



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2493870 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

C07D 311/22 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/558 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2015.04.27
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.12.17
(86)	Europeisk søknadsnr	10769052.1
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.10.25
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.09.05
(30)	Prioritet	2009.10.27, EP, 09306017
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	BA ME
(73)	Innehaver	AstraZeneca AB, , 151 85 Södertälje, SE-Sverige
(72)	Oppfinner	BARLAAM, Bernard, Christophe, AstraZeneca PharmaZ.I La PompelleBP 1050, F-51689 Reims Cedex 2, FR-Frankrike DEGORCE, Sebastien, Louis, AstraZeneca PharmaZ.I La PompelleBP 1050, F-51689 Reims Cedex 2, FR-Frankrike LAMBERT-VAN DER BREMPT, Christine, Marie, Paul, AstraZeneca PharmaZ.I La PompelleBP 1050, F-51689 Reims Cedex 2, FR-Frankrike MORGENTIN, Remy, Robert, AstraZeneca PharmaZ.I La PompelleBP 1050, F-51689 Reims Cedex 2, FR-Frankrike PLE, Patrick, AstraZeneca PharmaZ.I La PompelleBP 1050, F-51689 Reims Cedex 2, FR-Frankrike
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	KROMENONDERIVATER MED ANTITUMORAKTIVITET
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-2004/016607 US-A1- 2006 276 470 GRIFFIN R J ET AL: "Selective benzopyranone and pyrimido[2,1-a]isoquinolin-4-one inhibitors of DNA-dependent protein kinase: Synthesis, structure-activity studies, and radiosensitization of a human tumor cell line in vitro", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 48, no. 2, 27 January 2005 (2005-01-27), pages 569-585, XP002381166, ISSN: 0022-2623, DOI: DOI:10.1021/JM049526A

Beskrivelse

Oppfinnelsen vedrører enkelte nye kromenonderivater, eller farmasøytisk akseptabelt
5 salter derav, som har anticanceraktivitet og er følgelig nyttig i metoder for behandling
av kroppen til mennesker eller dyr. Oppfinnelsen også vedrører fremgangsmåter for
fremstilling av kromenonderivater, farmasøytiske sammensetninger inneholdende disse
og deres anvendelse i terapeutiske metoder, for eksempel i fremstillingen av
legemiddel til anvendelse i forebyggingen eller behandlingen av cancer hos et
10 varmblodig dyr så som mennesket, inkludert anvendelse i forebyggingen eller
behandlingen av cancer.

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører også kromenonderivater som er selektive
hemmere av fosfoinositid (PI) 3-kinase B, og er, for eksempel, nyttige for
15 antitumorterapi. Videre vedrører den foreliggende oppfinnelsen også anvendelsen av
kromenonderivater ifølge oppfinnelsen som er selektiv hemmere av fosfoinositid (PI)
3-kinase B, i antitumorterapi. Hemmere av PI 3-kinase β kan være effektive i
behandlingen av tumorer med manglende PTEN-gen (fosfatase- og tensinhomolog
slettet på kromosom 10), og dette vedrører et ytterligere trekk ved oppfinnelsen.

20 Innen cancerområdet er det i løpet av de siste årene oppdaget at en celle kan bli
cancerøs på grunn av transformasjonen av en porsjon av dens DNA til et onkogen, som
er et gen som, ved aktivering, fører til dannelsen av ondartede tumorceller (Bradshaw,
Mutagenesis, 1986, 1, 91). Flere slike onkogener fremkaller fremstilling av peptider,
25 som er reseptorer for vekstfaktorer. Aktivering av vekstfaktorreseptor-komplekset fører
deretter til en økning i celleproliferasjon. Det er for eksempel kjent at flere onkogener
koder for tyrosinkinaseenzymmer og at enkelte vekstfaktorreseptorer også er
tyrosinkinaseenzymmer (Yarden et al., Ann. Rev. Biochem., 1988, 57, 443; Larsen et al.,
Ann. Reports in Med. Chem., 1989, kap. 13). Den første gruppen tyrosinkinaser som
30 ble identifisert oppsto fra slike virale onkogener, for eksempel pp60^{v-Src}-tyrosinkinase
(ellers kjent som v-Src), og de tilsvarende tyrosinkinasene i normale celler, for
eksempel pp60^{c-Src}-tyrosinkinase (ellers kjent som c-Src).

Reseptortyrosinkinaser er viktige i overføringen av biokjemiske signaler som innleder cellereplikasjon. De er store enzymer som spenner over cellemembranen, og har et ekstracellulært bindingsdomene for vekstfaktorer så som epidermal vekstfaktor (EGF),
5 og en intracellulær porsjon som virker som en kinase for å fosforylere tyrosin-aminosyrer i proteiner, og følgelig påvirke celleproliferasjon. Ulike klasser av reseptortyrosinkinaser er kjent (Wilks, *Advances in Cancer Research*, 1993, 60, 43–73) basert på familier av vekstfaktorer, som binder til ulike reseptortyrosinkinaser. Klassifiseringen inkluderer klasse I-reseptortyrosinkinaser omfattende EGF-familien av
10 reseptortyrosinkinaser så som EGF-, TGF α -, Neu- og erbB-reseptorene.

Det er også kjent at enkelte tyrosinkinaser tilhører klassen av non-reseptortyrosinkinaser som er beliggende intracellulært og er involvert i overføringen av biokjemiske signaler så som dem som påvirker tumorcellemotilitet, -spredning og -invasivitet, og
15 deretter metastatisk tumorvekst. Ulike klasser av non-reseptortyrosinkinaser er kjent, inkludert Src-familien så som Src-, Lyn-, Fyn- og Yes-tyrosinkinasene.

Videre er det også kjent at enkelte kinaser tilhører klassen serin-/treoninkinaser som er beliggende intracellulært og nedstrøms for tyrosinkinaseaktivering, og er involvert i
20 overføringen av biokjemiske signaler så som dem som påvirker tumorcellevekst. Slike serin-/treoninsignalveier inkluderer Raf-MEK-ERK-kaskaden og dem som er nedstrøms for PI 3-KINASE så som PDK-1, AKT og mTOR (Blume-Jensen og Hunter, *Nature*, 2001, 411, 355).

25 Det er også kjent at enkelte andre kinaser tilhører klassen av lipidkinaser, som er beliggende intracellulært og også er involvert i overføringen av biokjemiske signaler så som dem som påvirker tumorcelleevekst og -invasivitet. Ulike klasser av lipidkinaser er kjent, inkludert den ovennevnte PI 3-kinasefamilien, som er alternativt kjent som fosfatidylinositol-3-kinasefamilien.

30 Det er nå velforstått at deregulering av onkogener og tumorsuppressor-gener bidrar til dannelsen av ondartede tumorer, for eksempel gjennom økt celleproliferasjon eller økt

celleoverlevelse. Det er også nå kjent at signalveier mediert av fPI 3-kinasefamilien har en sentral rolle i et antall celleprosesser, inkludert proliferasjon og overlevelse, og deregulering av disse signalveiene er en forårsakende faktor et bredt spekter av cancere og andre sykdommer hos mennesker (Katso et al., Annual Rev. Cell Dev. Biol., 2001, 17: 615–617 og Foster et al., J. Cell Science, 2003, 116: 3037–3040).

PI 3-kinasefamilien av lipidkinaser er en gruppe enzymer som fosforylerer 3-posisjonen av inositolringen av fosfatidylinositol (PI). Tre hovedgrupper av PI 3-kinaseenzymer er kjent, som er klassifisert i henhold til sin fysiologiske substratspesifisitet (Vanhaesebroeck et al., Trends in Biol. Sci., 1997, 22, 267). Klasse III PI 3-kinaseenzymer fosforylerer bare PI. Klasse II PI 3-kinaseenzymer fosforylerer derimot både PI og PI 4-fosfat [i det følgende forkortet til PI(4)P]. Klasse I PI 3-kinaseenzymer fosforylerer PI, PI(4)P og PI 4,5-bisfosfat [i det følgende forkortet til PI(4,5)P₂], selv om kun PI(4,5)P₂ er antatt å være det fysiologiske cellulære substratet. Fosforylering av PI(4,5)P₂ fremstiller lipidsekundærbudbringeren PI 3,4,5-trifosfat [i det følgende forkortet til PI(3,4,5)P₃]. Fjernere medlemmer av denne superfamilien er klasse IV-kinaser så som mTOR- og DNA-avhengig kinase som fosforylerer serin-/treoninrester i proteinsubstrater. Den mest studerte og forståtte av disse lipidkinasene er klasse I PI 3-kinaseenzymene.

Klasse I PI 3-kinase er en heterodimer bestående av en katalytisk p110-underenhet og en regulerende underenhet, og familien er videre delt inn i klasse Ia- og klasse Ib-enzymen på grunnlag av reguleringspartnere og reguleringsmekanismer. Klasse Ia-enzymen inkluderer PI 3-kinase β og består av tre distinktive katalytiske underenheter (p110 α , p110 β og p110 δ) som dimeriserer med fem distinktive regulerende underenheter (p85 α , p55 α , p50 α , p85 β og p55 γ), der alle katalytiske underenheter er i stand til å samvirke med alle regulerende underenheter for å danne en rekke heterodimerer. Klasse Ia PI 3-kinaseenzymer aktiveres generelt som respons på vekstfaktorstimulering av reseptortyrosinkinaser, *via* interaksjon mellom de regulerende underenhet SH2-domenene og spesifikke fosfo-tyrosinrester av de aktiverte reseptor- eller adapterproteinene så som IRS-1. Både p110 α og p110 β uttrykkes konstitutivt i alle celletyper, mens p110 δ -ekspresjon er mer begrenset til

leukocyttpopulasjoner og noen epitelceller. Det ene klasse Ib-enzymet består derimot av en katalytisk p110 γ -underenhet som samvirker med en regulerende p101-underenhet. Dessuten aktiveres klasse Ib-enzymene som respons på G-proteinkoblet reseptor (GPCR)-systemer så vel som ved mekanismene beskrevet ovenfor.

5

Det er nå betydelige bevis som indikerer at klasse Ia PI 3-kinaseenzymer, som inkluderer PI 3-kinase β , bidrar til tumorigenese i en lang rekke cancere hos mennesker, enten direkte eller indirekte (Vivanco og Sawyers, Nature Reviews Cancer, 2002, 2, 489–501). For eksempel er p110 α -underenhet amplifisert i noen tumorer så
 10 som tumorer i ovariet (Shayesteh et al., Nature Genetics, 1999, 21: 99–102) og livmorhals (Ma et al., Oncogene, 2000, 19: 2739–2744). Aktiverende mutasjoner i det katalytiske setet av p110 α er assosiert med ulike andre tumorer så som dem i kolorektalområdet og i bryst og lunge (Samuels et al., Science, 2004, 304, 554). Tumorrelaterte mutasjoner i p85 α er også identifisert i cancere så som cancere i
 15 eggleder og kolon (Philp et al., Cancer Research, 2001, 61 7426–7429). I tillegg til direkte effekter, er det antatt at aktivering av klasse Ia PI 3-kinase bidrar til tumorigene hendelser som forekommer oppstrøms i signalveier, for eksempel gjennom ligandavhengig eller ligand-uavhengig aktivering av reseptortyrosinkinaser, GPCR-systemer eller integriner (Vara et al., Cancer Treatment Reviews, 2004, 30 193–204).
 20 Eksempel på slike oppstrøms signalveier inkluderer overekspresjon av reseptor-tyrosinkinase Erb2 i en rekke tumorer, noe som fører til aktivering av PI 3-kinase-medierte signalveier (Harari et al., Oncogene, 2000, 19, 6102–6114) og overekspresjon av onkogenet Ras (Kauffmann-Zeh et al., Nature, 1997, 385, 544–548). I tillegg kan klasse Ia PI 3-kinaser indirekte bidra til tumorigenese forårsaket av ulike nedstrøms
 25 signalhendelser. Tap av effekten av PTEN tumorsuppressorfosfatase som katalyserer omdannelse av PI(3,4,5)P3 tilbake til PI(4,5)P2 er assosiert med en lang rekke tumorer via deregulering av PI 3-kinase-mediert produksjon av PI(3,4,5)P3 (Simpson og Parsons, Exp. Cell Res., 2001, 264, 29–41). Dessuten er en økning av effektene av andre PI 3-kinasemedierte signaleringshendelser antatt å bidra til en rekke cancere, for
 30 eksempel ved aktivering av Akt (Nicholson og Anderson, Cellular Signalling, 2002, 14, 381–395).

I tillegg til en rolle i mediering av proliferativ signalering og overlevelsessignalering i tumorceller, er det også gode bevis for at klasse Ia PI 3-kinaseenzymer også vil bidra til tumorigenese *via* sin funksjon i tumor-assosierte stromale celler. For eksempel er PI 3-kinasesignalering kjent for å spille en viktig rolle i mediering av angiogene hendelser i endotelceller som respons på pro-angiogene faktorer så som VEGF (Abid et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2004, 24, 294–300). Ettersom klasse I PI 3-kinaseenzymer også er involvert i motilitet og migrasjon (Sawyer, Expert Opinion Investing. Drugs, 2004, 13, 1-19), bør PI 3-kinasehemmere tilveiebringe terapeutisk nytte *via* hemming av tumorcelleinvasjon og -metastase.

