08

6-(azetidina-1-carbonil)-8-[(2R)-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)]-2-morfolino-4H-cromen-4-ona



30 Se agregó HATU (368 mg, 0,97 mmol) a una solución agitada de ácido 8-[(2R)-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)]-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (212 mg, 0,48 mmol) >98% de pureza enantiomérica, ver Ejemplo

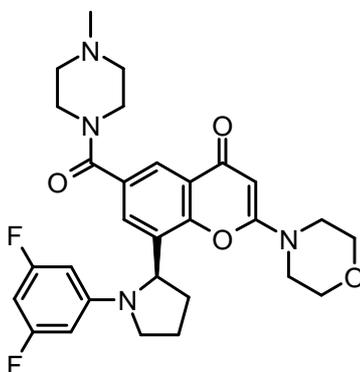
1.06 para conocer detalles de la preparación) y DIPEA (0,674 mL, 3,87 mmol) disuelto en DCM (1 mL) bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó azetidina clorhidrato (271 mg, 2,90 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones se evaporaron hasta secarse para proporcionar 6-

Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 478.

Espectro de protones de NMR (CDCl₃) 1,97-2,14 (m, 3H), 2,18-2,33 (m, 2H), 2,40-2,52 (m, 1H), 3,37-3,46 (m, 1H), 3,48-3,61 (m, 4H), 3,75-3,82 (m, 1H), 3,82-3,92 (m, 4H), 4,02-4,10 (m, 1H), 4,12-4,20 (m, 2H), 4,21-4,30 (m, 1H), 5,08 (d, 1H), 5,57 (s, 1H), 6,14 (ddd, 1H), 6,21 (dd, 1H), 6,37 (ddd, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 8,26 (d, 1H)

Ejemplo 1.09

8-[(2R)-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)]-6-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona



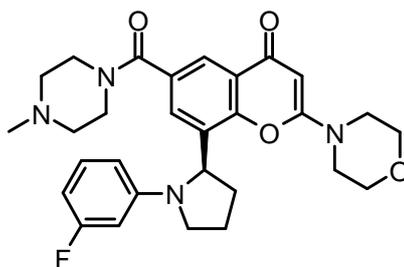
Se mezclaron ácido 8-[(2R)-1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]-2-morfolino-4-oxo-cromeno-6-carboxílico (ver Ejemplo 1.03b para conocer la preparación, 97 mg, 0,21 mmol), DIPEA (0,185 mL, 1,06 mmol) y 1-metilpiperazina (0,047 mL, 0,43 mmol) a temperatura ambiente en DCM (3 mL). Luego se agregó anhídrido de ácido N-propilfosfónico, trímero cíclico (50p % solución en EtAc) (0,633 mL, 1,08 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 8-[(2R)-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)]-6-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona (67 mg, 59%) como una espuma blanca.

Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 539.

Espectro de protones de NMR: (DMSO-d₆): 1,76-1,89 (m, 2 H), 1,98-2,07 (m, 2 H), 2,11 (s, 3 H), 2,13-2,22 (m, 2 H), 2,36 (br, 2 H), 2,93-3,13 (br, 2 H), 3,35-3,42 (m parcialmente oculto por H₂O, 2 H), 3,51-3,67 (m, 4 H), 3,70-3,78 (m, 6 H), 5,26 (d, 1 H), 5,62 (s, 1 H), 6,14 (d, 2 H), 6,33 (m, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 7,78 (d, 1 H)

Ejemplo 1.10

8-[(2R)-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)]-6-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona



Se hizo reaccionar ácido 8-[(2R)-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)]-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (ver Ejemplo 1.06 para conocer la preparación; 100 mg, 0,23 mmol) con 1-metilpiperazina (0,076 ml, 0,68 mmol) utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1.00 para proporcionar 8-[(2R)-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)]-6-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona (39 mg, 33%).

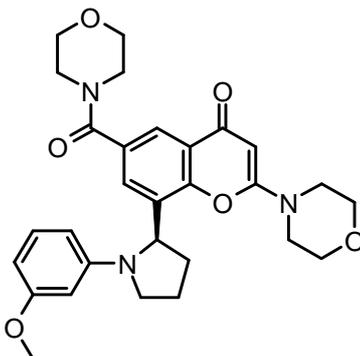
Espectro de Masas: m/z $[M+H]^+$ = 521.

Espectro de protones de NMR: ($CDCl_3$): 1,97-2,13 (m, 4 H), 2,24 (br s, 3 H), 2,29-2,54 (m, 4 H), 3,00-3,28 (m, 2 H), 3,40-3,47 (m, 1 H), 3,49-3,61 (m, 4 H), 3,69-3,81 (m, 3 H), 3,81-3,94 (m, 4 H), 5,10 (d, 1 H), 5,57 (s, 1 H), 6,12 (d, 1 H), 6,20 (d, 1 H), 6,33-6,41 (m, 1 H), 7,06-7,11 (m, 1 H), 7,26 (s oculto por cloroformo, 1 H), 8,12 (d, 1 H)

5

Ejemplo 1.11

8-[(2R)-(1-(3-metoxifenil)pirrolidin-2-il)]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona



Se hizo reaccionar ácido 8-[(2R)-(1-(3-metoxifenil)pirrolidin-2-il)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (63 mg, 0,14 mmol) con morfolina (0,12 mL, 0,14 mmol) utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1.04 para proporcionar 8-[(2R)-(1-(3-metoxifenil)pirrolidin-2-il)]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona (37 mg, 51%) como una espuma blanca.

10

Espectro de Masas: m/z $[M+H]^+$ = 520.

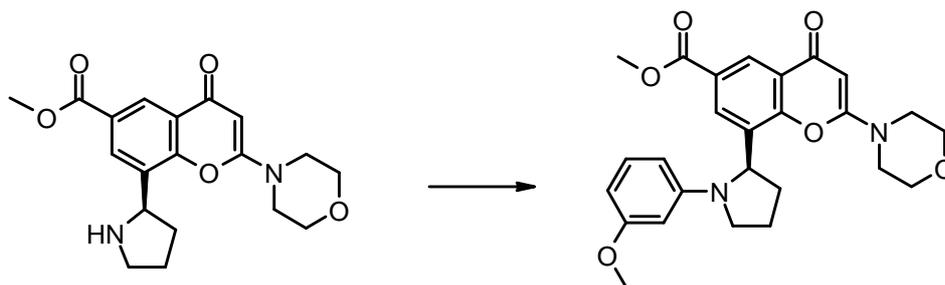
Espectro de protones de NMR: ($DMSO-d_6$): 1,78-1,91 (m, 1 H), 1,95-2,06 (m, 2 H), 2,50-2,56 (m parcialmente oculto por $DMSO-d_6$, 1 H), 2,96-3,26 (m, 4 H), 3,35-3,42 (m, 2 H), 3,50-3,62 (m, 6 H), 3,63 (s, 3 H), 3,71-3,79 (m, 6 H), 5,20 (d, 1 H), 5,61 (s, 1 H), 5,94-5,98 (m, 1 H), 6,01 (dd, 1 H), 6,21 (dd, 1 H), 6,99 (dd, 1 H), 7,12 (d, 1 H), 7,81 (d, 1 H) MMA-04957-98-01-109269

15

El ácido 8-(1-(3-metoxifenil)pirrolidin-2-il)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico utilizado como material de partida se elaboró utilizando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 1.05, utilizando 1-bromo-3-metoxibenceno en lugar de 1-bromo-3-fluorobenceno:

20

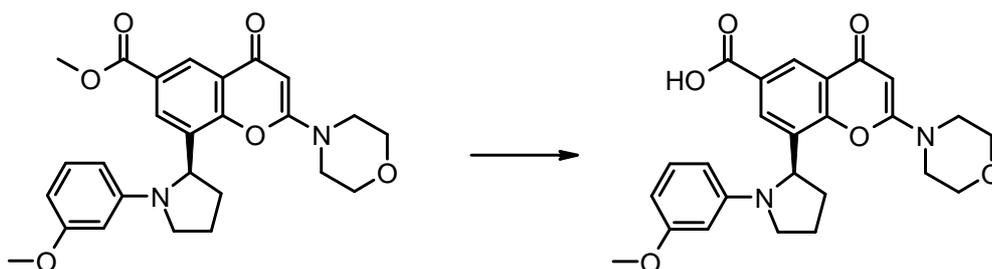
Etapa 1



25

Se hizo reaccionar metil 2-morfolino-4-oxo-8-[(2R)-pirrolidin-2-il]cromeno-6-carboxilato, preparación descrita en el Ejemplo 1.03b, (125 mg, 0,35 mmol) con 1-bromo-3-metoxibenceno (0,049 ml, 0,38 mmol) utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1.0 para proporcionar metil 8-[(2R)-(1-(3-metoxifenil)pirrolidin-2-il)]-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato (90 mg, 56%) como una goma amarilla. Espectro de Masas: m/z $[M+H]^+$ = 465.

Etapa 2

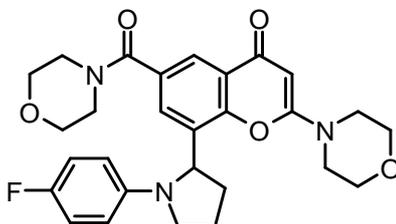


Se hizo reaccionar metil 8-[(2R)-(1-(3-metoxifenil)pirrolidin-2-il)]-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato (90 mg, 0,19 mmol) con hidróxido de sodio (38,7 mg, 0,97 mmol) para proporcionar ácido 8-[(2R)-(1-(3-metoxifenil)pirrolidin-2-il)]-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (64 mg, 73%) como un sólido beige.

5 Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 451.

Ejemplo 1.12

8-(1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2-il)-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona



Se agregó diacetoxipaladio (6,79 mg, 0,03 mmol) a una mezcla agitada de 6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-8-(pirrolidin-2-il)-4H-cromen-4-ona (250 mg, 0,60 mmol), bifeníl-2-ildiciclohexilfosfina (21 mg, 0,06 mmol), 1-bromo-4-fluorobenceno (0,083 ml, 0,76 mmol) y carbonato de cesio (296 mg, 0,91 mmol) disuelto en 1,4-dioxano (5 mL). La suspensión resultante se desgasificó con argón y luego se agitó a 100°C durante 15 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta secarse para proporcionar 8-(1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2-il)-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona (140 mg, 46%) como una goma.

10
15

Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 508.

Espectro de protones de NMR (DMSO-*d*₆): 1,79-1,92 (m, 1 H), 1,95-2,07 (m, 2 H), 2,52-2,57 (m parcialmente oculto por DMSO-*d*₆, 1 H), 2,92-3,28 (m, 4 H), 3,39-3,67 (m, 1 H), 3,48-3,67 (m, 6 H), 3,70-3,80 (m, 6 H), 5,17 (d, 1 H), 5,61 (s, 1 H), 6,41 (dd, 2 H), 6,95 (dd, 2 H), 7,13 (d, 1 H), 7,81 (d, 1 H).

20 La mezcla racémica anterior se purificó mediante HPLC quirál:

| | |
|----------------------|-----------------------------------|
| Instrumento | Gilson Prep (cabezales de 200 ml) |
| Columna | Chiralpak IC 50mm 20µm Merck |
| Eluyente | MeCN/MeOH/TEA 90/10/0,1 |
| Flujo | 100ml/min |
| Longitud de onda | 254nm |
| Conc. de la muestra | 88mg/30ml en MeCN |
| Volumen de inyección | 30ml |
| Tiempo de ejecución | 40mins |

Ambas muestras se obtuvieron como películas delgadas claras, que cuando se trituraron con dietiléter proporcionaron sólidos blancos crema. Estos materiales se secaron durante toda la noche al vacío a 40°C.

Enantiómero que eluyó en primer lugar: 30 mg (99% de pureza enantiomérica) **Ejemplo 1.12a**

Enantiómero que eluyó en segundo lugar: 26 mg (99% de pureza enantiomérica) **Ejemplo 1.12b**

Ejemplo 1.12A

8-(1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2-il)-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona (enantiómero 1)

Condiciones de análisis:

| | |
|----------------------|---------------------------|
| Instrumento | HP1100 |
| Columna | Chiralpak IC 3µm 4,6x50mm |
| Eluyente | MeCN/MeOH/TEA 90/10/0,1 |
| Flujo | 1ml/min |
| Longitud de onda | 254nm |
| Conc. de la muestra | 1mg/ml en EtOH |
| Volumen de inyección | 10ul |
| Tiempo de ejecución | 5mins |

5

Enantiómero que eluyó en primer lugar: **Ejemplo 1.12a** tiempo de retención 2,92 min, 99,7% puro.

Ejemplo 1.12B

8-(1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2-il)-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona (enantiómero 2)

Condiciones de análisis:

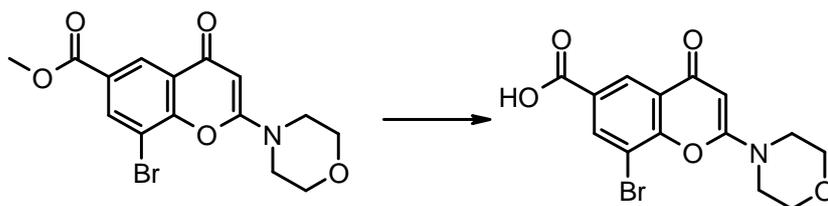
| | |
|----------------------|---------------------------|
| Instrumento | HP1100 |
| Columna | Chiralpak IC 3µm 4,6x50mm |
| Eluyente | MeCN/MeOH/TEA 90/10/0,1 |
| Flujo | 1ml/min |
| Longitud de onda | 254nm |
| Conc. de la muestra | 1mg/ml en EtOH |
| Volumen de inyección | 10ul |
| Tiempo de ejecución | 5mins |

10

Enantiómero que eluyó en segundo lugar: **Ejemplo 1.12b** tiempo de retención 3,56 min, 99,6% puro.

La 6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-8-(pirrolidin-2-il)-4H-cromen-4-ona utilizada como material de partida se elaboró como se describe a continuación:-

Etapa 1

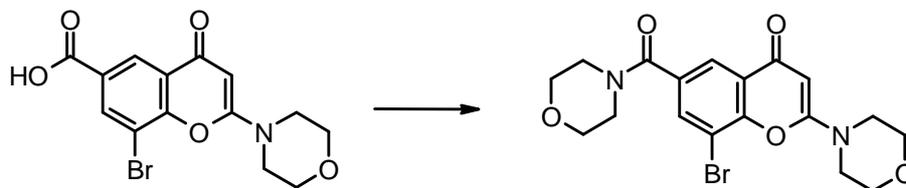


15

Se agregó NaOH 2N (40,7 mL, 81,48 mmol) a metil 8-bromo-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato (10 g, 27,2 mmol) en una mezcla de metanol (225 mL) y DCM (75 mL). La suspensión se agitó a temperatura

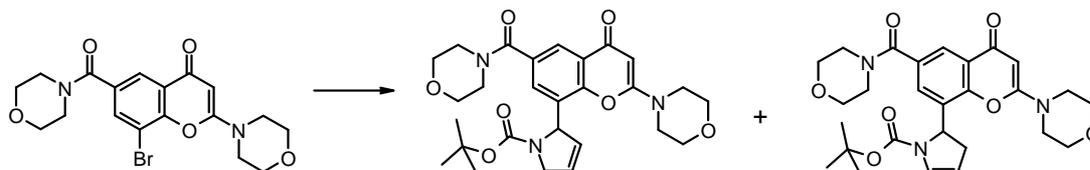
ambiente durante 16 h. Los disolventes se evaporaron, se agregó agua (150 mL) a la suspensión, la solución se enfrió hasta alcanzar 0°C y se agregó por goteo una solución de HCl 6N (15 mL, 89,6 mmol) a la mezcla de reacción hasta alcanzar pH ~ 3,4. El sólido formado se recogió mediante filtración, se lavó con agua (3 x 50 mL), luego tolueno (3 x 50 mL) y luego éter dietílico (3 x 50 mL), se secó a 55°C al vacío sobre P₂O₅ para proporcionar ácido 8-bromo-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (9,47 g, 98%) como un sólido beige. El producto bruto se utilizó sin purificación adicional. Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 354.

Etapa 2



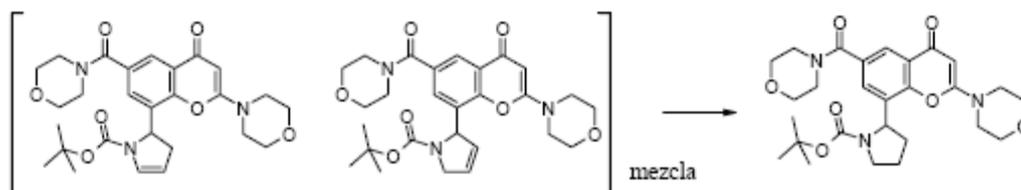
Se agregó anhídrido de ácido N-propilfosfónico, trímero cíclico (50% solución en EtAc) (8,57 ml, 14,68 mmol) a temperatura ambiente en una porción a una solución agitada de ácido 8-bromo-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (2 g, 5,65 mmol), DIPEA (4,9 mL, 28,2 mmol) y morfolina (0,543 mL, 6,2 mmol) en DCM (14 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se agregó agua (1 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 mins y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua; la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar 8-bromo-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona (1,90 g, 79%) como un sólido beige. Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 423.

Etapa 3



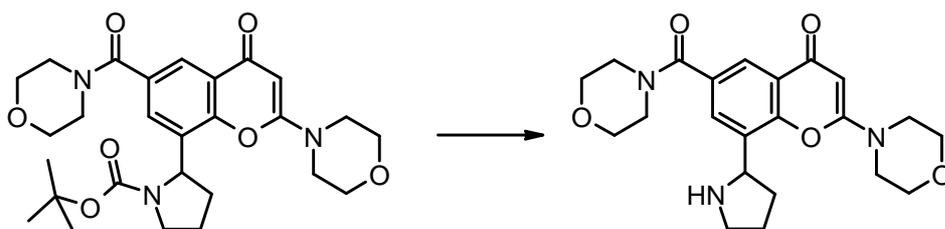
Se agregó diacetoxipaladio (0,095 g, 0,42 mmol) a una suspensión agitada de 8-bromo-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona (1,79 g, 4,23 mmol), terc-Butil 2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato (1,431 g, 8,46 mmol), trifetilfosfina (0,222 g, 0,85 mmol) y acetato de potasio (1,245 g, 12,69 mmol) disuelto en DMF (24,88 ml) bajo nitrógeno. La suspensión resultante se desgasificó bajo nitrógeno y se agitó a 100°C durante 16 h. La mezcla se evaporó, se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con 5 a 8% metanol en DCM. El disolvente se evaporó hasta secarse para proporcionar una mezcla de terc-Butil 2-(6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromen-8-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato y terc-Butil 2-(6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromen-8-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato (2,20 g, 102%) como un aceite naranja. Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 512.

Etapa 4



La mezcla anterior del compuesto terc-Butil 2-(6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromen-8-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato y terc-Butil 2-(6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromen-8-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato (1:1) (2,1 g, 2,05 mmol) y óxido de platino(IV) (0,093 g, 0,41 mmol) en etanol (30 ml) se hidrogenó bajo 1,2 atm a temperatura ambiente durante 4 h. La solución resultante se filtró y el filtrado se concentró hasta secarse para proporcionar el terc-Butil 2-(6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromen-8-il)pirrolidina-1-carboxilato bruto (1,60 g, 76%) como un sólido naranja. Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 514.

Etapa 5



Se agregó HCl 4M (9,74 mL, 39 mmol) a una solución agitada de terc-Butil 2-(6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromen-8-il)pirrolidina-1-carboxilato (2 g, 3,89 mmol) disuelto en DCM (15 mL) a t.a. y se agitó durante el fin de semana. Después de la concentración, se agregaron DCM (15 mL) y MeOH (15 mL) y luego una solución de 10% amoníaco metanólico (7 N) en DCM (10 mL). El producto bruto se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 10% metanol en DCM. El disolvente se evaporó hasta secarse para proporcionar un sólido y se secó al vacío para proporcionar 6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-8-(pirrolidin-2-il)-4H-cromen-4-ona (1,0 g, 62%) como un sólido beige. Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 414.

10 Ejemplo 2.00

8-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



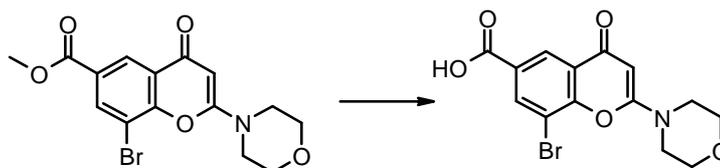
Se agregó diacetoxipaladio (3,9 mg, 0,02 mmol) a una mezcla agitada de N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(pirrolidin-2-il)-4H-cromeno-6-carboxamida (130 mg, 0,35 mmol), 1-bromo-3-fluorobenceno (0,049 ml, 0,44 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (20,25 mg, 0,03 mmol) y carbonato de cesio (171 mg, 0,52 mmol) disuelto en 1,4-dioxano (4 mL). La suspensión resultante se desgasificó con argón y se agitó a 100°C durante 16 h luego se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El producto bruto se disolvió en DMA (2 mL) y se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta secarse para proporcionar 8-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (67 mg, 41%) como un sólido.

Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 466.

Espectro de protones de NMR: (DMSO-d₆) 1,78-1,90 (m, 1H), 1,97-2,08 (m, 2H), 2,52-2,60 (m parcialmente oculto por DMSO-d₅, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 3,33-3,39 (m parcialmente oculto por H₂O, 1H), 3,50-3,57 (m, 2H), 3,57-3,64 (m, 2H), 3,71-3,79 (m, 5H), 5,23 (d, 1H), 5,61 (s, 1H), 6,22-6,29 (m, 2H), 6,37 (ddd, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,80 (d, 1H).

La N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(pirrolidin-2-il)-4H-cromeno-6-carboxamida utilizada como material de partida se elaboró como se describe a continuación:-

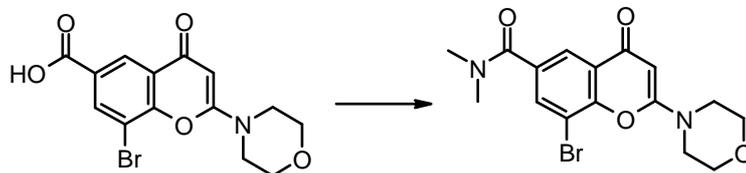
Etapa 1



Se agregó hidróxido de sodio (32,6 mL, 65,19 mmol) a una suspensión agitada de metil 8-bromo-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato (8 g, 21,73 mmol) disuelto en MeOH (42 mL) y THF (21 mL) a 0°C. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego se agregaron MeOH (60 mL), THF (10 mL) y agua (10 mL) para facilitar la agitación. Al completarse, la reacción se enfrió hasta alcanzar 0°C y se agregó HCl 2N a la suspensión hasta alcanzar pH 2. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con

agua, AcOEt, éter dietílico y se secó con P2O5 al vacío a 50°C para proporcionar ácido 8-bromo-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (7,0 g, 91%). Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 354.

Etapa 2



- 5 Se agregó TSTU (6,55 g, 21,74 mmol) a una solución agitada de ácido 8-bromo-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (7 g, 19,77 mmol) y DIPEA (3,79 mL, 21,74 mmol) disuelto en DCM (100 mL) bajo nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se agregaron más TSTU (6,55 g, 21,74 mmol) y DIPEA (3,79 mL, 21,74 mmol) y se continuó agitando durante 16 h más. La mezcla de reacción se aplacó con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con DCM
- 10 y un poco de MeOH. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con 3 a 5% MeOH en DCM. El disolvente se evaporó hasta secarse para proporcionar 8-bromo-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (7,70 g, 102%) como un sólido beige. Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 381.