I tillegg spiller klasse I PI 3-kinaseenzymer en viktig rolle i reguleringen av immunceller med PI 3-kinaseaktivitet, noe som bidrar til pro-tumorigene effekter i inflammatoriske celler (Coussens og Werb, Nature, 2002, 420, 860–867).

Disse funnene antyder at farmakologiske hemmere av klasse I PI 3-kinaseenzymer bør være av terapeutisk verdi for behandling av de ulike formene av cancersykdom omfattende faste tumorer så som karsinomer og sarkomer og leukemier og lymfatiske ondartede tumorer. Særlig bør hemmere av klasse I PI 3-kinaseenzymer være av terapeutisk verdi for behandling av, for eksempel, cancer i bryst, kolorektum, lunge (inkludert småcellet lungecancer, ikke-småcellet lungecancer og bronkioalveolær cancer) og prostata, og av cancer i gallegang, ben, blære, hode og nakke, nyre, lever, gastrointestinalt vev, øsofagus, ovarium, pankreas, hud, testikler, skjoldbruskkjertel, livmor, livmorhals og vulva, og av leukemier (inkludert ALL og KML), myelomatose og lymfomer.

Forskere har generelt undersøkt PI 3-kinaseenzymfamiliens fysiologiske og patologiske rollene ved hjelp av de ovennevnte PI 3-kinasehemmerene LY294002 og wortmannin. Selv om anvendelse av de forbindelsene kan antyde en rolle for PI 3-kinase i en cellulær hendelse, er de ikke tilstrekkelig selektive innen PI 3-kinase-familien til å tillate granskning av familiemedlemmenes enkelte roller. Av denne grunn vil mer potente og selektive farmasøytiske PI 3-kinasehemmere være nyttig for å få en

mer fullstendig forståelse av PI 3-kinasefunksjon og for å tilveiebringe nyttige terapeutiske middel.

I tillegg til tumorigenese finnes det bevis for at klasse I PI 3-kinaseenzymer spiller en rolle i andre sykdommer (Wymann et al., Trends in Pharmacological Science, 2003, 24, 366–376). Både klasse Ia PI 3-kinaseenzymer og det ene klasse Ib-enzymet har viktig roller i celler i immunsystemet (Koyasu, Nature Immunology, 2003, 4, 313–319), og de er således terapeutiske mål for inflammatoriske og allergiske indikasjoner. Hemming av PI 3-kinase er også, som beskrevet tidligere, nyttig for å behandle hjerte- og karsykdom *via* antiinflammatoriske effekter, eller direkte ved å innvirke på kardiomyocytter (Prasad et al., Trends in Cardiovascular Medicine, 2003, 13, 206–212). Hemming av PI 3-kinase er også nyttig for å behandle trombose. WO2004016607 tilveiebringer en fremgangsmåte for avbrudd av blodplateaggregering og -adhesjon som forekommer under høye skjærbetingelser, og en fremgangsmåte for hemming av skjær-indusert blodplateaktivering, hvor begge fremgangsmåter omfatter administrering av en selektiv PI 3-kinase β -hemmer. WO2004016607 tilveiebringer også en antitrombotisk fremgangsmåte omfattende administrering av en effektiv mengde av en selektiv PI 3-kinase β -hemmer. Ifølge fremgangsmåten kan spesifikk hemming av trombose oppnås uten å innvirke på normal hemostase, ved å målsøke PI 3-kinase β som er viktig for skjærindusert blodplateaktivering. Den antitrombotiske fremgangsmåten involverer derfor ikke bivirkninger forårsaket av forstyrrelse av normal hemostase, så som forlenget blødningstid. Således er hemmere av klasse I PI 3-kinaseenzymer, inkludert hemmere av PI 3-kinase β , ventet å være av verdi i forebyggingen og behandlingen av en lang rekke sykdommer i tillegg til cancer.

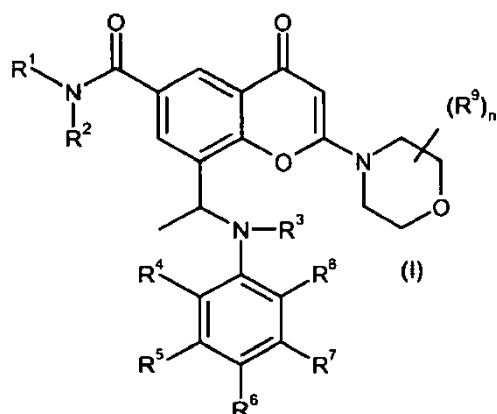
Forbindelsene, dvs. kromenonderivatene, ifølge oppfinnelsen er nå overraskende funnet å ha potent antitumoraktivitet, ved å være nyttige i hemming av den ukontrollerte celleproliferasjonen som oppstår fra ondartet sykdom. Uten å ville påstå at forbindelsene beskrevet i den foreliggende oppfinnelsen har farmakologisk aktivitet kun i kraft av en effekt på en enkelt biologisk prosess, er det antatt at forbindelsene tilveiebringer en antitumoreffekt gjennom hemming av klasse I PI 3-kinaseenzymer, spesielt gjennom hemming av klasse Ia PI 3-kinaseenzymene og/eller klasse Ib PI 3-

kinaseenzymet, mer spesielt gjennom hemming av klasse Ia PI 3-kinaseenzymene, som inkluderer hemming av PI 3-kinase β .

Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen er også nyttige i hemming av den ukontrollerte celledivisjonen som oppstår fra ulike ikke-ondartede sykdommer så som inflammatoriske sykdommer (for eksempel revmatoid artritt og inflammatorisk tarmsykdom), fibrotiske sykdommer (for eksempel levercirrhose og lungefibrose), glomerulonefritt, multippel sklerose, psoriasis, benign prostatahypertrofi (BPH), hypersensitivitetsreaksjoner i huden, blodkarsykdommer (for eksempel aterosklerose og restenose), allergisk astma, insulinavhengig diabetes, diabetisk retinopati og diabetisk nefropati.

Generelt har forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen potent hemmende aktivitet mot klasse I PI 3-kinaseenzymer, særlig mot klasse Ia PI 3-kinaseenzymer, inkludert mot av PI 3-kinase β , samtidig som de har mindre potent hemmende aktivitet mot tyrosinkinaseenzymer så som reseptortyrosinkinasene, for eksempel EGF-reseptortyrosinkinase og/eller VEGF-reseptortyrosinkinase, eller mot non-reseptortyrosinkinaser så som Src. Dessuten har enkelte forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen, i det vesentlige bedre potens mot klasse I PI 3-kinaseenzymer, særlig mot klasse Ia PI 3-kinaseenzymer, inkludert mot av PI 3-kinase β , enn mot EGF-reseptortyrosinkinase eller VEGF-reseptortyrosinkinase eller Src-non-reseptortyrosinkinase. Slike forbindelser har tilstrekkelig potens mot klasse I PI 3-kinaseenzymer til at de kan anvendes i en mengde som er tilstrekkelig til å hemme klasse I PI 3-kinaseenzymer, særlig til å hemme klasse Ia PI 3-kinaseenzymer, inkludert PI 3-kinase β , samtidig som de demonstrere liten aktivitet mot EGF-reseptortyrosinkinase eller VEGF-reseptortyrosinkinase eller Src-non-reseptortyrosinkinase.

Ifølge ett aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes et kromenonderivat med formel I



der:

R^1 er H eller (1–4C)alkyl eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 substituenten uavhengig valgt fra halogen, hydroksy eller (1–3C)alkoksy;

5 R^2 er (1–4C)alkyl eller (1–4C)alkoksy, hvorav hver eventuelt kan være substituert med 1, 2 eller 3 substituenten uavhengig valgt fra halogen, hydroksy, (2–3C)alkenyl, (2–3C)alkynyl, (1–3C)alkoksy, cyano, (1–3C)alkylamino eller di-[(1–3C)alkyl]amino; eller R^1 og R^2 sammen danner et 3 til 8-leddet nitrogeninnholdende heterosyklyl-ringsystem, som eventuelt inneholder ytterligere 1 eller 2 heteroatomer valgt fra

10 oksygen, nitrogen og svovel, hvori et ringsvovelatom eventuelt er oksidert for å danne S-oksiden(-oksidene), der ringen eventuelt er substituert med 1, 2 eller 3 substituenten uavhengig valgt fra halogen, hydroksy, (1–3C)alkyl, (2–3C)alkenyl, (2–3C)alkynyl, (1–3C)alkoksy, okso, hydroksy-(1–3C)alkyl, halogen-(1–3C)alkyl og (1–3C)alkoksy-(1–3C)alkyl;

15 R^3 er H eller (1–3C)alkyl;

R^4 og R^5 uavhengig er valgt fra H, halogen, (1–3C)alkyl, (2–3C)alkenyl, (2–3C)alkynyl, (1–3C)alkoksy og cyano; eller

R^4 og R^5 sammen danner en fenylring eller en 5- eller 6-leddet heterosyklylring eller en 5- eller 6-leddet heteroarylring, hvori heterosyklyl- eller heteroarylringen inneholder 1,

20 2 eller 3 heteroatomer valgt fra oksygen og nitrogen, der fenyl-, heterosyklyl- eller heteroarylringen eventuelt er substituert med 1, 2 eller 3 substituenten uavhengig valgt fra halogen, (1–3C)alkyl, (2–3C)alkenyl, (2–3C)alkynyl, (1–3C)alkoksy og cyano;

R^6 , R^7 og R^8 uavhengig er valgt fra H, halogen, (1–3C)alkyl, (2–3C)alkenyl, (2–3C)alkynyl, (1–3C)alkoksy og cyano;

25 n er 0, 1, 2, 3 eller 4;

hver R⁹-gruppe er (1–3C)alkyl; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

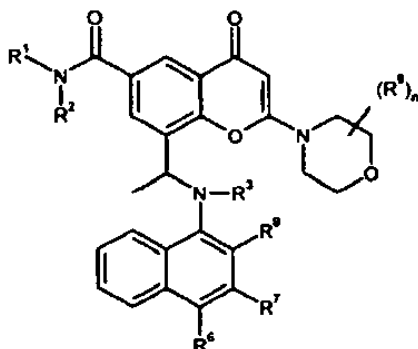
I denne patentbeskrivelsen inkluderer den generiske betegnelsen "(1–8C)alkyl" både rettkjedede og forgrenet kjedede alkylgrupper så som propyl, isopropyl og *tert*-butyl, og også (3–8C)sykloalkylgrupper så som syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykhloheksyl og sykhloheptyl, og også (3–6C)sykloalkyl-(1–2C)alkylgrupper så som syklopropylmetyl, 2-syklopropyletyl, syklobutylmetyl, 2-syklobutyletyl, syklopentylmetyl, 2-syklopentyletyl, sykhloheksylmetyl og 2-sykhloheksyletyl.

Henvisninger til individuelle alkylgrupper så som "propyl", er spesifikke for den rettkjedede versjonen alene, henvisninger til individuelle forgrenet kjedede alkylgrupper så som "isopropyl", er spesifikke for den forgrenet kjedede versjonen alene, og henvisninger til individuelle sykloalkylgrupper så som "syklopentyl", er spesifikke for den 5-leddede ringen alene. En tilsvarende konvensjon gjelder for andre generiske betegnelser, for eksempel inkluderer (1–6C)alkoksy (3–6C)sykloalkyloksygrupper og sykloalkyl-alkoksygrupper som har 4 til 6 karbonatomer, for eksempel metoksy, etoksy, propoksy, isopropoksy, syklopropyloksy, syklobutyloksy, syklopentyloksy, sykhloheksyloksy, syklopropylmetoksy, 2-syklopropyletoksy, syklobutylmetoksy, 2-syklobutyletoksy og syklopentylmetoksy; (1–6C)alkylamino inkluderer (3–6C)sykloalkylaminogrupeer og *N*-(sykhloalkylalkyl)aminogrupeer som har 4 til 6 karbonatomer, for eksempel metylamino, etylamino, propylamino, syklopropylamino, syklobutylamino, sykhloheksylamino, syklopropylmetylamino, 2-syklopropyletylamino, syklobutylmetylamino, 2-syklobutyletylamino og syklopentylmetylamino; og di-[(1–6Calkyl)amino] inkluderer di-[(3–6C)sykloalkyl]-aminogrupeer og di-[sykhloalkylalkyl]aminogrupeer i hvilke sykhloalkylalkylenheten har 4 til 6 karbonatomer, for eksempel dimetylamino, dietylamino, dipropylamino, *N*-sykhlopropyl-*N*-metylamino, *N*-sykhlobutyl-*N*-metylamino, *N*-sykhloheksyl-*N*-etylamino, *N*-sykhlopropylmetyl-*N*-metylamino, *N*-(2-syklopropyletyl)-*N*-metylamino og *N*-sykhlopentylmetyl-*N*-metylamino.

Fagmannen vil forstå at betegnelsene "(1–6C)alkyl", "(1–4C)alkyl", "(1–3C)alkyl" og "(1–2C)alkyl" som anvendes heri, viser til hvilke som helst av alkylgruppene definert ovenfor som har henholdsvis 1 til 6, 1 til 4, 1 til 3 og 1 til 2 karbonatomer. Den samme

konvensjonen gjelder for andre betegnelser anvendt heri, så som, for eksempel, "(1-6C)alkoksy", "(1-4C)alkoksy", "(1-3C)alkoksy" og "(1-2C)alkoksy".

For å unngå tvil, når en R^4 - og R^5 -gruppe sammen danner en fenyl ring eller en 5- eller 6-leddet heterosyklylring eller en 5- eller 6-leddet heteroarylring, som definert i det foregående, inkluderer ringen karbonatomene til kjernefenylgruppen som R^4 - og R^5 -gruppene er bundet til. For eksempel, når R^4 - og R^5 -gruppen sammen danner en fenyl ring, så vil ringsystemet som er direkte bundet til $N(R^3)$ -gruppen være en naftylring.



På lignende måte, når, R^4 - og R^5 -gruppen sammen danner en pyridinylring, som definert i det foregående, så vil ringsystemet som er direkte bundet til $N(R^3)$ -gruppen være en kinolinyl- eller isokinolinylring.

Det skal forstås at oppfinnelsen, i den grad enkelte av forbindelsene med formel I definert ovenfor kan finnes i optisk aktive eller rasemiske former i kraft av ett eller flere asymmetriske karbonatomer, inkluderer enhver slik optisk aktiv eller rasemisk form som har fosfoinositid (PI) 3-kinasehemmende aktivitet. Syntesen av optisk aktive former kan utføres ved standard teknikker innen organisk kjemi som er velkjente i teknikken, for eksempel ved syntese fra optisk aktive utgangsmaterialer eller ved oppløsning av en rasemisk form. På lignende måte kan den ovennevnte aktiviteten evalueres ved hjelp av standard laboratorteknikker.

En bestemt enantiomer av forbindelsene beskrevet heri, kan være mer aktiv enn andre enantiomerer av forbindelsen. For eksempel er (+)-enantiomeren av tittelforbindelsen i eksempel 3.06 (dvs. forbindelsen i eksempel 3.06a, hvor (+) betyr den optiske

rotasjonen som er målt ved hjelp av betingelsene beskrevet i eksempel 3.06a) den enantiomeren som har den svakere aktiviteten. For å unngå tvil, er det kirale senteret det gjelder, karbonatomet som gruppene metyl og $-N(R^3)\text{fenyl}(R^4)(R^5)(R^6)(R^7)(R^8)$ er bundet til.

5

Følgelig tilveiebringes, i et ytterligere aspekt av oppfinnelsen, et kromenonderivat med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori det kirale senteret som gruppene metyl og $-N(R^3)\text{fenyl}(R^4)(R^5)(R^6)(R^7)(R^8)$ er bundet til, er i den (R)-stereokjemiske konfigurasjonen. I et ytterligere aspekt av oppfinnelsen, tilveiebringes et kromenonderivat med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori det kirale senteret som gruppene metyl og $-N(R^3)\text{fenyl}(R^4)(R^5)(R^6)(R^7)(R^8)$ er bundet til, er i den (S)-stereokjemiske konfigurasjonen.

10

Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes et kromenonderivat med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som er en enkeltenantiomer som er i et enantiomerisk overskudd (% ee) på ≥ 95 , ≥ 98 % eller ≥ 99 %. I én utførelsesform av dette aspektet av oppfinnelsen er det kirale senteret som gruppene metyl og $-N(R^3)\text{fenyl}(R^4)(R^5)(R^6)(R^7)(R^8)$ er bundet til, i den (R)-stereokjemiske konfigurasjonen. I en ytterligere utførelsesform av dette aspektet av oppfinnelsen er det kirale senteret som gruppene metyl og $-N(R^3)\text{fenyl}(R^4)(R^5)(R^6)(R^7)(R^8)$ er bundet til, i den (S)-stereokjemiske konfigurasjonen.

15

20

Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes en farmasøytisk sammensetning, som omfatter et kromenonderivat med formel I, som er en enkeltenantiomer som er i et enantiomerisk overskudd (% ee) på ≥ 95 , ≥ 98 % eller ≥ 99 %, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i forbindelse med et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller bærestoff. Enkeltenantiomeren er beleilig tilstedeværende i et enantiomerisk overskudd (% ee) på ≥ 99 %. I én utførelsesform av dette aspektet av oppfinnelsen er det kirale senteret som gruppene metyl og $-N(R^3)\text{fenyl}(R^4)(R^5)(R^6)(R^7)(R^8)$ er bundet til, i den (R)-stereokjemiske konfigurasjonen. I en ytterligere utførelsesform av dette aspektet av oppfinnelsen er det

25

30

kirale senteret som gruppene metyl og $-N(R^3)\text{fenyl}(R^4)(R^5)(R^6)(R^7)(R^8)$ er bundet til, i den (S)-stereokjemiske konfigurasjonen.

Noen forbindelser med formel (I) kan fremvise polymorfisme. Det skal forstås at den foreliggende oppfinnelsen innbefatter en hvilken som helst polymorf form, eller blandinger derav, hvilken form har egenskaper som er nyttige i hemmingen av fosfoinositid (PI) 3-kinaseaktivitet, da det er velkjent i teknikken hvordan en bestemmer effekten av en polymorf form for hemmingen av fosfoinositid (PI) 3-kinaseaktivite ved standardtestene beskrevet i det følgende.

Det er generelt kjent at krystallinske materialer kan analyseres ved hjelp av konvensjonelle teknikker så som røntgenpulverdiffraksjon (i det følgende XRPD)-analyse, differensiell skanning-kalorimetri (i det følgende DSC), termogravimetrisk analyse (i det følgende TGA), diffus reflektans infrarød Fourier-transform (DRIFT)-spektroskopi, nær infrarød (NIR)-spektroskopi, væske- og/eller faststoff-kjernemagnetisk resonansspektroskopi. Vanninnholdet av slike krystallinske materialer kan bestemmes ved Karl Fischer-analyse.

Som et eksempel fremviser forbindelsen i eksempel 3.06b polymorfisme, og to krystallinske former er identifisert.

Følgelig er et ytterligere aspekt av oppfinnelsen form A av (-)-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid, hvor (-)- i det kjemiske navnet betyr den optiske rotasjonen som er målt ved hjelp av betingelsene beskrevet i eksempel 3.06b.

Følgelig er et ytterligere aspekt av oppfinnelsen form B av (-)-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid.

Ifølge et ytterligere aspekt av den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form A av (-)-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid, som har et

røntgenpulverdiffraksjonsmønster med minst én spesifikk topp ved omtrent $2\text{-theta} = 7,9^\circ$.

5 Ifølge et ytterligere aspekt av den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form A av (-)-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med minst én spesifikk topp ved omtrent $2\text{-theta} = 16,7^\circ$.

10 Ifølge et ytterligere aspekt av den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form A av (-)-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med minst to spesifikke topper ved omtrent $2\text{-theta} = 7,9^\circ$ og $16,7^\circ$.

15 Ifølge et ytterligere aspekt av den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form A av (-)-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med spesifikke topper ved omtrent $2\text{-theta} = 7,9$,
20 16,7, 20,3, 19,3, 13,2, 7,2, 19,5, 17,9, 23,0, $5,0^\circ$.

Ifølge et ytterligere aspekt av den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form A av (-)-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjons-
25 mønster i det vesentlige likt røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret vist i figur A.

Ifølge et ytterligere aspekt av den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form A av (-)-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjons-
30 mønster med minst én spesifikk topp ved $2\text{-theta} = 7,9^\circ$ pluss eller minus $0,5^\circ$ 2-theta .

Ifølge et ytterligere aspekt av den foreliggende oppfinnelsen er det tilveiebrakt en krystallinsk form, form A av (-)-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med minst én spesifikk topp ved $2\text{-theta} = 16,7^\circ$ pluss eller minus $0,5^\circ$ 2-theta.

5

Ifølge et ytterligere aspekt av den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form A av (-)-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med minst to spesifikke topper ved $2\text{-theta} = 7,9^\circ$ og $16,7^\circ$ hvori verdiene kan være pluss eller minus $0,5^\circ$ 2-theta.

10

Ifølge et ytterligere aspekt av den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form A av (-)-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med spesifikke topper ved $2\text{-theta} = 7,9, 16,7, 20,3, 19,3, 13,2, 7,2, 19,5, 17,9, 23,0, 5,0^\circ$. hvori verdiene kan være pluss eller minus $0,5^\circ$ 2-theta.

15

Ifølge et ytterligere aspekt av den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form A av (-)-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med minst én spesifikk topp ved $2\text{-theta} = 7,9^\circ$.

20

Ifølge et ytterligere aspekt av den foreliggende oppfinnelsen er det tilveiebrakt en krystallinsk form, form A av (-)-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med minst én spesifikk topp ved $2\text{-theta} = 16,7^\circ$.

25

Ifølge et ytterligere aspekt av den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form A av (-)-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med minst to spesifikke topper ved $2\text{-theta} = 7,9^\circ$ og $16,7^\circ$.

30

Ifølge et ytterligere aspekt av den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form A av (-)-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med spesifikke topper ved $2\text{-theta} = 7,9, 16,7, 20,3, 19,3, 13,2, 7,2, 19,5, 17,9,$
5 $23,0, 5,0^\circ$.

Ifølge et ytterligere aspekt av den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form A av (-)-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som vist i figur A.

10

Ifølge et ytterligere aspekt av den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form B av (-)-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med minst én spesifikk topp ved omtrent $2\text{-theta} = 20,7^\circ$.

15

Ifølge et ytterligere aspekt av den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form B av (-)-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med minst én spesifikk topp ved omtrent $2\text{-theta} = 13,8^\circ$.

20

Ifølge et ytterligere aspekt av den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form B av (-)-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med minst to spesifikke topper ved omtrent $2\text{-theta} = 20,7^\circ$ og $13,8^\circ$.

25

Ifølge et ytterligere aspekt av den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form B av (-)-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med spesifikke topper ved omtrent $2\text{-theta} = 20,7, 13,8, 21,5, 19,6, 12,8, 15,4,$
30 $10,7, 8,5, 22,4^\circ$.

Ifølge et ytterligere aspekt av den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form B av (-)-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster i det vesentlige likt røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret vist i figur C.

5

Ifølge et ytterligere aspekt av den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form B av (-)-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med minst én spesifikk topp ved $2\text{-theta} = 20,7^\circ$ pluss eller minus $0,5^\circ$ 2-theta .

10

Ifølge et ytterligere aspekt av den foreliggende oppfinnelsen er det tilveiebrakt en krystallinsk form, form B av (-)-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med minst én spesifikk topp ved $2\text{-theta} = 13,8^\circ$ pluss eller minus $0,5^\circ$ 2-theta .

15

Ifølge et ytterligere aspekt av den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form B av (-)-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med minst to spesifikke topper ved $2\text{-theta} = 20,7^\circ$ og $13,8^\circ$ hvori verdiene kan være pluss eller minus $0,5^\circ$ 2-theta .

20

Ifølge et ytterligere aspekt av den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form B av (-)-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med spesifikke topper ved $2\text{-theta} = 20,7, 13,8, 21,5, 19,6, 12,8, 15,4, 10,7, 8,5, 22,4^\circ$ hvori verdiene kan være pluss eller minus $0,5^\circ$ 2-theta .

25

Ifølge et ytterligere aspekt av den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form B av (-)-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med minst én spesifikk topp ved $2\text{-theta} = 20,7^\circ$.

30

Ifølge et ytterligere aspekt av den foreliggende oppfinnelsen er det tilveiebrakt en krystallinsk form, form B av (-)-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med minst én spesifikk topp ved $2\text{-theta} = 13,8^\circ$.

5

Ifølge et ytterligere aspekt av den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form B av (-)-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med minst to spesifikke topper ved $2\text{-theta} = 20,7^\circ$ og $13,8^\circ$.

10

Ifølge et ytterligere aspekt av den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form B av (-)-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med spesifikke topper ved $2\text{-theta} = 20,7, 13,8, 21,5, 19,6, 12,8, 15,4, 10,7, 8,5, 22,4^\circ$.

15

Ifølge et ytterligere aspekt av den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form B av (-)-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som vist i figur C.

20

Et ytterligere eksempel på en forbindelse som fremviser polymorfisme, er forbindelsen i eksempel 3.13b.

25

Følgelig er et ytterligere aspekt av oppfinnelsen form A av (-)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-8-(1-(2,3,5-trifluorfenylamino)etyl)-4H-kromen-6-karboksamid, hvor (-)- i det kjemiske navnet betyr den optiske rotasjonen som er målt ved hjelp av betingelsene beskrevet i eksempel 3.13b.

30

Følgelig er et ytterligere aspekt av oppfinnelsen form B av (-)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-8-(1-(2,3,5-trifluorfenylamino)etyl)-4H-kromen-6-karboksamid.

Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form A av (-)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-8-(1-(2,3,5-trifluorfenylamino)etyl)-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med minst én spesifikk topp ved omtrent $2\text{-theta} = 20,0^\circ$.

5

Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen er det tilveiebrakt en krystallinsk form, form A av (-)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-8-(1-(2,3,5-trifluorfenylamino)etyl)-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med minst én spesifikk topp ved omtrent $2\text{-theta} = 18,0^\circ$.

10

Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form A av (-)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-8-(1-(2,3,5-trifluorfenylamino)etyl)-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med minst to spesifikke toppe ved omtrent $2\text{-theta} = 20,0^\circ$ og $18,0^\circ$.

15

Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form A av (-)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-8-(1-(2,3,5-trifluorfenylamino)etyl)-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med spesifikke toppe ved omtrent $2\text{-theta} = 20,0, 18,0, 14,0, 19,4, 23,2, 23,8, 10,8, 19,1, 11,2, 27,8^\circ$.