- 15 También se sintetizó 8-bromo-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida a gran escala de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se agregó hidróxido de potasio (39,8 mL, 518,37 mmol) a una tasa constante durante 30 min a metil 8-bromo-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato (99,3g, 259,18 mmol) en agua (572 mL) a 22°C en un recipiente con camisa de 3 litros equipado con un agitador de varilla (recipiente 1). La mezcla resultante se agitó a 22°C durante 4 h. Se agregó agua (286 mL) en una porción y la mezcla se agitó a 22°C durante 2 h hasta que se completó la saponificación. La reacción se filtró para eliminar las partículas insolubles, se cargó agua (95 mL) en el recipiente como un lavado de filtro de tamiz y los filtrados combinados se transfirieron a un recipiente con camisa de 3 litros (recipiente 1). Se agregó una solución de dimetilamina clorhidrato (64,4g, 777,55 mmol) en agua (191 mL) al recipiente 1 y se continuó agitando.

- 25 En un recipiente con camisa de 2 litros separado (recipiente 2), se cargaron 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (208 g, 1,17 mol) y agua (978 mL) en el recipiente 2 y la temperatura se ajustó hasta alcanzar aproximadamente 8°C. Se cargó 4-metilmorfolina (214 mL, 1,94 mol) a una tasa para mantener los contenidos del recipiente de 2 a < 12°C y los contenidos se agitaron durante 2,5 h a 12°C.

- 30 Los contenidos del recipiente 2 se transfirieron a una tasa constante durante 3,5 h al recipiente 2 mediante un embudo de goteo y se agitó a 22°C durante 6 h. La mezcla de reacción luego se sometió al siguiente régimen cíclico de temperatura.

| Operación calor/frío para los contenidos del recipiente 2 | Duración de la operación (min) |
|---|--------------------------------|
| | |
| Calor hasta 75°C | 30 |
| Mantenido a 75°C | 60 |
| Frío hasta 60°C | 90 |
| Mantenido a 60°C | 30 |
| Calor hasta 75°C | 30 |
| Mantenido a 75°C | 60 |
| Frío hasta 60°C | 90 |
| Mantenido a 60°C | 30 |
| Calor hasta 75°C | 30 |
| Mantenido a 75°C | 60 |
| Frío hasta 20°C | 400 |

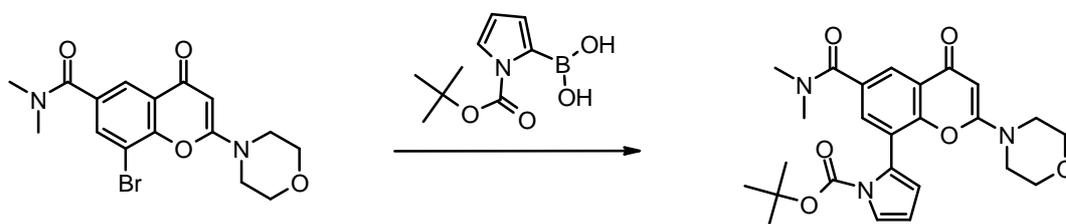
| Operación calor/frío para los contenidos del recipiente 2 | Duración de la operación (min) |
|---|--------------------------------|
| Mantenido a 20°C | 60 |

La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con agua (381 mL). El sólido se lavó con agua (381 mL) y se secó al vacío a 50°C para proporcionar 8-bromo-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-cromeno-6-carboxamida (78g, 78%) como un sólido beige.

5 Espectro de masas: m/z [M+H] 381.

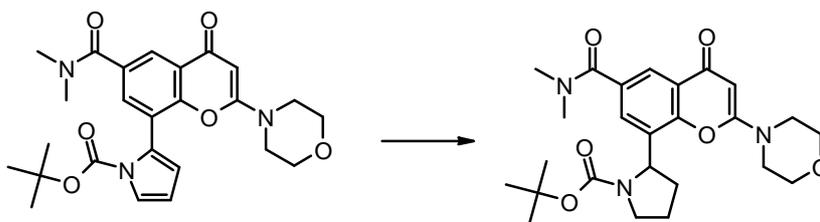
Espectro de protones de NMR: (400 MHz, DMSO, 30°C) 2,93 (3H, br. s), 2,99 (3H, br. s), 3,57 – 3,60 (4H, m), 3,74 – 3,76 (4H, m), 5,61 (1H, s), 7,87 (1H, d, J=1,9Hz), 7,99 (1H, d, J=1,9Hz);

Etapa 3



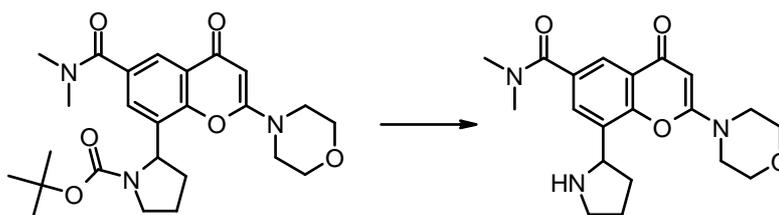
10 Se agregó cloruro Bis(trifenilfosfina) paladio (II) (0,116 g, 0,17 mmol) en una porción a una suspensión agitada de 8-bromo-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (3,15 g, 8,26 mmol), ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-1H-pirrol-2-ilborónico (2,1 g, 9,92 mmol) y carbonato de sodio (2,63 g, 24,79 mmol) en DME (50 mL) y agua (10 mL). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 8 h. Después de enfriarse, se agregó agua a la mezcla de reacción y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con 5% MeOH en DCM. Los disolventes se evaporaron hasta secarse para proporcionar terc-Butil 2-(6-(dimetilcarbamoyl)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromen-8-il)-1H-pirrol-1-carboxilato (2,40 g, 62%). Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 468.

Etapa 4



20 Una solución de terc-Butil 2-(6-(dimetilcarbamoyl)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromen-8-il)-1H-pirrol-1-carboxilato (0,6 g, 1,28 mmol) en MeOH (10 mL) se hidrogenó sobre 5% Rh/Al₂O₃ (cartucho CatCart de NanoThales, producto ID THS 02118) con el H-Cube (aparato de hidrogenación de flujo continuo HC-2.SS de THALES Nanotechnology Inc. Budapest H-1031; Zahony u,7.; Hungría) a 10 bares, 50°C y una tasa de flujo de 1 mL/min. durante 3,5 h con reciclamiento continuo. El cartucho se reemplazó mediante un cartucho de 10% Pd/c y se continuó con la hidrogenación durante 6 h a 60bares y 60°C. La mezcla se evaporó hasta secarse para proporcionar un sólido que se trituró en éter dietílico, se filtró y se secó al vacío a 50°C para proporcionar terc-Butil 2-(6-(dimetilcarbamoyl)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromen-8-il)pirrolidina-1-carboxilato puro (0,30 g, 50%) como un sólido blanco. El producto bruto se utilizó como tal para la siguiente etapa. Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 472.

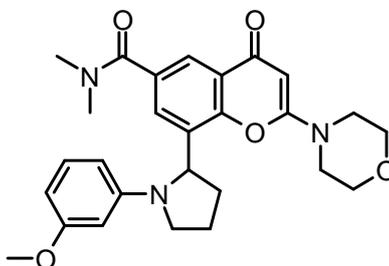
Etapa 5



Se agregó HCl (4,50 mL, 18 mmol, solución 4M) a una solución agitada de terc-Butil 2-(6-(dimetilcarbamoil)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-8-il)pirrolidina-1-carboxilato (850 mg, 1,80 mmol) disuelto en DCM (10 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 8 h. Después de la evaporación de los volátiles, se agregaron DCM (5mL) y MeOH (5 mL) y luego 10% amoníaco metanólico (7 N, 5 mL) en DCM. El sólido se filtró, se lavó con una mezcla 1:1 de DCM y MeOH. El disolvente se evaporó hasta secarse para proporcionar después de la trituración con dietil éter dietílico, N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(pirrolidin-2-il)-4H-cromeno-6-carboxamida (675 mg, 101%) como un sólido beige claro. Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 372.

Ejemplo 2.01

10 **8-(1-(3-metoxifenil)pirrolidin-2-il)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida**



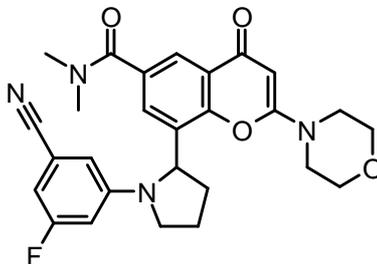
El compuesto del título se preparó utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2.00, con la excepción de que se utilizó 1-bromo-3-metoxibenceno (0,055 ml, 0,44 mmol) en lugar de 1-bromo-3-fluorobenceno para proporcionar 8-(1-(3-metoxifenil)pirrolidin-2-il)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (46 mg, 28%) como un sólido.

Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 478.

Espectro de protones de NMR: (DMSO-d₆) 1,78-1,90 (m, 1H), 1,94-2,07 (m, 2H), 2,46-2,55 (m parcialmente oculto por DMSO-d₅, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 3,33-3,39 (m parcialmente oculto por H₂O, 1H), 3,49-3,57 (m, 2H), 3,57-3,63 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,69-3,79 (m, 5H), 5,19 (d, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 6,02 (dd, 1H), 6,20 (dd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,79 (d, 1H)

Ejemplo 2.02

8-(1-(3-ciano-5-fluorofenil)pirrolidin-2-il)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



El compuesto del título se preparó utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2.00, con la excepción de que se utilizó 3-bromo-5-fluorobenzonitrilo (88 mg, 0,44 mmol) en lugar de 1-bromo-3-fluorobenceno para proporcionar 8-(1-(3-ciano-5-fluorofenil)pirrolidin-2-il)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (90 mg, 52%) como un sólido.

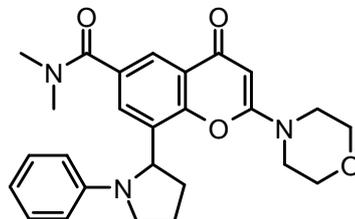
Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 491.

Espectro de protones de NMR: (DMSO-d₆) 1,74-1,88 (m, 1H), 1,99-2,10 (m, 2H), 2,45-2,56 (m parcialmente oculto por DMSO-d₅, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 3,35-3,43 (m parcialmente oculto por H₂O, 1H), 3,49-

3,58 (m, 2H), 3,58-3,66 (m, 2H), 3,71-3,77 (m, 4H), 3,77-3,85 (m, 1H), 5,31 (d, 1H), 5,62 (s, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,80 (d, 1H)

Ejemplo 2.03

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



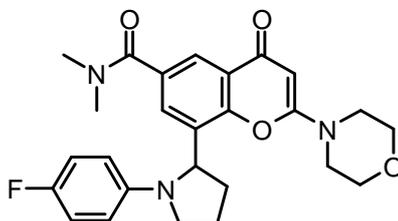
5 El compuesto del título se preparó utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2.00, con la excepción de que se utilizó bromobenceno (0,046 ml, 0,44 mmol) en lugar de 1-bromo-3-fluorobenceno para proporcionar N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-8-(1-fenilpirrolidin-2-il)-4H-cromeno-6-carboxamida (59 mg, 38%) como un sólido.

10 Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 448.

Espectro de protones de NMR: (DMSO-d₆) 1,80-1,93 (m, 1H), 1,95-2,10 (m, 2H), 2,45-2,56 (m parcialmente oculto por DMSO-d₅, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,33-3,40 (m parcialmente oculto por H₂O, 1H), 3,50-3,57 (m, 2H), 3,57-3,65 (m, 2H), 3,70-3,81 (m, 5H), 5,20 (d, 1H), 5,61 (s, 1H), 6,44 (d, 2H), 6,58 (t, 1H), 7,10 (dd, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,79 (d, 1H)

15 Ejemplo 2.04

8-(1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2-il)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



20 El compuesto del título se preparó utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2.00, con la excepción de que se utilizó 1-bromo-4-fluorobenceno (0,048 ml, 0,44 mmol) en lugar de 1-bromo-3-fluorobenceno para proporcionar 8-(1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2-il)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (31 mg, 19%) como un sólido.

Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 466.

25 Espectro de protones de NMR: (DMSO-d₆) 1,79-1,91 (m, 1H), 1,93-2,07 (m, 2H), 2,45-2,56 (m parcialmente oculto por DMSO-d₅, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 3,32-3,42 (m parcialmente oculto por H₂O, 1H), 3,49-3,57 (m, 2H), 3,57-3,64 (m, 2H), 3,70-3,80 (m, 5H), 5,16 (d, 1H), 5,61 (s, 1H), 6,42 (dd, 2H), 6,94 (dd, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,79 (d, 1H)

La 8-(1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2-il)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida racémica (200 mg, Ejemplo 2.04) se separó mediante HPLC quiral para proporcionar los Ejemplos 2.04a y 2.04b:

| | |
|---------------------|-----------------------------------|
| Instrumento | Gilson Prep (cabezales de 200 ml) |
| Columna | Chiralpak IC 50mm 20µm Merck |
| Eluyente | MeCN/MeOH 80/20 |
| Flujo | 100ml/min |
| Longitud de onda | 254nm |
| Conc. de la muestra | 140mg/25ml MeCN |

| | |
|----------------------|-----------------------------------|
| Instrumento | Gilson Prep (cabezales de 200 ml) |
| Volumen de inyección | 25ml |
| Tiempo de ejecución | 25mins |

Ambas muestras se obtuvieron como películas delgadas claras, que cuando se trituraron con dietiléter proporcionaron sólidos. Estos materiales se secaron durante toda la noche al vacío a 40°C.

Enantiómero que eluyó en primer lugar: 63 mg (99,7% de pureza enantiomérica) Ejemplo 2.04a

5 Enantiómero que eluyó en segundo lugar: 58 mg (99,0% de pureza enantiomérica) Ejemplo 2.04b

Ejemplo 2.04A

8-[(2S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2-il]-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida

Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 466.

10 Espectro de protones de NMR (CDCl₃): 1,95-2,12 (m, 3 H), 2,40-2,52 (m, 1 H), 2,78 (s, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 3,30-3,43 (m, 1 H), 3,46-3,60 (m, 4 H), 3,71-3,80 (m, 1 H), 3,81-3,93 (m, 4 H), 5,04 (d, 1 H), 5,57 (s, 1 H), 6,36 (dd, 2 H), 6,86 (dd, 2 H), 7,40 (d, 1 H), 8,11 (d, 1 H).

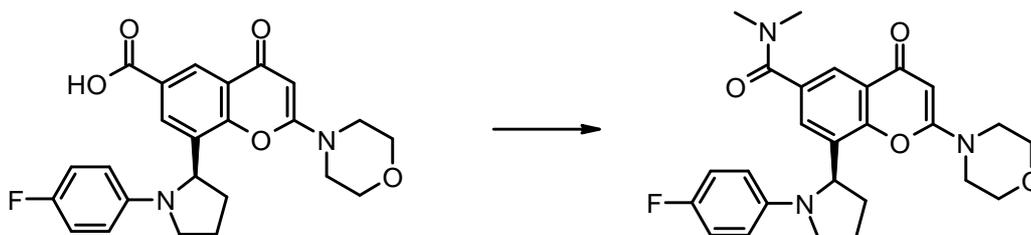
Ejemplo 2.04B

8-[(2R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2-il]-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida

Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 466.

15 Espectro de protones de NMR (CDCl₃): 1,95-2,12 (m, 3 H), 2,40-2,52 (m, 1 H), 2,78 (s, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 3,30-3,43 (m, 1 H), 3,46-3,60 (m, 4 H), 3,71-3,80 (m, 1 H), 3,81-3,93 (m, 4 H), 5,04 (d, 1 H), 5,57 (s, 1 H), 6,36 (dd, 2 H), 6,86 (dd, 2 H), 7,40 (d, 1 H), 8,11 (d, 1 H).

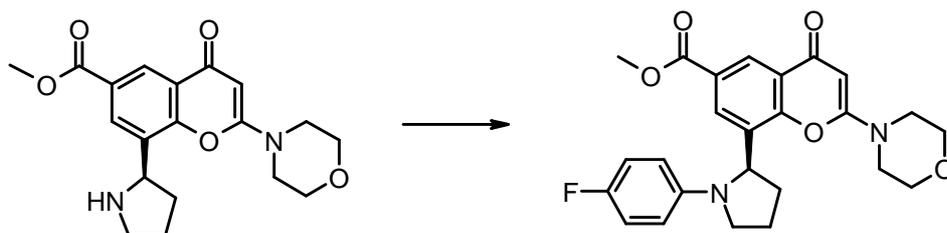
20 La estereoquímica absoluta de cada uno de los Ejemplos 2.04a y 2.04b se determinó mediante síntesis enantioselectiva de la siguiente manera. El Ejemplo 2.04b se preparó utilizando un material de partida quiral de química absoluta conocida (es decir, metil 2-morfolino-4-oxo-8-[(2R)-pirrolidin-2-il]cromeno-6-carboxilato, cuya preparación es como se describe en el Ejemplo 1.03b). Mediante analogía con el Ejemplo 2.04a se asignó la configuración (S). Los detalles para la síntesis enantioselectiva del Ejemplo 2.04b son como se describe a continuación:



25 Se hizo reaccionar ácido 8-[(2R)-(1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2-il)]-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (56 mg, 0,13 mmol, ver Ejemplo 1.03b para conocer la preparación) con dimetilamina clorhidrato (52 mg, 0,64 mmol) utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1.04 para proporcionar 8-(1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2-il)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (9 mg, 15%). Los datos de análisis son como se describió previamente.

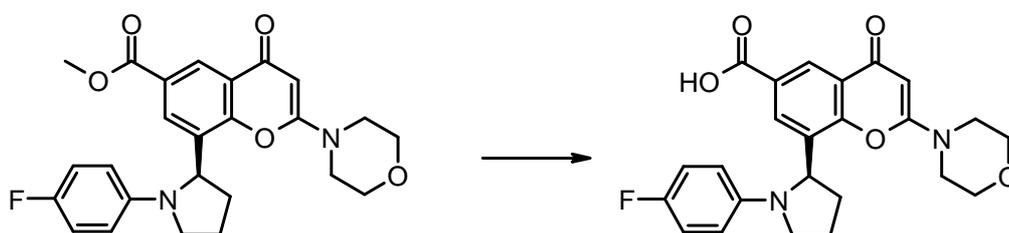
30 El ácido 8-[(2R)-(1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2-il)]-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico utilizado como material de partida se elaboró utilizando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 1.05, utilizando 1-bromo-4-fluorobenceno en lugar de 1-bromo-3-fluorobenceno.

Etapa 1



5 Se hizo reaccionar metil 2-morfolino-4-oxo-8-[(2R)-pirrolidin-2-il]cromeno-6-carboxilato (130 mg, 0,36 mmol) con 1-bromo-4-fluorobenceno (0,239 ml, 2,18 mmol) para proporcionar metil 8-[(2R)-(1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2-il)]-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato (enantiómero 2, 24 mg, 15%) como un sólido beige. Espectro de Masas: m/z $[M+H]^+$ = 453.

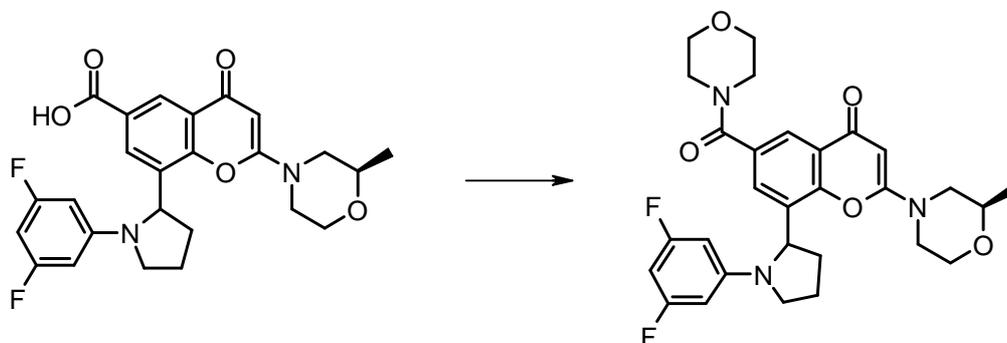
Etapa 2



10 Se hizo reaccionar metil 8-[(2R)-(1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2-il)]-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato (119 mg, 0,26 mmol de 2 lotes diferentes) con hidróxido de sodio para proporcionar ácido 8-(1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2-il)-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (enantiómero 2, 95 mg, 82%) como un sólido amarillo. Espectro de Masas: m/z $[M+H]^+$ = 439.

Ejemplo 3.00

8-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)-2-((R)-2-metilmorfolino)-6-(morfolina-4-carbonil)-4H-cromen-4-ona



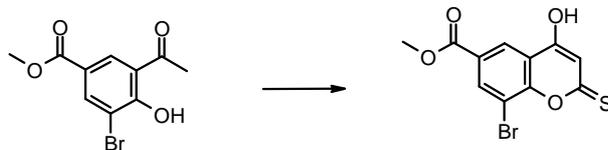
15 Se agregó TBTU (154 mg, 0,48 mmol) a una solución agitada de ácido 8-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (90 mg, 0,19 mmol), DIPEA (0,083 mL, 0,48 mmol) disuelto en DMA (2 mL) bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó morfolina (0,050 mL, 0,57 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta secarse para proporcionar 8-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)-2-((R)-2-metilmorfolino)-6-(morfolina-4-carbonil)-4H-cromen-4-ona (68 mg, 66%) como un sólido amarillo.

Espectro de Masas: m/z $[M+H]^+$ = 540.

25 Espectro de protones de NMR: (DMSO- d_6) 1,17 (d, 3H), 1,75-1,88 (m, 1H), 1,99-2,08 (m, 2H), 2,45-2,57 (m, parcialmente oculto por DMSO d_6 , 1H), 2,77-2,86 (m, 1H), 3,06 (bs, 2H), 3,09-3,19 (m, 1H), 3,23 (bs, 2H), 3,33-3,41 (m parcialmente oculto por H $_2$ O, 1H), 3,44 (bs, 2H), 3,55 (bs, 2H), 3,58-3,71 (m, 2H), 3,73-3,80 (m, 1H), 3,85-4,06 (m, 3H), 5,26 (d, 1H), 5,64 (s, 1H), 6,13 (d, 2H), 6,34 (t, 1H), 7,06 (d, 0,5H), 7,07 (d, 0,5H), 7,82 (d, 1H)

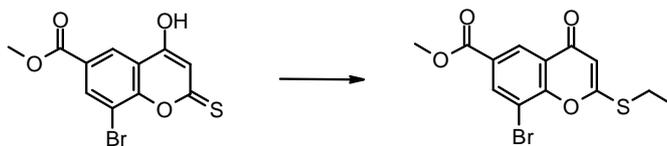
El ácido 8-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico utilizado como material de partida se elaboró como se describe a continuación:-

Etapa 1



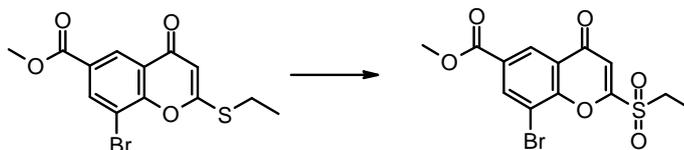
A una suspensión de metil 3-acetil-5-bromo-4-hidroxibenzoato (70 g, 243,52 mmol) en THF (700 mL) a -50°C bajo nitrógeno (recipiente equipado con una trampa de blanqueador) se agregó bis(trimetilsilil) amida de litio (828 ml, 828 mmol). La solución oscura se dejó entibiar hasta alcanzar -5°C y se agitó durante 2 h. Se agregó en una porción disulfuro de carbono (22 mL, 365 mmol) a la solución a -20°C y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó agua (700 mL) las capas de THF se lavaron con agua (2x 350 mL). Las fases acuosas se combinaron y se enfriaron hasta alcanzar 0°C y se aplacaron con H_2SO_4 (108 ml, 1948 mmol) en un matraz equipado con una trampa de blanqueador para neutralizar el H_2S formado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se agregó DCM (700 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La fase acuosa se extrajo con DCM (2x). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron para proporcionar un sólido naranja. Este sólido se trituroó en éter dietílico, se filtró y se secó para proporcionar metil 8-bromo-4-hidroxi-2-tioxo-2H-cromeno-6-carboxilato (48,7 g, 63%) como un sólido naranja amarillento. Espectro de Masas: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 317$.