20

Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form A av (-)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-8-(1-(2,3,5-trifluorfenylamino)etyl)-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster i det vesentlige likt røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret vist i figur E.

25

Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form A av (-)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-8-(1-(2,3,5-trifluorfenylamino)etyl)-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med minst én spesifikk topp ved $2\text{-theta} = 20,0^\circ$ pluss eller minus $0,5^\circ$ 2-theta .

30

Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen er det tilveiebrakt en krystallinsk form, form A av (-)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-8-(1-(2,3,5-trifluorfenylamino)etyl)-

4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med minst én spesifikk topp ved $2\text{-theta} = 18,0^\circ$ pluss eller minus $0,5^\circ$ 2-theta .

5 Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form A av (-)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-8-(1-(2,3,5-trifluorfenylamino)etyl)-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med minst to spesifikke toppe ved $2\text{-theta} = 20,0^\circ$ og $18,0^\circ$ hvori verdiene kan være pluss eller minus $0,5^\circ$ 2-theta .

10 Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form A av (-)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-8-(1-(2,3,5-trifluorfenylamino)etyl)-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med spesifikke toppe ved $2\text{-theta} = 20,0, 18,0, 14,0, 19,4, 23,2, 23,8, 10,8, 19,1, 11,2, 27,8^\circ$ hvori verdiene kan være pluss eller minus $0,5^\circ$ 2-theta .

15 Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen er det tilveiebrakt en krystallinsk form, form A av (-)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-8-(1-(2,3,5-trifluorfenylamino)etyl)-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med minst én spesifikk topp ved $2\text{-theta} = 20,0^\circ$.

20 Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form A av (-)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-8-(1-(2,3,5-trifluorfenylamino)etyl)-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med minst én spesifikk topp ved $2\text{-theta} = 18,0^\circ$.

25 Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form A av (-)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-8-(1-(2,3,5-trifluorfenylamino)etyl)-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med minst to spesifikke toppe ved $2\text{-theta} = 20,0^\circ$ og $18,0^\circ$.

30 Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form A av (-)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-8-(1-(2,3,5-trifluorfenylamino)etyl)-4H-

kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med spesifikke topper ved $2\text{-theta} = 20,0, 18,0, 14,0, 19,4, 23,2, 23,8, 10,8, 19,1, 11,2, 27,8^\circ$.

5 Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form A av (-)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-8-(1-(2,3,5-trifluorfenylamino)etyl)-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som vist i figur E.

10 Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form B av (-)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-8-(1-(2,3,5-trifluorfenylamino)etyl)-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med minst én spesifikk topp ved omtrent $2\text{-theta} = 6,2^\circ$.

15 Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen er det tilveiebrakt en krystallinsk form, form B av (-)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-8-(1-(2,3,5-trifluorfenylamino)etyl)-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med minst én spesifikk topp ved omtrent $2\text{-theta} = 7,0^\circ$.

20 Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form B av (-)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-8-(1-(2,3,5-trifluorfenylamino)etyl)-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med minst to spesifikke topper ved omtrent $2\text{-theta} = 6,2^\circ$ og $7,0^\circ$.

25 Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form B av (-)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-8-(1-(2,3,5-trifluorfenylamino)etyl)-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med spesifikke topper ved omtrent $2\text{-theta} = 6,2, 7,0, 10,3, 22,4, 15,9, 20,4, 27,2, 12,4, 18,7, 12,8^\circ$.

30 Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form B av (-)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-8-(1-(2,3,5-trifluorfenylamino)etyl)-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster i det vesentlige likt røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret vist i figur G.

Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form B av (-)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-8-(1-(2,3,5-trifluorfenylamino)etyl)-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med minst én spesifikk topp ved $2\text{-theta} = 6,2^\circ$ pluss eller minus $0,5^\circ$ 2-theta .

5

Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form B av (-)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-oxo-8-(1-(2,3,5-trifluorfenylamino)etyl)-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med minst én spesifikk topp ved $2\text{-theta} = 7,0^\circ$ pluss eller minus $0,5^\circ$ 2-theta .

10

Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form B av (-)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-8-(1-(2,3,5-trifluorfenylamino)etyl)-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med minst to spesifikke topper ved $2\text{-theta} = 6,2^\circ$ og $7,0^\circ$ hvori verdiene kan være pluss eller minus $0,5^\circ$ 2-theta .

15

Ifølge et et ytterligere aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form B av (-)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-8-(1-(2,3,5-trifluorfenylamino)etyl)-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med spesifikke topper ved $2\text{-theta} = 6,2, 7,0, 10,3, 22,4, 15,9, 20,4, 27,2, 12,4, 18,7, 12,8^\circ$ hvori verdiene kan være pluss eller minus $0,5^\circ$ 2-theta .

20

Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form B av (-)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-8-(1-(2,3,5-trifluorfenylamino)etyl)-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med minst én spesifikk topp ved $2\text{-theta} = 6,2^\circ$.

25

Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen er det tilveiebrakt en krystallinsk form, form B av (-)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-8-(1-(2,3,5-trifluorfenylamino)etyl)-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med minst én spesifikk topp ved $2\text{-theta} = 7,0^\circ$.

30

Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form B av (-)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-8-(-(2,3,5-trifluorfenylamino)etyl)-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med minst to spesifikke topper ved $2\text{-theta} = 6,2^\circ$ og $7,0^\circ$.

5

Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form B av (-)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-8-(1-(2,3,5-trifluorfenylamino)etyl)-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med spesifikke topper ved $2\text{-theta} = 6,2, 7,0, 10,3, 22,4, 15,9, 20,4, 27,2, 12,4, 18,7, 12,8^\circ$.

10

Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes en krystallinsk form, form B av (-)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-8-(1-(2,3,5-trifluorfenylamino)etyl)-4H-kromen-6-karboksamid, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som vist i figur G.

15

Det skal forstås at røntgenpulverdiffraksjonsmønstrenes 2-theta -verdier kan variere svakt fra én maskin til en annen eller fra én prøve til en annen, og derfor skal de anførte verdiene ikke tolkes som absolutte.

20

Det er kjent at det kan oppnås et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som har én eller flere målefeil avhengig av målebetingelser (så som anvendt utstyr eller maskin). Særlig er det generelt kjent at intensiteter i et røntgenpulverdiffraksjonsmønster kan fluktuere avhengig av målebetingelsene. Det skal derfor forstås at de krystallinske formene ifølge den foreliggende oppfinnelsen beskrevet ovenfor, med mindre noe annet er oppgitt, ikke er begrenset til krystallene som tilveiebringer røntgenpulverdiffraksjonsmønstre som er identiske med røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret som vises i figur A, C, E og G, og eventuelle krystaller som tilveiebringer røntgenpulverdiffraksjonsmønstre i det vesentlige de samme som de som vises i disse figurene, faller innenfor den foreliggende oppfinnelsens omfang. Fagmannen innen røntgenpulverdiffraksjon er i stand til å bedømme røntgenpulverdiffraksjonsmønstres virkelige identitet.

30

Fagmannen innen røntgenpulverdiffraksjon vil også erkjenne at den relative toppintensiteten kan bli påvirket av for eksempel korn på over 30 mikroner i størrelse og andeler med ikke-enhetlig aspekt, som kan påvirke analyse av prøver. Fagmannen vil også erkjenne at posisjonen av refleksjoner kan bli påvirket av den eksakte høyden som prøven ligger i diffraktometeret og diffraktometerets nullkalibrering. Prøvens overflateplanhet kan også ha en liten effekt. Følgelig skal ikke diffraksjonsmønsterdataene som presenteres, anses som absolutte verdier (se Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, London; Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures).

En målefeil av en diffraksjonsvinkel i et røntgenpulverdiffraktogram er generelt tilnærmet pluss eller minus $0,5^\circ$ 2-theta, og en slik grad av målefeil skal tas med i beregningen ved vurdering av røntgenpulverdiffraksjonsdataene. Det skal dessuten forstås at intensiteter vil kunne fluktuere avhengig av forsøksbetingelser og prøvefremstilling (foretrukket orientering).

Bestemte forbindelser ifølge oppfinnelsen er hvert av eksemplene og farmasøytisk akseptable salt(-er) derav, hvorav hver tilveiebringer et ytterligere selvstendig aspekt av oppfinnelsen.

Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes et kromenonderivat med formel I, som kan oppnås ved å følge hvilke som helst av eksemplene som beskrevet heri.

Et ytterligere trekk er hvilke som helst av omfangene definert heri, med forbehold om at spesifikke eksempler, så som eksempel 1.00, 2.00, 3.00, 4.00 etc. er utelukket hver for seg.

Det skal forstås at enkelte forbindelser med formel I definert ovenfor, kan fremvise fenomenet tautomeri. Det skal forstås at den foreliggende oppfinnelsen inkluderer i sin definisjon enhver slik tautomer form, eller en blanding derav, som har fosfoinositid

(PI) 3-kinasehemmende aktivitet, og skal ikke begrenses til bare én tautomer form benyttet i formeltegningene eller navngitt i eksemplene. Generelt er bare én av eventuelle slike tautomere former navngitt i eksemplene som følger i det følgende eller presentert i eventuelle relevante formeltegninger som følger i det følgende.

5

Egnede verdier for de generiske radikalene det vises til ovenfor, inkluderer dem som fremlegges nedenfor.

En egnet verdi for det 3- til 8-leddede nitrogeninnholdende heterosyklyl-ringsystemet dannet av R^1 - og R^2 -gruppene med formel I er, for eksempel, en nitrogeninnholdende ikke-aromatisk mettet eller delvis mettet 3- til 8-leddet ring, som eventuelt inneholder ytterligere 1 eller 2 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen og svovel, hvori et ringsvovelatom eventuelt er oksidert for å danne S-oksidet(-oksidene). Egnede eksempel inkluderer azepanyl, oksazepanyl, aziridiny, azetidiny, pyrroliny, pyrrolidiny, imidazolinyl, imidazolidiny, pyrazolinyl, pyrazolidiny, morfoliny, tiomorfoliny, tetrahydro-1,4-tiaziny, 1,1-dioksotetrahydro-1,4-tiaziny, piperidiny, homopiperidiny, piperaziny, homopiperaziny, dihydropyridiny, tetrahydropyridiny, dihydropyrimidiny eller tetrahydropyrimidiny. I en bestemt gruppe forbindelser inkluderer bestemte eksempel på heterosyklylringen azepanyl, oksazepanyl, azetidiny, pyrrolidiny, morfoliny, tiomorfoliny, piperidiny, piperaziny, og spesielt azepan-1-yl, 1,4-oksazepan-4-yl, azetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, morfolin-4-yl, tiomorfolin-4-yl, piperidin-1-yl og piperazin-1-yl.

En egnet verdi for den 5- til 6-leddede heterosyklylringen dannet av R^4 - og R^5 -gruppene med formel I er, for eksempel, en ikke-aromatisk mettet eller delvis mettet 5- eller 6-leddet ring, som inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra oksygen og nitrogen. Egnede eksempel inkluderer tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrroliny, pyrrolidiny, imidazolinyl, imidazolidiny, pyrazolinyl, pyrazolidiny, morfoliny, piperidiny, homopiperidiny, piperaziny, homopiperaziny, dihydropyridiny, tetrahydropyridiny, dihydropyrimidiny eller tetrahydropyrimidiny.

30

En egnet verdi for den 5- til 6-leddede heteroarylringen dannet av R⁴- og R⁵-gruppene med formel I er, for eksempel, en aromatisk 5- eller 6-leddet monosyklisk ring med 1, 2 eller 3 ringheteroatomer valgt fra oksygen og nitrogen. Egnede eksempel inkluderer furanyl, pyrrolyl, oksazolyl, isoksazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oksadiazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl eller 1,3,5-triazinyl.

Egnede verdier for en hvilken som helst av 'R'-gruppene (R¹ til R⁹), inkluderer, for eksempel :

for halogen	fluor, klor, brom og jod;
for (1–8C)alkyl:	metyl, etyl, propyl, isopropyl, <i>tert</i> -butyl, syklobutyl, sykloheksyl, sykloheksylmetyl og 2-syklopropyletyl;
for (2–8C)alkenyl:	vinyl, isopropenyl, allyl og but-2-enyl;
for (2–8C)alkynyl:	etynyl, 2-propynyl og but-2-ynyl;
for (1–6C)alkoksy:	metoksy, etoksy, propoksy, isopropoksy og butoksy;
for (1–6C)alkylamino:	metylamino, etylamino, propylamino, isopropylamino og butylamino;
for di-[(1–6C)alkyl]amino:	dimetylamino, dietylamino, <i>N</i> -etyl- <i>N</i> -metylamino og diisopropylamino;
for halogen-(1–6C)alkyl:	klormetyl, 2-fluoretyl, 2-kloretyl, 1-kloretyl, 2,2-difluoretyl, 2,2,2-trifluoretyl, 3-fluorpropyl, 3-klorpropyl, 3,3-difluorpropyl og 3,3,3-trifluorpropyl;
for hydroksy-(1–6C)alkyl:	hydroksymetyl, 2-hydroksyetyl, 1-hydroksyetyl og 3-hydroksypropyl; og
for (1–6C)alkoksy-(1–6C)alkyl:	metoksymetyl, etoksymetyl, 1-metoksyetyl, 2-metoksyetyl, 2-ethoksyetyl og 3-metoksypropyl.

Et egnet farmasøytisk akseptabelt salt av en forbindelse med formel I er, for eksempel, et syreaddisjonssalt av en forbindelse med formel I, for eksempel et syreaddisjonssalt med en uorganisk eller organisk syre så som salt-, hydrobrom-, svovel-, trifluoreddik-

eller sitronsyre; eller, for eksempel, et salt av en forbindelse med formel I som er tilstrekkelig surt, for eksempel et alkali- eller jordalkalimetallsalt så som et kalsium- eller magnesiumsalt, eller et ammoniumsalt, eller et salt med en organisk base så som metylamin, dimetylamin, trimetylamin, piperidin, morfolin eller tris-(2-hydroksyetyl)-amin. Et ytterligere egnet farmasøytisk akseptabelt salt av en forbindelse med formel I er, for eksempel, et salt som dannes i kroppen til mennesker eller dyr etter administrering av en forbindelse med formel I.

Det skal videre forstås at et egnet farmasøytisk akseptabelt solvat av en forbindelse med formel I også utgjør et aspekt av den foreliggende oppfinnelsen. Et egnet farmasøytisk akseptabelt solvat er, for eksempel, et hydrat så som et hemi-hydrat, et mono-hydrat, et di-hydrat eller et tri-hydrat eller en alternativ kvantitet derav.

Det skal videre forstås at et egnet farmasøytisk akseptabelt prodrug av en forbindelse med formel I, også utgjør et aspekt av den foreliggende oppfinnelsen. Følgelig kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen administreres i form av et prodrug, som er en forbindelse som brytes ned i kroppen til mennesker eller dyr for å frisetten en forbindelse ifølge oppfinnelsen. Et prodrug kan anvendes for å forandre de fysiske egenskapene og/eller de farmakokinetiske egenskapene til en forbindelse ifølge oppfinnelsen. Et prodrug kan dannes når forbindelsen ifølge oppfinnelsen inneholder en egnet gruppe eller substituent som en egenskapsmodifiserende gruppe kan bindes til. Eksempel på prodruger inkluderer *in vivo*-spaltbare esterderivater som kan dannes ved en karboksygruppe eller en hydroksygruppe i en forbindelse med formel I og *in vivo*-spaltbare amidderivater som kan dannes ved en karboksygruppe eller en aminogruppe i en forbindelse med formel I.

Følgelig inkluderer den foreliggende oppfinnelsen de forbindelsene med formel I som definert i det foregående, når de gjøres tilgjengelig ved organisk syntese og når de gjøres tilgjengelig i kroppen til mennesker eller dyr gjennom spaltning av et prodrug derav. Følgelig inkluderer den foreliggende oppfinnelsen de forbindelsene med formel I som fremstilles ved organiske syntesemiddel, og også slike forbindelser som fremstilles i kroppen til mennesker eller dyr gjennom metabolisme av en

forløperforbindelse, det vil si at en forbindelse med formel I kan være en syntetisk fremstilt forbindelse eller en metabolsk fremstilt forbindelse.

Et egnet farmasøytisk akseptabelt prodrug av en forbindelse med formel I er ett som er basert på rimelig medisinsk vurdering om at det er egnet for administrering til kroppen til mennesker eller dyr uten uønskede farmakologiske aktiviteter og uten utilbørlig toksisitet.

Ulike former for prodrug er beskrevet, for eksempel i følgende dokumenter:

- a) Methods in Enzymology, bd. 42, s. 309–396, utgitt av K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);
- b) Design of Pro-drugs, utgitt av H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) A Textbook of Drug Design and Development, utgitt av Krogsgaard-Larsen og H. Bundgaard, kapittel 5 "Design and Application of Pro-drugs", av H. Bundgaard s. 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 og V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, bind 14; og
- h) E. Roche (utgiver), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

Et egnet farmasøytisk akseptabelt prodrug av en forbindelse med formel I som har en karboksygruppe er, for eksempel, en *in vivo*-spaltbar ester derav. En *in vivo*-spaltbar ester av en forbindelse med formel I inneholdende en karboksygruppe er, for eksempel, en farmasøytisk akseptabel ester som spaltes i kroppen til mennesker eller dyr for å fremstille den overordnede syren. Egnede farmasøytisk akseptable estere for karboksy inkluderer (1–6C)alkylestere så som metyl, etyl og tert-butyl, (1–6C)alkoksymetyl-estere så som metoksymetylestere, (1–6C)alkanoyloksymetylestere så som pivaloyloksymetylestere, 3-ftalidylestere, (3–8C)sykloalkylkarbonyloksy-(1–6C)alkylestere så som syklopentylkarbonyloksymetyl- og 1-sykloheksylkarbonyloksy-

etylestere, 2-okso-1,3-dioksolenylmetylestere så som 5-metyl-2-okso-1,3-dioksolen-4-ylmetylestere og (1–6C)alkoksykarbonyloksy-(1–6C)alkylestere så som metoksykarbonyloksymetyl- og 1-metoksykarbonyloksyetylestere.

- 5 Et egnet farmasøytisk akseptabelt prodrug av en forbindelse med formel I som har en hydroksygruppe er, for eksempel, en *in vivo*-spaltbar ester eller eter derav. En *in vivo*-spaltbar ester eller eter av en forbindelse med formel I inneholdende en hydroksygruppe er, for eksempel, en farmasøytisk akseptabel ester eller eter som spaltes i kroppen til mennesker eller dyr for å fremstille den overordnede hydroksyforbindelsen.
- 10 Egnede farmasøytisk akseptable esterdannende grupper for en hydroksygruppe inkluderer uorganiske estere så som fosfatestere (inkludert fosforamidiske sykliske estere). Ytterligere egnede farmasøytisk akseptable esterdannende grupper for en hydroksygruppe inkluderer (1-10C)alkanoylgrupper så som acetyl, benzoyl, fenylacetyl og substituerte benzoyl- og fenylacetylgrupper, (1-10C)alkoksykarbonylgrupper så som
- 15 etoksykarbonyl, *N,N*-[di-(1–4C)alkyl]karbamoyl, 2-dialkylaminoacetyl og 2-karboksyacetylgrupper. Eksempel på ringsubstituenten på fenylacetyl- og benzoylgruppene inkluderer aminometyl, *N*-alkylaminometyl, *N,N*-dialkylaminometyl, morfolinometyl, piperazin-1-ylmetyl og 4-(1–4C)alkylpiperazin-1-ylmetyl. Egnede farmasøytisk akseptable eterdannende grupper for en hydroksygruppe inkluderer α -
- 20 acyloksyalkylgrupper så som acetoksymetyl og pivaloyloksymetylgrupper.

Et egnet farmasøytisk akseptabelt prodrug av en forbindelse med formel I som har en karboksygruppe er, for eksempel, et *in vivo*-spaltbart amid derav, for eksempel et amid dannet med et amin så som ammoniakk, et (1–4C)alkylamin så som metylamin, et di-

25 (1–4C)alkylamin så som dimetylamin, *N*-etyl-*N*-metylamin eller dietylamin, et (1–4C)alkoksy-(2–4C)alkylamin så som 2-metoksyetylamin, et fenyl-(1–4C)alkylamin så som benzylamin og aminosyrer så som glysin eller en ester derav.

Et egnet farmasøytisk akseptabelt prodrug av en forbindelse med formel I som har en

30 aminogruppe er, for eksempel, et *in vivo*-spaltbart amidderivat derav. Egnede farmasøytisk akseptable amider fra en aminogruppe inkluderer, for eksempel et amid dannet med (1-10C)alkanoylgrupper så som en acetyl-, benzoyl-, fenylacetyl- og

substituerte benzoyl- og fenylacetylgrupper. Eksempel på ringsubstituenten på fenylacetyl og benzoylgruppene inkluderer aminometyl, N-alkylaminometyl, N,N-dialkylaminometyl, morfolinometyl, piperazin-1-ylmetyl og 4-(1-4C)alkylpiperazin-1-ylmetyl.

5

Effektene av en forbindelse med formel I *in vivo* kan utøves delvis ved én eller flere metabolitter som dannes i kroppen til mennesker eller dyr etter administrering av en forbindelse med formel I. Som oppgitt i det foregående, kan effektene av en forbindelse med formel I *in vivo* også utøves gjennom metabolisme av en forløperforbindelse (et prodrug).

10

For å unngå tvil, skal det forstås at der en gruppe i denne patentbeskrivelsen er kvalifisert som "i det foregående definert" eller "definert i det foregående" innbefatter gruppen den først forekommende og bredeste definisjonen, så vel som hver og en av de bestemte definisjonene for den gruppen.

15

Bestemte nye forbindelser ifølge oppfinnelsen inkluderer, for eksempel, kromenonderivater med formel I, eller farmasøytisk akseptabelt salter derav, hvori hver av R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, n og R⁹, med mindre noe annet er oppgitt, har hvilke som helst av betydningene definert i det foregående eller i avsnittene (a) til (ii) i det følgende:-

20

(a) R¹ er H eller (1-4C)alkyl;

(b) R¹ er H;

(c) R¹ er (1-4C)alkyl;

25

(d) R¹ er metyl eller etyl;

(e) R¹ er H, metyl eller etyl;

(f) R¹ er metyl;

(g) R² er (1-4C)alkyl eventuelt substituert med halogen, hydroksy, (1-3C)alkoksy, cyano, (1-3C)alkylamino eller di-[(1-3C)alkyl]amino;

30

(h) R² er (1-3C)alkyl eventuelt substituert med halogen, hydroksy, (1-3C)alkoksy eller di-[(1-3C)alkyl]amino;

- (i) R^2 er (1–3C)alkyl eventuelt substituert med halogen, hydroksy, metoksy eller *N,N*-dimetylamino;
- (j) R^2 er metyl, etyl, propyl, 2-fluoretyl, 2-hydroksyetyl, 2-metoksyetyl, 3-metoksypropyl, syklopropylmetyl eller 1-(*N,N*-dimetylamino)etyl;
- 5 (k) R^2 er metyl;
- (l) R^1 og R^2 er begge metyl;
- (m) R^1 og R^2 danner sammen et 4- til 7-leddet nitrogeninnholdende heterosyklyl-ringsystem, som eventuelt inneholder ytterligere 1 heteroatom valgt fra oksygen, nitrogen og svovel, hvori et ringsvovelatom eventuelt er oksidert for å danne S-
- 10 oksidet(-oksidene), der ringen eventuelt er substituert med halogen, hydroksy, (1–3C)alkyl, (1–3C)alkoksy eller hydroksy-(1–3C)alkyl;
- (n) R^1 og R^2 danner sammen et nitrogeninnholdende heterosyklyl-ringsystem, valgt fra azepanyl, oksazepanyl, azetidiny, pyrrolidiny, morfoliny, tiomorfoliny, piperidiny og piperaziny, der ringen eventuelt er substituert med halogen, hydroksy,
- 15 (1–3C)alkyl, (1–3C)alkoksy eller hydroksy-(1–3C)alkyl;
- (o) R^1 og R^2 danner sammen et nitrogeninnholdende heterosyklyl-ringsystem, valgt fra azepan-1-yl, 1,4-oksazepan-4-yl, azetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, morfolin-4-yl, tiomorfolin-4-yl, piperidin-1-yl og piperazin-1-yl, der ringen eventuelt er substituert med halogen, hydroksy, (1–3C)alkyl, (1–3C)alkoksy eller hydroksy-(1–3C)alkyl;
- 20 (p) R^3 er H eller metyl;
- (q) R^3 er H;
- (r) R^3 er metyl;
- (s) R^4 og R^5 er uavhengig valgt fra H, halogen, (1–3C)alkyl, (2–3C)alkenyl, (2–3C)alkynyl, (1–3C)alkoksy og cyano;
- 25 (t) R^4 og R^5 er uavhengig valgt fra H, fluor, klor, metyl, etynyl, metoksy og cyano;
- (u) R^4 og R^5 er uavhengig valgt fra H eller halogen;
- (v) R^4 og R^5 er uavhengig valgt fra H, fluor eller klor;
- (w) R^6 , R^7 og R^8 er uavhengig valgt fra H, fluor, klor, metyl, etynyl, metoksy og cyano;
- (x) R^6 , R^7 og R^8 er uavhengig valgt fra H eller halogen;
- 30 (y) R^6 er H og R^7 og R^8 er uavhengig valgt fra H, fluor eller klor;
- (z) R^6 og R^8 er H og R^4 , R^5 og R^7 er halogen;
- (aa) R^6 og R^8 er H og R^4 , R^5 og R^7 er fluor;

(bb) R^4 , R^6 og R^8 er H og R^5 og R^7 er halogen;

(cc) R^4 , R^6 og R^8 er H og R^5 og R^7 er fluor;

(dd) n er 0;

(ee) n er 0 eller 1;

5 (ff) n er 1;

(gg) R^9 er metyl eller etyl;

(hh) R^9 er metyl; eller

(ii) n er 1 og R^9 er en metylgruppe beliggende i morfolinringens 2-posisjon.