Etapa 2



Se agregó yodoetano (37,1 mL, 463,51 mmol) en una porción a una suspensión agitada de metil 8-bromo-4-hidroxi-2-tioxo-2H-cromeno-6-carboxilato (48,69 g, 154,5 mmol) y carbonato de potasio (21,35 g, 154,50 mmol) en acetona (490 mL). La suspensión resultante se agitó a reflujo durante 1 h bajo nitrógeno en un matraz equipado con una trampa de blanqueador. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se diluyó con DCM (980 mL)/agua (490 mL). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (490 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. El residuo se trituroó con éter de petróleo, se filtró y se secó al vacío para proporcionar metil 8-bromo-2-(etiltio)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato (52,9 g, 100%) como un sólido marrón claro. Espectro de Masas: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 345$.

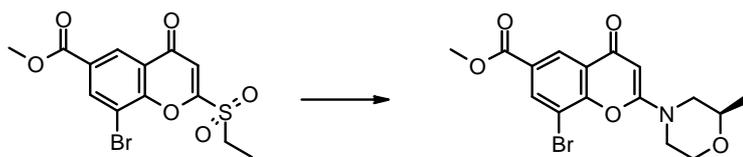
Etapa 3



Se agregó ácido 3-clorobenzoperoxoico (76 g, 264,90 mmol) en porciones a una solución agitada de metil 8-bromo-2-(etiltio)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato (47,35 g, 132,45 mmol) en DCM (420 mL) enfriado con un baño de hielo. La mezcla resultante luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo nitrógeno. La suspensión se enfrió hasta alcanzar -15°C y se filtró, el sólido se lavó con DCM frío, el filtrado luego se lavó con una solución de pentahidrato de sulfato de sodio (16,44 g, 66,23 mmol) en agua (290 mL), luego con solución saturada de NaHCO_3 (2x300 mL). La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó para proporcionar un polvo rojo que se trituroó con éter dietílico para proporcionar un sólido que se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar metil 8-bromo-2-(etilsulfonyl)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato (44,6 g, 90%) como un material blancuzco.

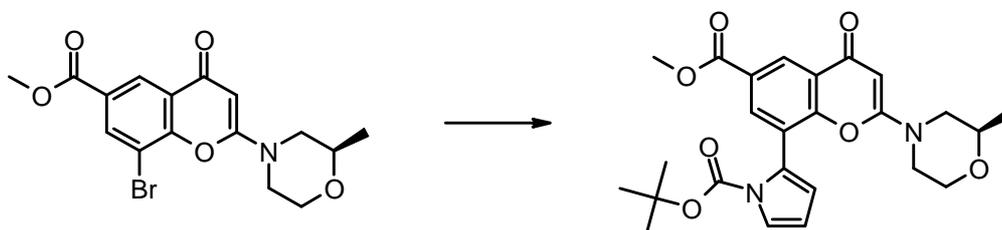
Espectro de Masas: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 375$.

Etapa 4



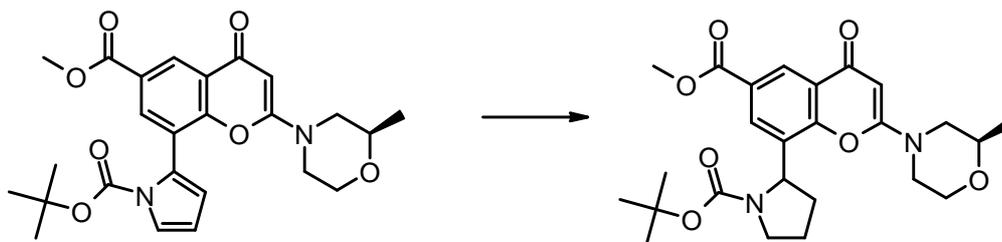
5 Se agregó por goteo DIPEA (51,7 mL, 296,91 mmol) a una solución agitada de metil 8-bromo-2-(etilsulfonil)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato (44,56 g, 118,77 mmol) y (R)-2-metilmorfolina clorhidrato (22,88 g, 166,27 mmol) en DCM (430 mL) a 5°C bajo nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se aplacó lentamente con HCl 1M (119 mL, 118,77 mmol) (pH 7). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto bruto se trituró en EtAc durante 1 h, el sólido se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar metil 8-bromo-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato (32,6 g, 67%) como un sólido blanco. Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 384.

10 Etapa 5



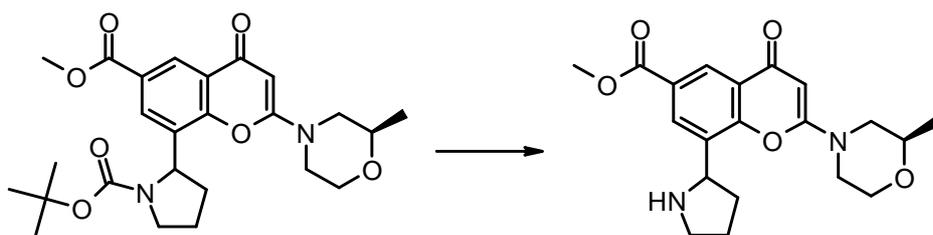
15 Se agregó en una porción cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio(II) (0,448 g, 0,63 mmol) a una suspensión agitada de (R)-metil 8-bromo-2-(2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato (10,06 g, 25mmol), ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-1H-pirrol-2-ilborónico (6,46 g, 30,00 mmol) y carbonato de sodio (7,95 g, 75,00 mmol) en DME (140 mL) y agua (28 mL). La mezcla se desgasificó con argón durante 15 mins y luego se calentó a 80°C durante 6 h. El disolvente se evaporó, se agregó agua al residuo y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para proporcionar (R)-terc-Butil 2-(6-(metoxicarbonil)-2-(2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromen-8-il)-1H-pirrol-1-carboxilato bruto que contenía ~ 20% de material de partida (13,98 g). Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 469.

20 Etapa 6



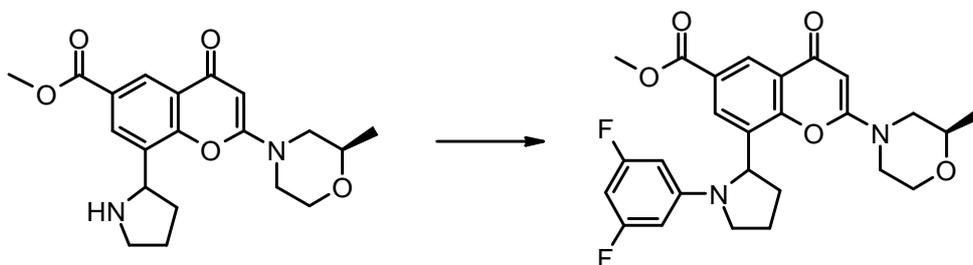
25 Se agitaron (R)-terc-butil 2-(6-(metoxicarbonil)-2-(2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromen-8-il)-1H-pirrol-1-carboxilato (2 g, 4,27 mmol) y 5% Rodio sobre alúmina (50% húmedo) (0,4 g, 0,09 mmol) en MeOH (50 mL) bajo una atmósfera de hidrógeno a 5 bar y 65°C durante 2 h. Se agregó más catalizador y se continuó agitando durante toda la noche. Luego se agregaron 2g de 5%Rh/C y la misma cantidad después de 1 h y luego después de otras 2 h. El catalizador se filtró a través de celite y se lavó con MeOH/DCM y el disolvente se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con 10 a 15% MeOH en EtAc. El disolvente se evaporó hasta secarse para proporcionar terc-Butil 2-(6-(metoxicarbonil)-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromen-8-il)pirrolidina-1-carboxilato (1,18 g, 59%) como un sólido blanco. Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 473.

30 Etapa 7



Se agregó HCl 4N (6,24 mL, 24,97 mmol) a una solución agitada de terc-Butil 2-(6-(metoxicarbonil)-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromen-8-il)pirrolidina-1-carboxilato (1,18 g, 2,50 mmol) en DCM (10 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Los disolventes se evaporaron y se agregaron DCM (5 mL) y MeOH (5 mL) y luego 10% amoníaco metanólico (7 N) en diclorometano (5 mL). El sólido se filtró y se lavó con una mezcla 1:1 de DCM y MeOH. El disolvente se evaporó hasta secarse y el producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 10% MeOH en DCM. El disolvente se evaporó hasta secarse, se trituró con éter dietílico para proporcionar un sólido que se recogió mediante filtración y se secó al vacío para proporcionar metil 2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-8-(pirrolidin-2-il)-4H-cromeno-6-carboxilato (0,760 g, 82%) como un sólido blanco. Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 373.

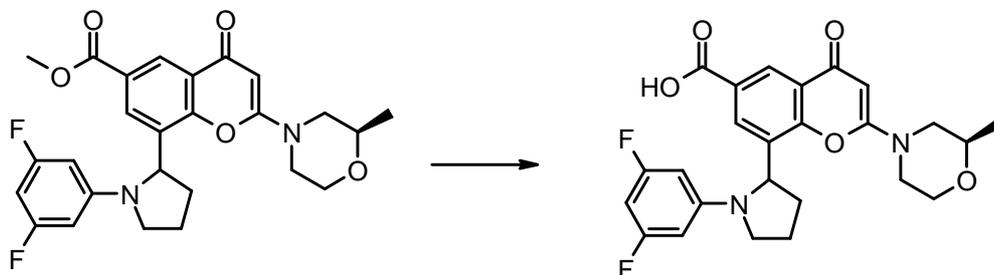
Etapa 8



Se agregó diacetoxipaladio (4,58 mg, 0,02 mmol) a una mezcla agitada de metil 2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-8-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)-4H-cromeno-6-carboxilato (190 mg, 0,51 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (25,09 mg, 0,04 mmol), 1-bromo-3,5-difluorobenceno (73,4 µl, 0,64 mmol) y carbonato de cesio (249 mg, 0,77 mmol) suspendido en 1,4-dioxano (5 mL). La suspensión resultante se desgasificó con argón y luego se agitó a 100°C durante 20 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta alcanzar temperatura ambiente, los materiales insolubles se eliminaron mediante filtración y el filtrado se concentró. El producto bruto se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 6% MeOH en EtAc. El disolvente se evaporó hasta secarse para proporcionar metil 8-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato (150 mg, 61%) como una espuma beige.

Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 485.

Etapa 9

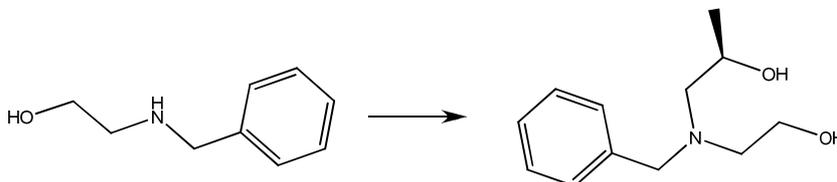


Se agregó hidróxido de sodio (2N en agua) (0,351 mL, 0,70 mmol) a una suspensión agitada de metil 8-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato (136 mg, 0,28 mmol) en MeOH (2 mL)/agua (2 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h luego a 50°C para completar la reacción. La reacción se acidificó hasta alcanzar pH 2-3 con HCl 2N (0,379 mL, 0,76 mmol) a 5°C. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y éter dietílico y se secó hasta obtener un peso constante para proporcionar ácido 8-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il)-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (95 mg, 72%) que se utilizó sin purificación adicional.