10 En bestemt gruppe forbindelser ifølge oppfinnelsen er kromenonderivater med formel I ovenfor hvori:-

R^1 er H eller (1-4C)alkyl;

R^2 er (1-4C)alkyl eventuelt substituert med halogen, hydroksy, (1-3C)alkoksy, cyano, (1-3C)alkylamino eller di-[(1-3C)alkyl]amino; eller

15 R^1 og R^2 sammen danner et 4- til 7-leddet nitrogeninnholdende heterosyklisk ringsystem, som eventuelt inneholder ytterligere 1 heteroatom valgt fra oksygen, nitrogen og svovel, hvori et ringsvovelatom eventuelt er oksidert for å danne S-oksided(-oksidene), der ringen eventuelt er substituert med halogen, hydroksy, (1-3C)alkyl, (1-3C)alkoksy eller hydroksy-(1-3C)alkyl;

20 R^3 er H eller metyl;

R^4 og R^5 uavhengig er valgt fra H, halogen, (1-3C)alkyl, (2-3C)alkenyl, (2-3C)alkynyl, (1-3C)alkoksy og cyano;

R^6 , R^7 og R^8 uavhengig er valgt fra H, halogen, (1-3C)alkyl, (2-3C)alkenyl, (2-3C)alkynyl, (1-3C)alkoksy og cyano;

25 n er 0; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

En ytterligere bestemt gruppe forbindelser ifølge oppfinnelsen er kromenonderivater med formel I ovenfor hvori:-

R^1 er H, metyl eller etyl;

30 R^2 er (1-4C)alkyl eventuelt substituert med halogen, hydroksy, (1-3C)alkoksy, cyano, (1-3C)alkylamino eller di-[(1-3C)alkyl]amino; eller

R^1 og R^2 sammen danner et nitrogeninneholdende heterosyklyl-ringsystem, valgt fra azepanyl, oksazepanyl, azetidinyll, pyrrolidinyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, piperidinyl og piperazinyl, der ringen eventuelt er substituert med halogen, hydroksy, (1–3C)alkyl, (1–3C)alkoksy eller hydroksy-(1–3C)alkyl;

5 R^3 er H;

R^4 og R^5 uavhengig er valgt fra H, fluor eller klor;

R^6 , R^7 og R^8 uavhengig er valgt fra H eller halogen;

n er 0; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10 En ytterligere bestemt gruppe forbindelser ifølge oppfinnelsen er kromenonderivater med formel I ovenfor hvori:-

R^1 og R^2 passende er som definert i hvilke som helst av avsnittene (a) til (g) og (m) til (o) ovenfor;

R^3 passende er som definert i et hvilket som helst av avsnittene (p) til (q) ovenfor;

15 R^4 og R^5 passende er som definert i et hvilket som helst av avsnittene (s), (u) til (v) ovenfor og særlig er som definert i et hvilket som helst av avsnittene (u) til (v) ovenfor; R^6 , R^7 og R^8 passende er som definert i et hvilket som helst av avsnittene (x) til (y) ovenfor; og

n passende er som definert i avsnitt (dd) ovenfor.

20

En ytterligere bestemt gruppe forbindelser ifølge oppfinnelsen er kromenonderivater med formel I ovenfor eller farmasøytisk akseptabelt salt(-er) derav, hvori:-

R^1 og R^2 er passende som definert i hvilke som helst av avsnittene (a) til (o) ovenfor, særlig som definert i avsnitt (l) ovenfor;

25 R^3 passende er som definert i et hvilket som helst av avsnittene (p) til (r) ovenfor;

R^4 og R^5 passende er som definert i et hvilket som helst av avsnittene (s) til (v) ovenfor og særlig er som definert i avsnitt (v) ovenfor;

R^6 , R^7 og R^8 passende er som definert i et hvilket som helst av avsnittene (w) til (cc) ovenfor og særlig er som definert i et hvilket som helst av avsnittene (z) til (cc)

30 ovenfor; og

n og R^9 passende er som definert i et hvilket som helst av avsnittene (dd) til (ii) ovenfor.

En ytterligere bestemt gruppe forbindelser ifølge oppfinnelsen er kromenonderivater med formel I ovenfor hvori:-

R^1 er H, metyl eller etyl;

R^2 er metyl, etyl, syklopropylmetyl, 2-fluoretyl, 2-hydroksyetyl, 2-metoksyetyl, 3-

5 metoksypropyl eller 2-(dimetylamino)etyl; eller

R^1 og R^2 sammen danner et eventuelt substituert nitrogeninnholdende heterosyklisk ringsystem, valgt fra azepan-1-yl, 1,4-oksazepan-4-yl, azetidin-1-yl, 3-fluorazetidin-1-yl, 3-hydroksyazetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, (2R)-2-(hydroksymetyl)pyrrolidin-1-yl, (2S)-2-(hydroksymetyl)pyrrolidin-1-yl, morfolin-4-yl, tiomorfolin-4-yl, piperidin-1-yl, 10 4-hydroksypiperidin-1-yl, 4-metoksy-piperidin-1-yl, piperazin-1-yl eller 4-metylpiperazin-1-yl;

R^3 er H eller metyl;

R^4 og R^5 uavhengig er valgt fra H, fluor eller klor;

R^6 , R^7 og R^8 uavhengig er valgt fra H, fluor eller klor;

15 n er 0; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

En ytterligere bestemt gruppe forbindelser ifølge oppfinnelsen er kromenonderivater med formel I ovenfor hvori:-

R^1 er metyl;

20 R^2 er metyl; eller

R^1 og R^2 sammen danner en pyrrolidin-1-yl-ring;

R^3 er H;

R^4 og R^5 uavhengig er valgt fra H eller fluor;

R^6 er H;

25 R^7 og R^8 uavhengig er valgt fra H, fluor eller klor;

n er 0; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav

En bestemt gruppe forbindelser ifølge oppfinnelsen er kromenonderivater med formel I ovenfor hvori:-

30 R^1 er H eller (1-4C)alkyl;

R^2 er (1-4C)alkyl eventuelt substituert med halogen, hydroksy, (1-3C)alkoksy, cyano, (1-3C)alkylamino eller di-[(1-3C)alkyl]amino; eller

R^1 og R^2 sammen danner et 4- til 7-leddet nitrogeninnholdende heterosyklyl-ringsystem, som eventuelt inneholder ytterligere 1 heteroatom valgt fra oksygen, nitrogen og svovel, hvori et ringsvovelatom eventuelt er oksidert for å danne S-oksider(-oksider), der ringen eventuelt er substituert med halogen, hydroksey, (1-3C)alkyl, (1-3C)alkoxy eller hydroksey-(1-3C)alkyl;
 R^3 er H eller metyl;
 R^4 og R^5 uavhengig er valgt fra H, halogen, (1-3C)alkyl, (2-3C)alkenyl, (2-3C)alkynyl, (1-3C)alkoxy og cyano;
 R^6 , R^7 og R^8 uavhengig er valgt fra H, halogen, (1-3C)alkyl, (2-3C)alkenyl, (2-3C)alkynyl, (1-3C)alkoxy og cyano;
 n er 0 eller 1;
 hver R^9 -gruppe er metyl; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

En bestemt gruppe forbindelser ifølge oppfinnelsen er kromenonderivater med formel

I ovenfor hvori:-

R^1 er metyl;

R^2 er metyl eller (2-hydroksey)etyl; eller

R^1 og R^2 sammen danner et 6-leddet nitrogeninnholdende heterosyklyl-ringsystem, der ringsystemet eventuelt er substituert med hydroksey;

R^3 er H eller metyl;

R^4 og R^5 uavhengig er valgt fra H eller halogen;

R^6 , R^7 og R^8 uavhengig er valgt fra H eller halogen;

n er 1;

R^9 er en metylgruppe beliggende i morfolinringens 2-posisjon; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

En ytterligere bestemt gruppe forbindelser ifølge oppfinnelsen er kromenonderivater med formel I ovenfor hvori:-

R^1 er H, metyl eller etyl;

R^2 er (1-3C)alkyl eventuelt substituert med halogen, hydroksey, (1-3C)alkoxy, cyano, (1-3C)alkylamino ordi-[(1-3C)alkyl]amino; eller

R^1 og R^2 sammen danner et nitrogeninnholdende heterosyklisk ringsystem, valgt fra azepanyl, oksazepanyl, azetidinyll, pyrrolidinyll, morfolinyll, tiomorfolinyll, piperidinyll og piperazinyll, der ringen eventuelt er substituert med halogen, hydroksey, (1-3C)alkyl, (1-3C)alkoksey eller hydroksey-(1-3C)alkyl;

5 R^3 er H;

R^4 og R^5 uavhengig er valgt fra H, halogen, (1-3C)alkyl, (2-3C)alkenyl, (2-3C)alkynyl, (1-3C)alkoksey og cyano;

R^6 , R^7 og R^8 uavhengig er valgt fra H, halogen, (1-3C)alkyl, (2-3C)alkenyl, (2-3C)alkynyl, (1-3C)alkoksey og cyano;

10 n er 0 eller 1;

hver R^9 -gruppe er (1-3C)alkyl; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

En ytterligere bestemt gruppe forbindelser ifølge oppfinnelsen er kromenonderivater med formel I ovenfor hvori:-

15 R^1 er H, metyl eller etyl;

R^2 er metyl, etyl, syklopropylmetyl, 2-fluoretyl, 2-hydroksyetyl, 2-metoksyetyl, 3-metoksypropyl eller 2-(dimetylamino)etyl; eller

R^1 og R^2 sammen danner et eventuelt substituert nitrogeninnholdende heterosyklisk ringsystem, valgt fra azepan-1-yl, 1,4-axazepan-4-yl, azetidin-1-yl, 3-fluorazetidin-1-yl, 3-hydroksyazetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, (2R)-2-(hydroksymetyl)pyrrolidin-1-yl, (2S)-2-(hydroksymetyl)pyrrolidin-1-yl, morfolin-4-yl, tiomorfolin-4-yl, piperidin-1-yl, 4-hydroksypiperidin-1-yl, 4-metoksy piperidin-1-yl, piperazin-1-yl eller 4-metylpiperazin-1-yl; R^3 er H eller metyl;

R^4 og R^5 uavhengig er valgt fra H, fluor, klor, metyl, etynyl, metoksey og cyano;

25 R^6 , R^7 og R^8 uavhengig er valgt fra H, fluor, klor, metyl, etynyl, metoksey og cyano; n er 0 eller 1;

R^9 er metyl; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

En ytterligere bestemt gruppe forbindelser ifølge oppfinnelsen er kromenonderivater med formel I ovenfor hvori:-

30 R^1 er metyl;

R^2 er metyl;

R^3 er H eller metyl;

R^4 og R^5 uavhengig er valgt fra H eller fluor;

R^6 er H;

R^7 og R^8 uavhengig er valgt fra H eller fluor;

5 n er 0; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav

Bestemte forbindelser ifølge oppfinnelsen er, for eksempel, kromenonderivatene med formel I som er beskrevet i eksemplene som fremlegges i det følgende.

10 For eksempel, er en bestemt forbindelse ifølge oppfinnelsen et kromenonderivat med formel I valgt fra et hvilket som helst av de følgende:-

N-(2-(dimetylamino)etyl)-8-(1-(4-fluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

15 N-(2-(dimetylamino)etyl)-8-(1-(3-fluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

N-(2-(dimetylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-8-(1-(fenylamino)etyl)-4H-kromen-6-karboksamid;

8-((1-(3-klor-2-fluorfenylamino)etyl)-N-(2-(dimetylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

20 8-((1-(4-fluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

N-(2-(dimetylamino)etyl)-8-(1-(4-fluorfenylamino)etyl)-N-metyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

25 8-((1-(3-klor-4-fluorfenylamino)etyl)-6-(4-hydroksypiperidin-1-karbonyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on;

8-((1-(3-klor-4-fluorfenylamino)etyl)-N-(2-hydroksyetyl)-N-metyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-((1-(3-klor-2-fluorfenylamino)etyl)-N-(2-hydroksyetyl)-N-metyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

30 8-((1-(3-klor-2-fluorfenylamino)etyl)-6-(4-hydroksypiperidin-1-karbonyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on;

8-((1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-6-(morfolin-4-karbonyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on;

N-(2-(dimetylamino)etyl)-8-(1-((4-fluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

5 8-((1-((3,4-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-N-(2-(dimetylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

N-(2-(dimetylamino)etyl)-8-(1-((4-fluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-N-metyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

10 8-((1-(3,4-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-((1-(3-klor-2-fluorfenylamino)etyl)N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-((1-(3-klor-4-fluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

15 8-((1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-((1-((4-fluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

20 8-((1-((3-klor-4-fluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-((1-(3-klorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-((1-(2,3-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

25 N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-8-(1-(3,4,5-trifluorfenylamino)etyl)-4H-kromen-6-karboksamid;

8-((1-(3-fluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

30 N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-8-(1-(2,3,5-trifluorfenylamino)etyl)-4H-kromen-6-karboksamid

8-((1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dietyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-((1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-6-(pyrrolidin-1-karbonyl)-4H-kromen-4-on;

8-((1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-6-(4-metylpiperazin-1-karbonyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on;

5 8-((1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-6-(piperazin-1-karbonyl)-4H-kromen-4-on;

8-((1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-6-(tiomorfolin-4-karbonyl)-4H-kromen-4-on;

6-((azepan-1-karbonyl)-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on;

8-((1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N-(2-hidroksyetyl)-N-metyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

6-((azetidin-1-karbonyl)-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on;

15 8-((1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-6-(4-hidroksypiperidin-1-karbonyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on;

8-((1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-6-(piperidin-1-karbonyl)-4H-kromen-4-on;

8-((1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N-etyl-N-metyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-((1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-6-(3-hidroksyazetidin-1-karbonyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on;

8-((1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-6-(3-fluorazetidin-1-karbonyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on;

25 8-((1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N-(2-hidroksyetyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-((1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N-(2-metoksyetyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-((1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-N-propyl-4H-kromen-6-karboksamid;

8-((1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N-etyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-((1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N-(2-fluoretyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-((1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N-(3-metoksypropyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

5 8-((1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-6-((R)-2-(hydroksymetyl)pyrrolidin-1-karbonyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on;

8-((1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-6-((S)-2-(hydroksymetyl)pyrrolidin-1-karbonyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on;

10 8-((1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N-metyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

N-(syklopropylmetyl)-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-((1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N-(2-metoksyetyl)-N-metyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

15 8-((1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-6-(1,4-oksazepan-4-karbonyl)-4H-kromen-4-on; og

8-((1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-6-(4-metoksypiperidin-1-karbonyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20 Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen er en bestemt forbindelse ifølge oppfinnelsen et kromenonderivat med formel I valgt fra et hvilket som helst av de følgende:-

8-((1-(4-fluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

25 8-(((1R)-1-(4-fluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-(((1S)-1-(4-fluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid,

30 8-((1-(3,4-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-(((1R)-1-(3,4-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-(((1S)-1-(3,4-difluorfenylamino)ethyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-(((1-(3,5-difluorfenylamino)ethyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

5 8-(((1R)-1-(3,5-difluorfenylamino)ethyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-(((1S)-1-(3,5-difluorfenylamino)ethyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

10 N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-8-(1-(2,3,5-trifluorfenylamino)ethyl)-4H-kromen-6-karboksamid;

N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-8-((1R)-1-(2,3,5-trifluorfenylamino)ethyl)-4H-kromen-6-karboksamid;

N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-8-((1S)-1-(2,3,5-trifluorfenylamino)ethyl)-4H-kromen-6-karboksamid;

15 8-(((1-(3-klor-5-fluorfenylamino)ethyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-(((1R)-1-(3-klor-5-fluorfenylamino)ethyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

20 8-(((1S)-1-(3-klor-5-fluorfenylamino)ethyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-(((1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)ethyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-(((1R)-1-((3,5-difluorfenyl)(metyl) amino)ethyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

25 8-(((1S)-1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)ethyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-(((1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)ethyl)-6-(4-hidroksypiperidin-1-karbonyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on;

30 8-(((1R)-1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)ethyl)-6-(4-hidroksypiperidin-1-karbonyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on;

8-(((1S)-1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)ethyl)-6-(4-hidroksypiperidin-1-karbonyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on;

8-((1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-N-(2-hidroksyetyl)-N-metyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-(((1R)-1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-N-(2-hidroksyetyl)-N-metyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

5 8-(((1S)-1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-N-(2-hidroksyetyl)-N-metyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-((1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-6-(4-hidroksypiperidin-1-karbonyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on;

8-(((1R)-1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-6-(4-hidroksypiperidin-1-karbonyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on;

8-(((1S)-1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-6-(4-hidroksypiperidin-1-karbonyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on;

8-((1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-((R)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

15 8-(((1R)-1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-((R)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-(((1S)-1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-((R)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-((1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-((S)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-(((1R)-1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-((S)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-(((1S)-1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-((S)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

25 8-((1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-N,N-dimetyl-2-((R)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-(((R)-1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-N,N-dimetyl-2-((R)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-(((1S)-1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-N,N-dimetyl-2-((R)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-((1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-N-(2-hidroksyetyl)-N-metyl-2-((R)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-(((1R)-1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-N-(2-hydroksyetyl)-N-metyl-2-((R)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-(((1S)-1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-N-(2-hydroksyetyl)-N-metyl-2-((R)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

5 8-(((1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-6-(4-hydroksypiperidin-1-karbonyl)-2-((R)-2-metylmorfolino)-4H-kromen-4-on;

8-(((1R)-1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-6-(4-hydroksypiperidin-1-karbonyl)-2-((R)-2-metylmorfolino)-4H-kromen-4-on;

8-(((1S)-1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-6-(4-hydroksypiperidin-1-karbonyl)-2-((R)-2-metylmorfolino)-4H-kromen-4-on;

8-(((1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-((S)-3-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-(((1R)-1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-((S)-3-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid; og

15 8-(((1S)-1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-((S)-3-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Ifølge enda et ytterligere aspekt av oppfinnelsen er en bestemt forbindelse ifølge oppfinnelsen et kromenonderivat med formel I valgt fra et hvilket som helst av de følgende:-

8-(((1R)-1-(4-fluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-(((1R)-1-(3,4-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

25 8-(((1R)-1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-8-((1R)-1-(2,3,5-trifluorfenylamino)etyl)-4H-kromen-6-karboksamid;

8-(((R)-1-(3-klor-5-fluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-(((1R)-1-((3,5-difluorfenyl)(metyl) amino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-(((1R)-1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-6-(4-hydroksypiperidin-1-karbonyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on;

8-(((1R)-1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-N-(2-hydroksyetyl)-N-metyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

5 8-(((1R)-1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-6-(4-hydroksypiperidin-1-karbonyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on;

8-(((1R)-1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-((R)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

10 8-(((1R)-1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-((S)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-(((1R)-1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-N,N-dimetyl-2-((R)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-(((1R)-1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-N-(2-hydroksyetyl)-N-metyl-2-((R)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

15 8-(((1R)-1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-6-(4-hydroksypiperidin-1-karbonyl)-2-((R)-2-metylmorfolino)-4H-kromen-4-on; og

8-(((1R)-1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-((S)-3-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20 Ifølge enda et ytterligere aspekt av oppfinnelsen er en bestemt forbindelse ifølge oppfinnelsen et kromenonderivat med formel I valgt fra et hvilket som helst av de følgende:-

8-(((1S)-1-(4-fluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

25 8-(((1S)-1-(3,4-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-(((1S)-1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

30 N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-8-(((1S)-1-(2,3,5-trifluorfenylamino)etyl)-4H-kromen-6-karboksamid;

8-(((1S)-1-(3-klor-5-fluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-(((1S)-1-((3,5-difluor-*o*fenyl)(metyl) amino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-(((1S)-1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-6-(4-hydroksypiperidin-1-karbonyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on;

5 8-(((1S)-1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-N-(2-hydroksyetyl)-N-metyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-(((1S)-1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-6-(4-hydroksypiperidin-1-karbonyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on;

10 8-(((1S)-1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-((R)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-(((1S)-1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-((S)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-(((1S)-1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-N,N-dimetyl-2-((R)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

15 8-(((1S)-1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-N-(2-hydroksyetyl)-N-metyl-2-((R)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid;

8-(((1S)-1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-6-(4-hydroksypiperidin-1-karbonyl)-2-((R)-2-metylmorfolino)-4H-kromen-4-on; og

20 8-(((1S)-1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-((S)-3-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen er en bestemt forbindelse ifølge oppfinnelsen forbindelsen i eksempel 3.06b; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

25

Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen er en bestemt forbindelse ifølge oppfinnelsen (-)-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor (-)- i det kjemiske navnet betyr den optiske rotasjonen som er målt ved hjelp av betingelsene beskrevet i eksempel 3.06b.

30

Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen er en bestemt forbindelse ifølge oppfinnelsen 8-((1R)-1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

- 5 Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen er en bestemt forbindelse ifølge oppfinnelsen 8-((1S)-1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

- 10 Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen er en bestemt forbindelse ifølge oppfinnelsen forbindelsen i eksempel 3.13b; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

- 15 Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen er en bestemt forbindelse ifølge oppfinnelsen (-)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-8-(1-(2,3,5-trifluorfenylamino)etyl)-4H-kromen-6-karboksamid; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor (-)- i det kjemiske navnet betyr den optiske rotasjonen som er målt ved hjelp av betingelsene beskrevet i eksempel 3.13b.

- 20 Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen er en bestemt forbindelse ifølge oppfinnelsen N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-8-((1R)-1-(2,3,5-trifluorfenylamino)-etyl)-4H-kromen-6-karboksamid; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

- 25 Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen er en bestemt forbindelse ifølge oppfinnelsen N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-8-((1S)-1-(2,3,5-trifluorfenylamino)-etyl)-4H-kromen-6-karboksamid; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

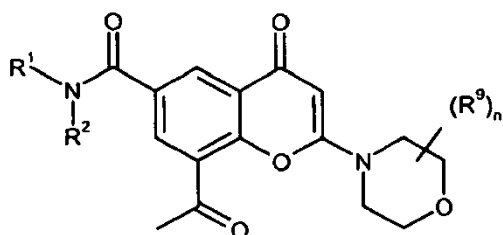
- Et annet aspekt av den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav. En egnet fremgangsmåte er illustrert ved de følgende representative fremgangsmåte-variantene i hvilke R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , n og R^9 , med mindre noe annet er oppgitt har hvilke som helst av betydningene definert i det foregående. Nødvendige utgangsmaterialer kan oppnås ved standardprosedyrer innen organisk kjemi.
- 30

Fremstillingen av slike utgangsmaterialer er beskrevet i forbindelse med følgende representative fremgangsmåtevarianter, og i de medfølgende eksemplene. Alternativt kan nødvendige utgangsmaterialer oppnås ved tilsvarende prosedyrer som dem som er illustrert, som er innenfor en organisk kjemikers ferdighet.

5

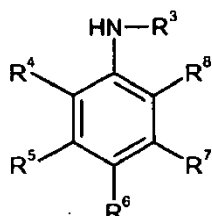
Egnede fremgangsmåtevarianter inkluderer, for eksempel, følgende:-

(a) Reaksjonen, beleilig i nærvær av en egnet aktiveringsreagens, mellom en forbindelse med formel II



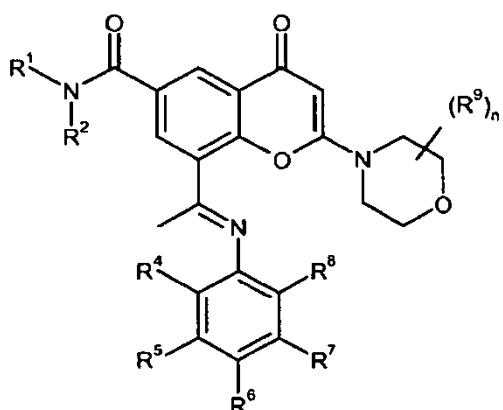
II

10 hvori R^1 , R^2 , n og R^9 har hvilke som helst av betydningene definert i det foregående bortsett fra at enhver tilstedeværende funksjonell gruppe er beskyttet, ved behov, og et aminderivat med formel III:



III

15 hvori R^3 er H og R^4 , R^5 , R^6 , R^7 og R^8 har hvilke som helst av betydningene definert i det foregående bortsett fra at enhver funksjonell gruppe er beskyttet, ved behov, i nærvær av en egnet base, for å tilveiebringe en mellomforbindelse, med formel IV:



IV

som deretter reduseres ved et egnet reduksjonsmiddel, for å danne en forbindelse med formel I, hvoretter enhver beskyttelsesgruppe som er tilstedeværende, fjernes.

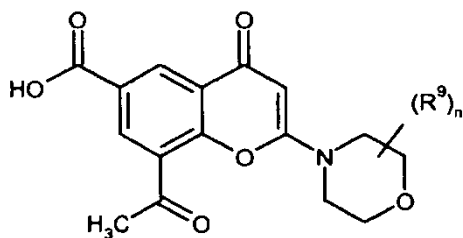
5 En egnet aktiveringsreagens for reaksjon inkluderer, for eksempel, en Lewis-syre så som tinn-(IV)-tetraklorid, aluminium-(III)-triklorid eller titanium-(IV)-tetraklorid. Den egnede katalysatoren er beleilig titanium-(IV)-tetraklorid.

10 Reaksjonen utføres beleilig i nærvær av en egnet base, så som en organisk base, så som pyridin, 4-dimetylamino-pyridin, trietylamin eller N-metylmorfolin. Den egnede basen er beleilig trietylamin.

Reaksjonen utføres beleilig i nærvær av et egnet løsemiddel eller fortynningsmiddel så som for eksempel, N,N-dimetylformamid, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, 1,2-dimetoksyetan, benzen, toluen, xylene, halogenert løsemiddel så som diklormetan, 15 kloroform eller karbontetraklorid og ved en temperatur for eksempel i området -50 °C til 100 °C, foretrukket i området 0 °C til 30 °C.

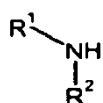
20 Et egnet reduksjonsmiddel er et metallborhydrid så som for eksempel natriumcyano-trihydroborat. Reduksjonsreaksjonen utføres beleilig i nærvær av et egnet løsemiddel eller fortynningsmiddel, så som for eksempel en alkohol så som metanol eller etanol eller en blanding av løsemiddel inneholdende alkoholer, generelt i nærvær av en svak syre så som eddiksyre. Reaksjonen utføres beleilig ved en temperatur i området, for eksempel, 0 °C til 30 °C.