Espectro de Masas: m/z $[M+H]^+ = 471$.

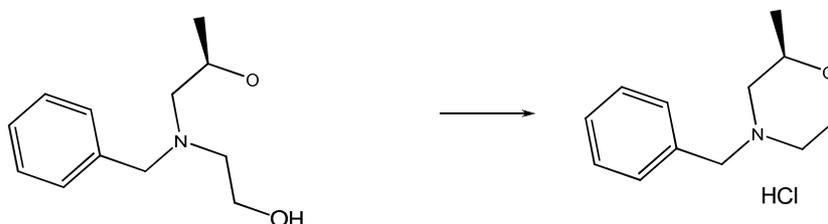
El (R)-2-metilmorfolina clorhidrato utilizado como material de partida en la etapa 4 anterior se elaboró como se describe a continuación:-

Etapa 1



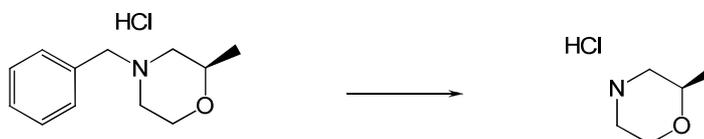
5 Se mezclaron juntos 2-(benzilamino)etanol (207 ml, 1454,97 mmol) y (R)-2-metiloxirano (153 ml, 2182,46 mmol) y se bombearon a una tasa de flujo de 1 mL/min a través de un circuito de 10 mL calentado a 150°C en un sistema de química de flujo. El regulador de contrapresión se ajustó para alcanzar una presión dentro del circuito de 250 psi. El exceso de óxido de propileno se eliminó al vacío para proporcionar (R)-1-(benzil(2-hidroxi)etil)amino)propan-2-ol (300 g, 99%) como un líquido incoloro. Espectro de Masas: m/z $[M+H]^+ = 210$.

Etapa 2



15 A una solución agitada de (R)-1-(benzil(2-hidroxi)etil)amino)propan-2-ol (110 g, 525,60 mmol) en dioxano (500 mL) bajo nitrógeno, se agregaron sucesivamente polvo de hidróxido de potasio (88 g, 1576,80 mmol) y tris(2-(2-metoxietoxi)etil)amina (1,681 mL, 5,26 mmol). La mezcla se enfrió hasta alcanzar 0°C y se agregó por goteo una solución de cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (105 g, 551,88 mmol) en dioxano (500 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 45 min luego a temperatura ambiente durante 4 h adicionales. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en DCM y se purificó sobre sílice, eluyendo con 25% de EtAc en DCM. Los disolventes se evaporaron para proporcionar un aceite que se diluyó con EtAc (250 mL). Luego se agregó por goteo una solución de HCl 4N en dioxano (0,066 L, 262,8 mmol) bajo agitación. Después de 30 min, el sólido formado se recogió mediante filtración, se lavó con éter dietílico y se secó para proporcionar (R)-4-bencil-2-metilmorfolina clorhidrato (40 g, 33%) como un sólido blanco. Espectro de protones de NMR: (DMSO-d6): 1,09 (d, 3H), 2,67-2,77 (m, 1H), 2,93-3,04 (m, 1H), 3,14-3,23 (m, 2H), 3,83-4,00 (m, 3H), 4,29-4,34 (m, 2H), 7,43-7,49 (m, 3H), 7,60-7,68 (m, 2H), 11,62 (bs, 1H).

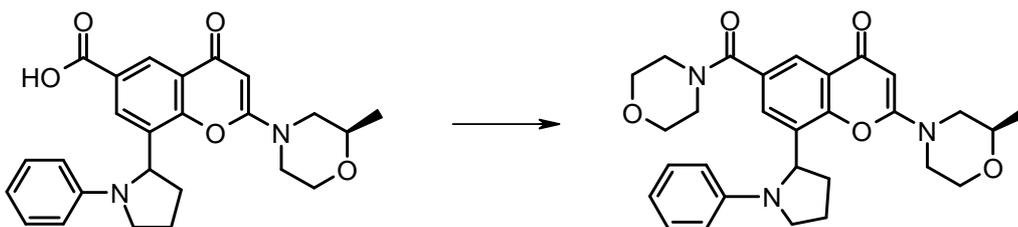
25 Etapa 3



30 Una solución de (R)-4-bencil-2-metilmorfolina clorhidrato (40 g, 175,65 mmol) en etanol (1 L) se hidrogenó en presencia de paladio 10%/C (3 g, 28,19 mmol) a temperatura ambiente durante toda la noche bajo 1 atm de hidrógeno. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró hasta secarse para proporcionar (R)-2-metilmorfolina clorhidrato (23 g, 95%) como un sólido blanco. Espectro de protones de NMR: (DMSO-d6): 1,10 (d, 3H), 2,62 (dd, 1H), 2,85-2,95 (m, 1H), 3,08-3,20 (m, 2H), 3,70-3,77 (m, 1H), 3,78-3,83 (m, 1H), 3,90 (dd, 1H), 9,49 (bs, 2H).

Ejemplo 3.01

2-((R)-2-metilmorfolino)-6-(morfolina-4-carbonil)-8-(1-fenilpirrolidin-2-il)-4H-cromen-4-ona



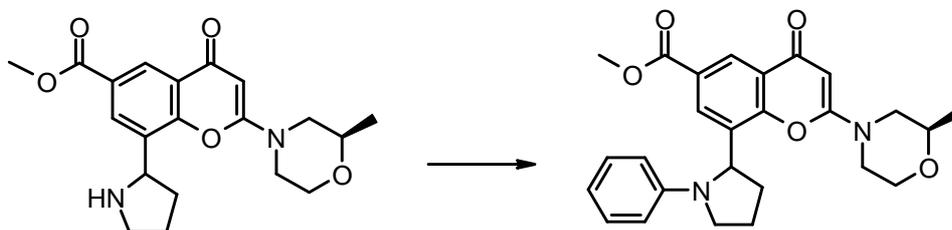
- 5 Se agregó TBTU (148 mg, 0,46 mmol) a una solución agitada de ácido 2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-8-(1-fenilpirrolidin-2-il)-4H-cromeno-6-carboxílico (80 mg, 0,18 mmol), DIPEA (0,080 mL, 0,46 mmol) disuelto en DMA (2 mL) bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó morfolina (0,048 mL, 0,55 mmol) a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta secarse para proporcionar 2-((R)-2-metilmorfolino)-6-(morfolina-4-carbonil)-8-(1-fenilpirrolidin-2-il)-4H-cromeno-4-ona (60 mg, 65%) como un sólido gomoso.

Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 504.

- 10 Espectro de protones de NMR: (DMSO-d₆) 1,17 (d, 3H), 1,79-1,93 (m, 1H), 1,98-2,09 (m, 2H), 2,47-2,57 (m, parcialmente oculto por DMSO-d₆, 1H), 2,77-2,86 (m, 1H), 3,02 (bs, 2H), 3,09-3,18 (m, 1H), 3,19 (bs, 2H), 3,34-3,40 (m parcialmente oculto por H₂O, 1H), 3,42 (bs, 2H), 3,55 (bs, 2H), 3,58-3,71 (m, 2H), 3,72-3,81 (m, 1H), 3,85-4,07 (m, 3H), 5,22 (d, 1H), 5,64 (s, 1H), 6,44 (d, 2H), 6,53 (t, 1H), 7,10 (t, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,81 (d, 1H)

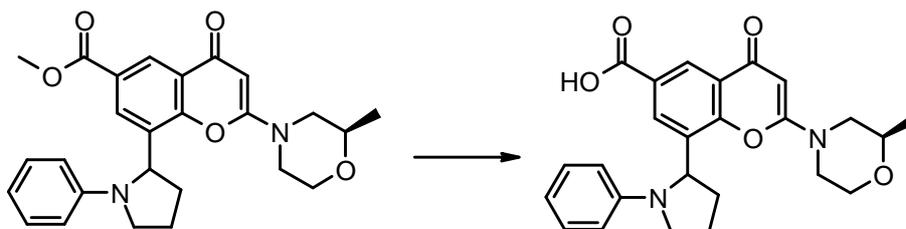
- 15 El ácido 2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-8-(1-fenilpirrolidin-2-il)-4H-cromeno-6-carboxílico utilizado como material de partida se elaboró como se describe a continuación:-

Etapa 1



- 20 Se agregó diacetoxipaladio (4,58 mg, 0,02 mmol) a una mezcla agitada de metil 2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-8-(pirrolidin-2-il)-4H-cromeno-6-carboxilato (190 mg, 0,51 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (25,09 mg, 0,04 mmol), bromobenceno (67 µl, 0,64 mmol) y carbonato de cesio (249 mg, 0,77 mmol) suspendido en 1,4-dioxano (5 mL). La suspensión resultante se desgasificó con argón y se agitó a 100°C durante 20 h. Tras enfriarse hasta alcanzar temperatura ambiente, los materiales insolubles se eliminaron mediante filtración y el filtrado se concentró. El producto bruto se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 6% MeOH en EtAc. El disolvente se evaporó hasta secarse para proporcionar metil 2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-8-(1-fenilpirrolidin-2-il)-4H-cromeno-6-carboxilato (112 mg, 49%) como una espuma beige. Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 449.

Etapa 2

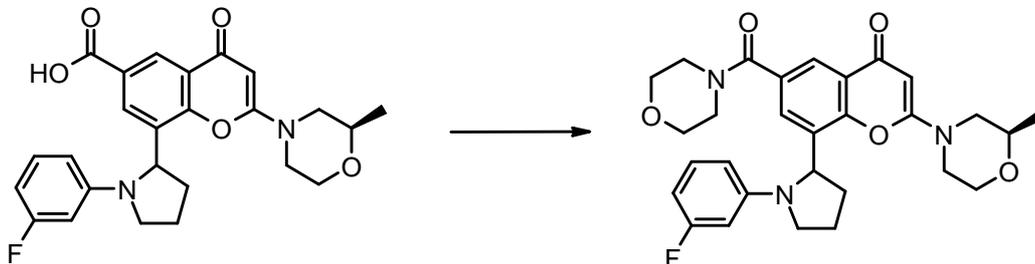


- 30 Se agregó hidróxido de sodio (2N en agua) (0,293 mL, 0,59 mmol) a una suspensión agitada de metil 2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-8-(1-fenilpirrolidin-2-il)-4H-cromeno-6-carboxilato (105 mg, 0,23 mmol) en MeOH (2 mL)/agua (2 mL) como se describe en el Ejemplo 3.00 para proporcionar ácido 2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-8-(1-fenilpirrolidin-2-il)-4H-cromeno-6-carboxílico (87 mg, 86%) que se utilizó sin purificación adicional.

Espectro de Masas: m/z $[M+H]^+$ = 435.

Ejemplo 3.02

8-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)-2-((R)-2-metilmorfolino)-6-(morfolina-4-carbonil)-4H-cromen-4-ona



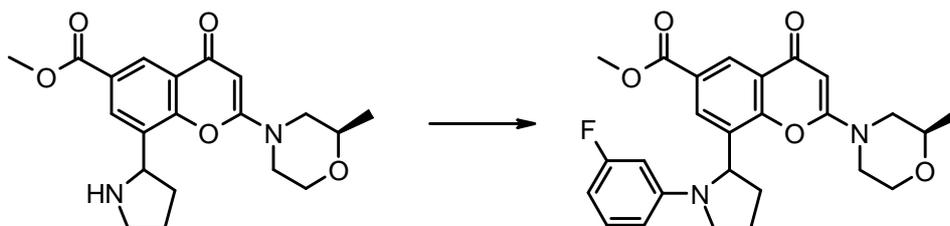
- 5 Se agregó TBTU (138 mg, 0,43 mmol) a una solución agitada de ácido 8-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (97 mg, 0,21 mmol), DIPEA (0,075 mL, 0,43 mmol) disuelto en DMF (1,5 mL) bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se agregó morfolina (0,028 mL, 0,32 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones se evaporaron hasta secarse, el residuo se disolvió en DCM, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó hasta secarse para proporcionar 8-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)-2-((R)-2-metilmorfolino)-6-(morfolina-4-carbonil)-4H-cromen-4-ona (63 mg, 56%) como una espuma amarilla.

Espectro de Masas: m/z $[M+H]^+$ = 533.

- 15 Espectro de protones de NMR: (DMSO- d_6) 1,17 (d, 3H), 1,77-1,90 (m, 1H), 1,98-2,10 (m, 2H), 2,47-2,57 (m, parcialmente oculto por DMSO d_6 , 1H), 2,78-2,86 (m, 1H), 3,04 (bs, 2H), 3,09-3,18 (m, 1H), 3,22 (bs, 2H), 3,34-3,41 (m parcialmente oculto por H $_2$ O, 1H), 3,42 (bs, 2H), 3,54 (bs, 2H), 3,58-3,70 (m, 2H), 3,73-3,80 (m, 1H), 3,85-4,06 (m, 3H), 5,25 (d, 1H), 5,63 (s, 0,5H), 3,64 (s, 0,5H), 6,19-6,29 (m, 2H), 6,38 (ddd, 1H), 7,05-7,13 (m, 2H), 7,81 (d, 1H).

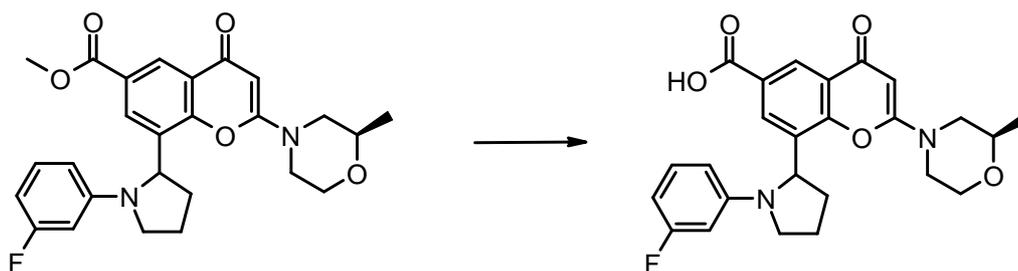
- 20 El ácido 8-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico utilizado como material de partida se elaboró como se describe a continuación:-

Etapas 1



- 25 Se agregó diacetoxipaladio (8,44 mg, 0,04 mmol) a una mezcla agitada de metil 2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-8-(pirrolidin-2-il)-4H-cromeno-6-carboxilato (0,35 g, 0,94 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (0,046 g, 0,08 mmol), 1-bromo-3-fluorobenceno (0,131 mL, 1,17 mmol) y carbonato de cesio (0,459 g, 1,41 mmol) suspendido en 1,4-dioxano (9 mL). La suspensión resultante se desgasificó con argón y luego se agitó a 100°C durante 20 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta alcanzar temperatura ambiente, los materiales insolubles se eliminaron mediante filtración y el filtrado se concentró. El producto bruto se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 10% MeOH en EtAc. Los disolventes se evaporaron hasta secarse para proporcionar metil 8-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato (0,279 g, 64%) como una espuma beige. Espectro de Masas: m/z $[M+H]^+$ = 467.

Etapas 2

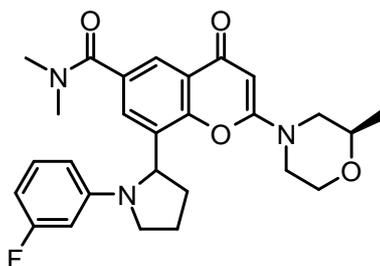


5 Se agregó una solución acuosa de NaOH 2N (0,804 ml, 1,61 mmol) a metil 8-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxilato (0,25 g, 0,54 mmol) suspendido en MeOH (4 mL). La solución se agitó a 40°C durante toda la noche luego se enfrió hasta alcanzar 0°C y se agregó por goteo una solución acuosa de HCl 2N (0,670 ml, 1,34 mmol) a la mezcla de reacción hasta alcanzar pH ~ 3. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío a 50°C en presencia de P₂O₅ hasta obtener un peso constante para proporcionar ácido 8-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (201 mg, 83%) como un sólido beige.

Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 453.

10 Ejemplo 3.03

8-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)-N,N-dimetil-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida



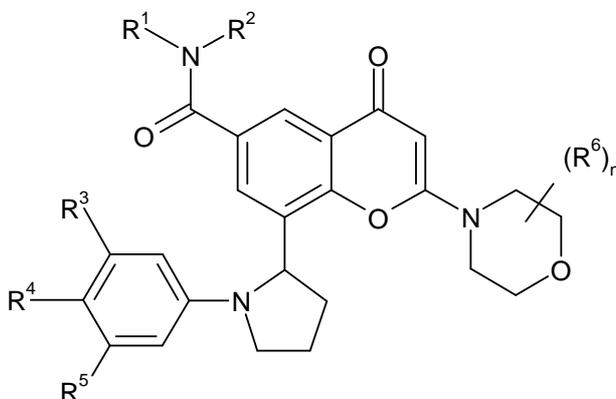
15 Se hizo reaccionar ácido 8-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxílico (102 mg, 0,23 mmol) con dimetilamina (2N en THF) (0,169 ml, 0,34 mmol) como se describe en el Ejemplo 3.02 para proporcionar 8-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)-N,N-dimetil-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (51 mg, 47%) como una espuma amarilla clara.

Espectro de Masas: m/z [M+H]⁺ = 480.

20 Espectro de protones de NMR: (DMSO-d₆) 1,17 (d, 3H), 1,77-1,90 (m, 1H), 1,98-2,08 (m, 2H), 2,45-2,58 (m, parcialmente oculto por DMSOd₆, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,78-2,86 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 3,09-3,18 (m, 1H), 3,33-3,39 (m parcialmente oculto por H₂O, 1H), 3,58-3,70 (m, 2H), 3,72-7,79 (m, 1H), 3,85-4,07 (m, 3H), 6,24 (d, 1H), 5,63 (s, 0,5H), 5,64 (s, 0,5H), 6,21-6,29 (m, 2H), 6,33-6,40 (m, 1H), 7,04 (ddd, 1H), 7,13 (d, 0,5H), 7,14 (d, 0,5H), 7,80 (d, 1H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula I:



I

en donde:

5 R^1 es alquilo(C1-4) opcionalmente sustituido por hidroxilo;

R^2 es H o alquilo(C1-4); o

R^1 y R^2 juntos forman un sistema de anillo heterociclilo de 3 a 8 miembros que contiene nitrógeno que opcionalmente contiene 1 o 2 heteroátomos adicionales que se seleccionan de oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde un átomo de azufre del anillo opcionalmente se oxida para formar el o los S-óxidos, estando dicho anillo opcionalmente sustituido por hidroxilo;

R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de H, halógeno, alcoxi(C1-3) y ciano;

R^4 es H o fluoro;

n es 0 o 1 y cuando n es 1, el grupo R^6 es metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

15 R^1 es alquilo(C1-4) opcionalmente sustituido por hidroxilo;

R^2 es alquilo(C1-4); o

R^1 y R^2 juntos forman un sistema de anillo heterociclilo que contiene nitrógeno de 4 a 6 miembros que opcionalmente contiene 1 heteroátomo adicional que se selecciona de oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde un átomo de azufre del anillo opcionalmente se oxida para formar el o los S-óxidos, estando dicho anillo opcionalmente sustituido por hidroxilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de H, fluoro, metoxi y ciano; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^4 es H; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 5. Un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde n es 0; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R^1 es alquilo(C1-4) opcionalmente sustituido por hidroxilo;

R^2 es alquilo(C1-4); o

30 R^1 y R^2 juntos forman un sistema de anillo heterociclilo que contiene nitrógeno de 4 a 6 miembros que opcionalmente contiene 1 heteroátomo adicional que se selecciona de oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde un átomo de azufre del anillo opcionalmente se oxida para formar el o los S-óxidos, estando dicho anillo opcionalmente sustituido por hidroxilo;

R³ y R⁵ se seleccionan independientemente de H o halógeno y R⁴ es H;

n es 0 o 1 y cuando n es 1, el grupo R⁶ es metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:

R¹ es metilo, etilo o 2-hidroxietilo;

5 R² es metilo o etilo; o

R¹ y R² juntos forman un sistema de anillo heterociclilo que contiene nitrógeno que se selecciona de azetidínilo, morfolínilo, 1-oxotetrahydro-1,4-tiazínilo y piperidínilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido por hidroxilo;

R³ y R⁵ se seleccionan independientemente de H o halógeno y R⁴ es H;

10 n es 0 o 1 y cuando n es 1, el grupo R⁶ es metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:

R¹ es metilo o 2-hidroxietilo;

R² es metilo; o

15 R¹ y R² juntos forman un sistema de anillo heterociclilo que contiene nitrógeno que se selecciona de azetidín-1-ilo, morfolín-4-ilo, 1-oxotetrahydro-1,4-tiazín-4-ilo, piperidín-1-ilo y 4-hidroxipiperidín-1-ilo;

R³ y R⁵ se seleccionan independientemente de H, fluoro, metoxi y ciano;

R⁴ es H o fluoro;

n es 0 o 1 y cuando n es 1, el grupo R⁶ es metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 9. Un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona de cualquiera de los siguientes :-

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

8-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidín-2-il)-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona;

8-[(2S)-1-(3,5-difluorofenil)pirrolidín-2-il]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-cromen-4-ona;

8-[(2R)-1-(3,5-difluorofenil)pirrolidín-2-il]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-cromen-4-ona;

25 6-(azetidina-1-carbonil)-8-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidín-2-il)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona;

6-(azetidina-1-carbonil)-8-[(2S)-1-(3,5-difluorofenil)pirrolidín-2-il]-2-morfolino-cromen-4-ona;

6-(azetidina-1-carbonil)-8-[(2R)-1-(3,5-difluorofenil)pirrolidín-2-il]-2-morfolino-cromen-4-ona;

8-(1-(3-fluorofenil)pirrolidín-2-il)-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida;

8-[(2S)-1-(3-fluorofenil)pirrolidín-2-il]-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-cromeno-6-carboxamida;

30 8-[(2R)-1-(3-fluorofenil)pirrolidín-2-il]-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-cromeno-6-carboxamida;

8-(1-(3-fluorofenil)pirrolidín-2-il)-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona;

8-[(2S)-1-(3-fluorofenil)pirrolidín-2-il]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-cromen-4-ona;

8-[(2R)-1-(3-fluorofenil)pirrolidín-2-il]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-cromen-4-ona;

6-(azetidina-1-carbonil)-8-(1-(3-fluorofenil)pirrolidín-2-il)-2-morfolino-4H-cromen-4-ona;

35 6-(azetidina-1-carbonil)-8-[(2S)-1-(3-fluorofenil)pirrolidín-2-il]-2-morfolino-cromen-4-ona;

6-(azetidina-1-carbonil)-8-[(2R)-1-(3-fluorofenil)pirrolidín-2-il]-2-morfolino-cromen-4-ona;

8-(1-(3,5-difluorofenil)pirrolidín-2-il)-2-((R)-2-metilmorfolino)-6-(morfolina-4-carbonil)-4H-cromen-4-ona;

8-(1-(3-fluorofenil)pirrolidín-2-il)-2-((R)-2-metilmorfolino)-6-(morfolina-4-carbonil)-4H-cromen-4-ona; y

8-(1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-il)-N,N-dimetil-2-((R)-2-metilmorfolino)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 10. Un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 que es 8-[(2R)-1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-cromen-4-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 que es 8-[(2R)-1-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-il]-6-(morfolina-4-carbonil)-2-morfolino-cromen-4-ona.

10 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en terapia.

15 14. Un derivado de cromenona de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en el tratamiento o prevención de tumores que son sensibles a la inhibición de enzimas PI 3-quinasas.

15. Un derivado de cromenona de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente.

Patrón de Difracción de Polvo de Rayos X del Ejemplo 1.03b Forma A

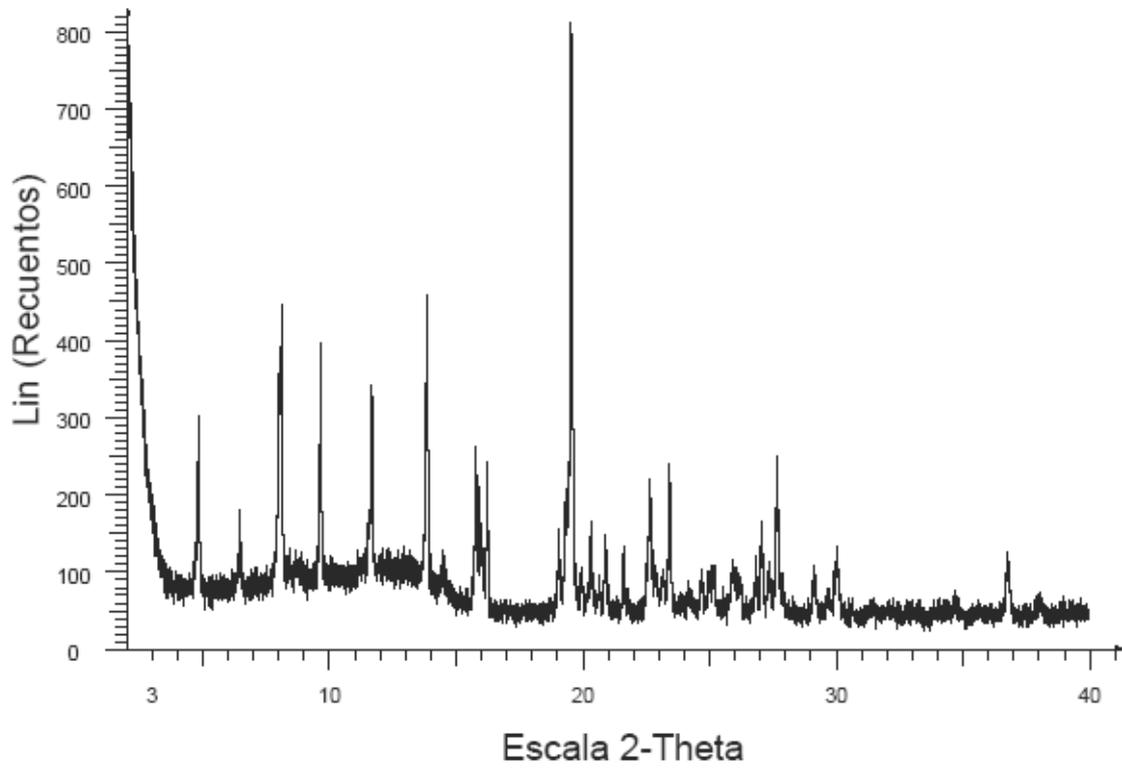


Figura 1

Patrón de Difracción de Polvo de Rayos X del Ejemplo 1.03b Forma B

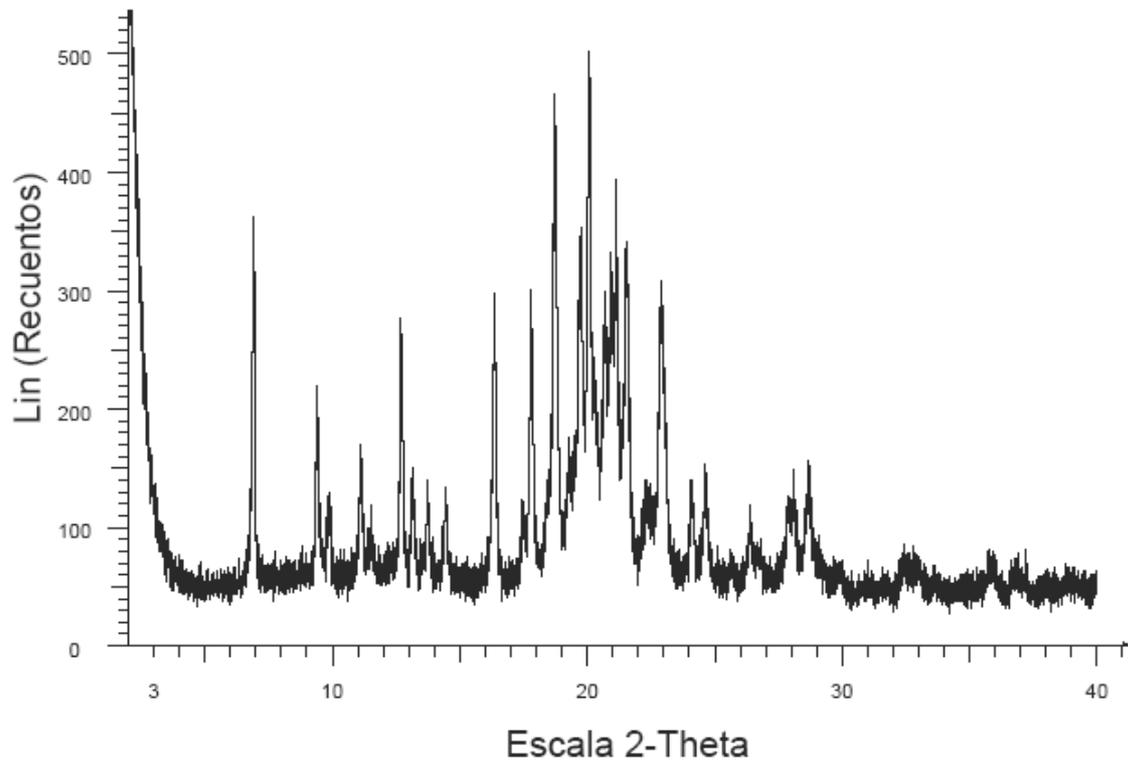


Figura 2

Termograma de DSC del Ejemplo 1.03b Forma B

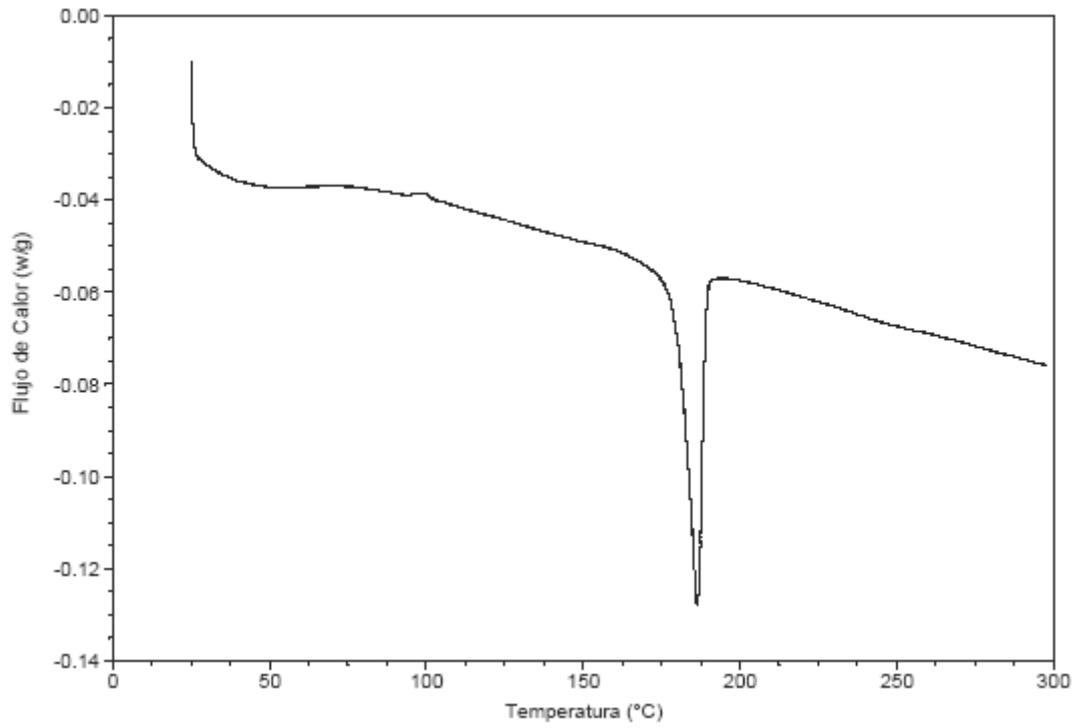


Figura 3

Patrón de Difracción de Polvo de Rayos X del Ejemplo 1.03b Forma C

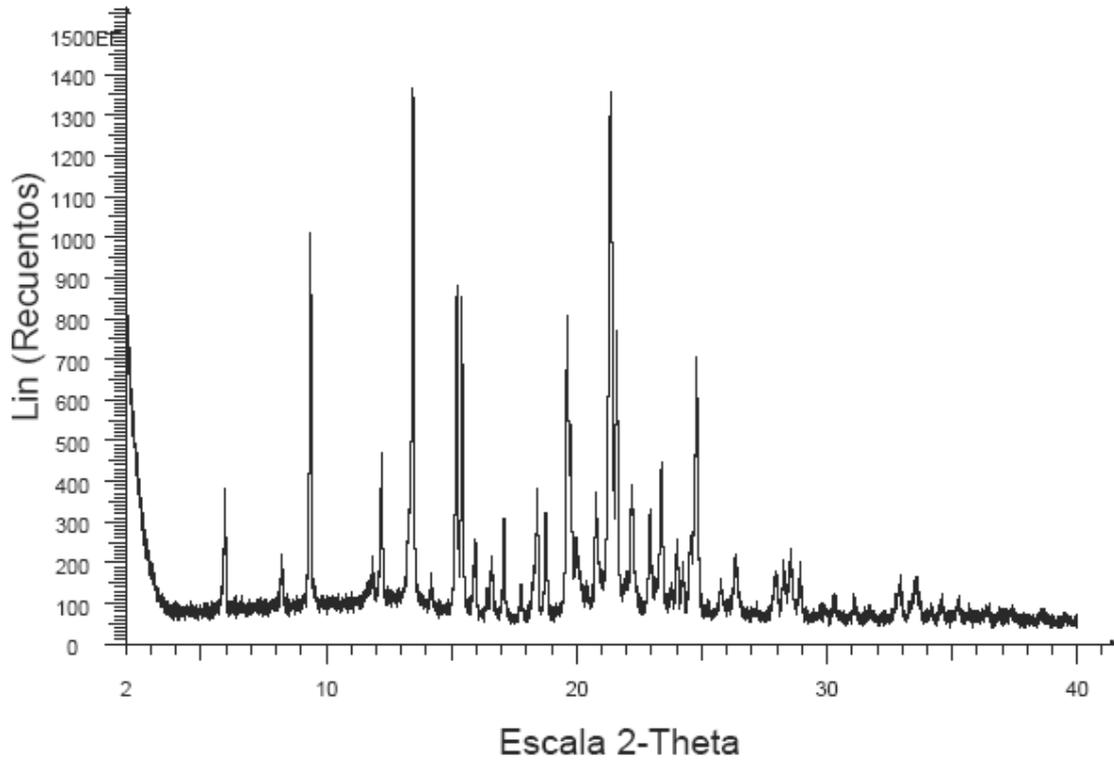


Figura 4