25 Forbindelser med formel II kan, for eksempel, fremstilles ved en krysskoblingsreaksjon mellom en forbindelse med formel V:



V

hvor n og R^9 har hvilke som helst av betydningene definert i det foregående bortsett fra at enhver tilstedeværende funksjonell gruppe er beskyttet, ved behov, og en aminforbindelse med formel VI:



VI

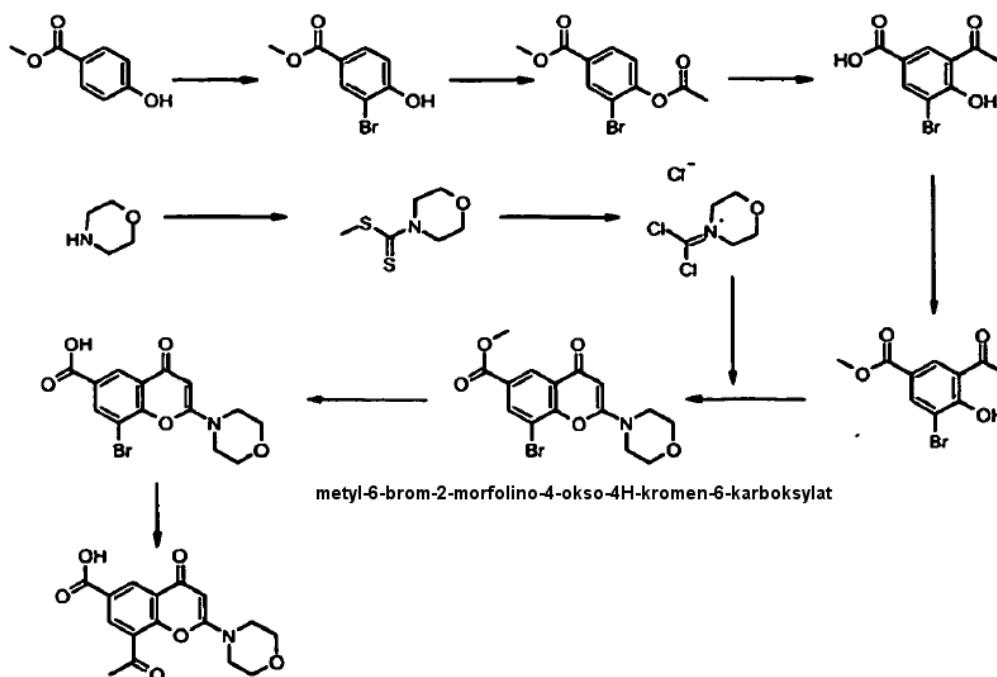
hvor R^1 og R^2 har hvilke som helst av betydningene definert i det foregående, i nærvær av et egnet koblingsmiddel så som, for eksempel, TSTU (2-(2,5-dioksopyrrolidin-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouronium-tetrafluorborat), hvorefter enhver beskyttelsesgruppe som er tilstedeværende, fjernes.

Reaksjonen utføres beleilig i nærvær av en egnet base. En egnet base er, for eksempel, en organisk aminbase så som, for eksempel, pyridin, 2,6-lutidin, kollidin, 4-dimetylamino-pyridin, trietylamin, N-metylmorfolin, diazabisyklo[5.4.0]undek-7-en, diisopropyletyl amin, eller, for eksempel, et alkali- eller jordalkalimetallkarbonat, for eksempel natriumkarbonat, kaliumkarbonat eller kalsiumkarbonat.

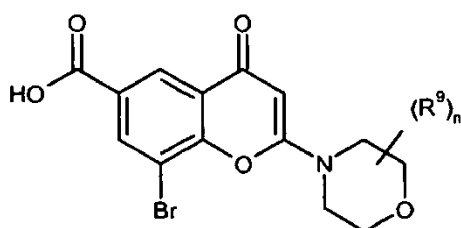
Reaksjonen utføres beleilig i nærvær av et egnet inert løsemiddel eller fortynningsmiddel så som for eksempel, N,N-dimetylformamid, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, 1,2-dimetoksyetan, benzen, toluen, xylen, metanol etanol, halogenert løsemiddel så som diklormetan, kloroform eller karbontetraklorid og ved en temperatur for eksempel i området $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, foretrukket i området $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Forbindelser med formel III kan oppnås ved konvensjonelle prosedyrer eller er kommersielt tilgjengelige, kjent i litteraturen, eller de kan fremstilles ved standard fremgangsmåter som er kjente i teknikken.

Forbindelser med formel V kan oppnås ved tilsvarende prosedyrer som dem beskrevet i eksempel 1.00 heri, hvor fremgangsmåten for fremstilling av utgangsmaterialet 8-acetyl-N-(2-(dimetylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid, er gitt. Særlig kan forbindelser med formel V oppnås ved prosedyrer i samsvar med følgende skjema:



For eksempel kan forbindelser med formel V fremstilles ved reaksjon mellom en forbindelse med formel VII:



VII

hvor n og R^9 har hvilke som helst av betydningene definert i det foregående bortsett fra at enhver tilstedeværende funksjonell gruppe er beskyttet, ved behov, og et egnet stannan så som, for eksempel, tributyl(1-etoksyvinyl)stannan under Stille-betingelser (for ytterligere detaljer om slike betingelser, se for eksempel: "Metal-Catalyzed Cross-

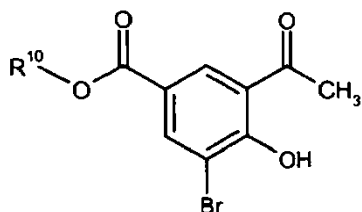
Coupling Reactions" andre utgave, utgitt av Armin Meijere, François Diederich, Wiley-VCH, 2004, bind 1, s. 125), hvoretter enhver beskyttelsesgruppe som er tilstedeværende, fjernes.

- 5 En egnet katalysator for reaksjonen inkluderer, for eksempel, en metallkatalysator så som en palladium-(0), palladium-(II) for eksempel tetrakis(trifenyfosfin)palladium-(0), palladium-(II)-klorid, palladium-(II)-bromid, bis(trifenyfosfin)palladium-(II)-klorid, [1,1'-bis(difenyfosfin)ferrocen]diklorpalladium-(II), tris(dibenzilidenaceton)dipalladium. Eventuelt kan katalysatoren dannes *in-situ* ved
- 10 reaksjon mellom én eller flere av katalysatorene ovenfor og et trialkylfosfin, så som, for eksempel, tri-*N*-butylfosfin eller trisykloheksylfosfin.

Reaksjonen utføres beleilig i nærvær av et egnet løsemiddel eller fortynningsmiddel så som for eksempel, *N,N*-dimetylformamid, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, 1,2-

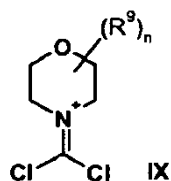
15 dimetoksyetan, benzen, toluen, xylen og ved en temperatur for eksempel i området 20 °C til 150 °C, foretrukket i området 60 °C til 120 °C.

Forbindelser med formel VII kan, for eksempel, fremstilles ved reaksjon mellom en forbindelse med formel VIII:

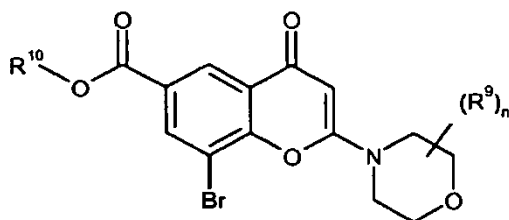


VIII

20 hvori R¹⁰ er (1–6C)alkyl, beleilig metyl eller etyl, og en forbindelse med formel IX:



25 hvori n og R⁹ har hvilke som helst av betydningene definert i det foregående, i nærvær av et egnet aktiveringsmiddel så som, for eksempel, en Lewis-syre, så som for eksempel bortrifluorid-dietyleterat, for å tilveiebringe en forbindelse, med formel VIIa:



VIIIa

Hvoretter en forsåpingsreaksjon kan anvendes for å danne forbindelsen med formel VII.

- 5 Reaksjon mellom forbindelsene med formel VIII og dem med formel IX utføres beleilig i nærvær av et egnet løsemiddel eller fortynningsmiddel så som for eksempel, *N,N*-dimetylformanid, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, 1,2-dimetoksyetan, benzen, toluen, xylen, halogenert løsemiddel så som diklormetan, kloroform eller karbontetraklorid, og ved en temperatur for eksempel i området 20 °C til 150 °C, foretrukket i området
- 10 60 °C til 120 °C.

Forsåpingsreaksjonen for eksempel utføres ved behandling med et alkali- eller jordalkalimetallhydroksid så som litium-, kalium- eller natriumhydroksid i et egnet løsemiddel så som for eksempel, metanol eller en blanding av etanol og vann eller

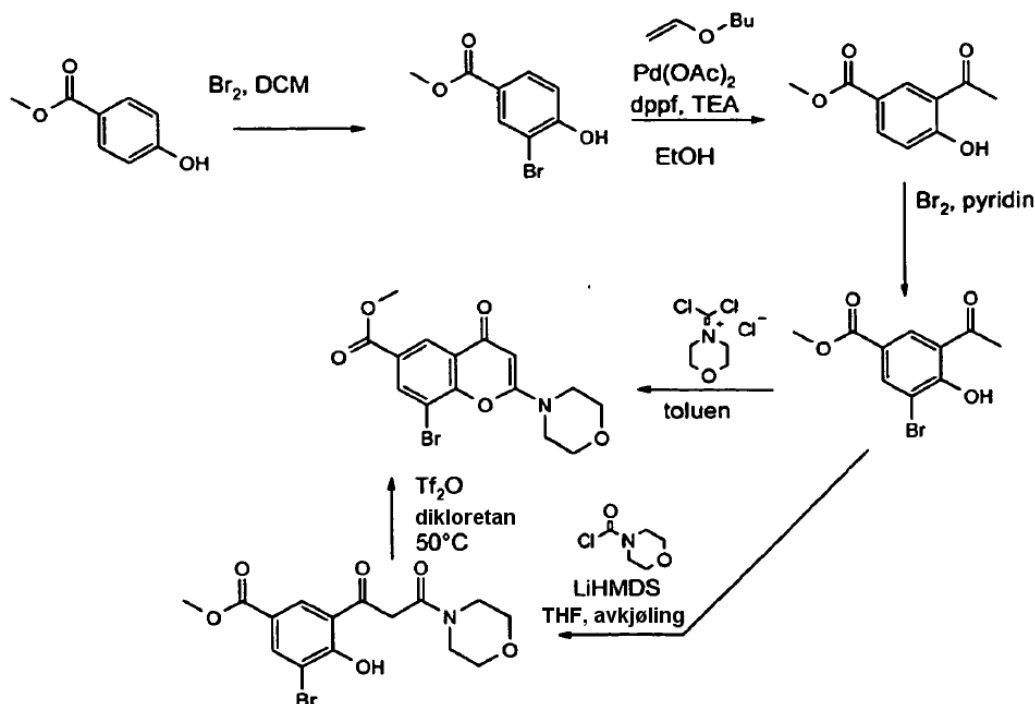
15 vannblandbart løsemiddel, så som for eksempel tetrahydrofuran eller dioksan, ved en temperatur i området, for eksempel 0 °C til -100 °C, foretrukket i området 20–405 °C.

Forbindelser med formel VIII er beskrevet i litteraturen (Ger. Offen, DE 4318756, 1994 og Aust. J. Chem. 2003, 56, 1099), eller de kan fremstilles ved standard

20 fremgangsmåter som er kjente i teknikken.

Forbindelser med formel VIIIa kan alternativt oppnås ved prosedyrer i samsvar med følgende skjema, som er nærmere beskrevet i eksempel 1.00 heri, hvor fremgangsmåten for fremstilling av metyl-8-brom-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-

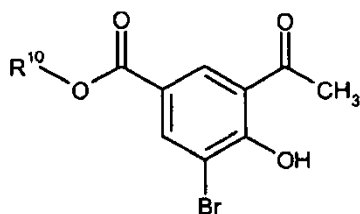
25 karboksylat ved hjelp av en slik fremgangsmåte, tilveiebringes.



hvor DCM er diklormetan, LiHMDS er litium-bis(trimetyl silyl)amid, EtOH er etanol, Dppf er 1,1'-bis-(difenyldfosfin)ferrocen, TEA er trietylamin, THF er tetrahydrofuran og TiF_2O er trifluormetansulfonanhydrid.

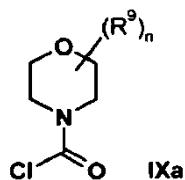
5

For eksempel kan forbindelser med formel VIIIa fremstilles ved reaksjon mellom en forbindelse med formel VIII:



VIII

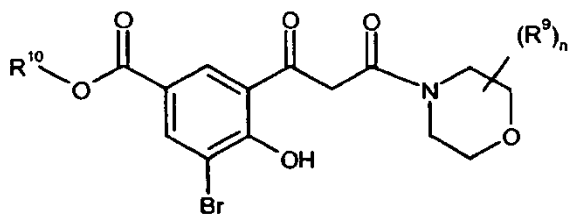
hvor R^{10} er (1–6C)alkyl, beleilig metyl eller etyl, og en forbindelse med formel IXa:



IXa

hvor n og R^9 har hvilke som helst av betydningene definert i det foregående, i nærvær av et egnet aktiveringsmiddel så som, for eksempel, en sterk base, så som for eksempel litium-bis(trimetyl-silyl)amid, for å tilveiebringe en forbindelse, med formel VIIIb:

10



VIIIb

hvoretter en ringlukkingsreaksjon kan utføres for å danne forbindelsen med formel VIIIa.

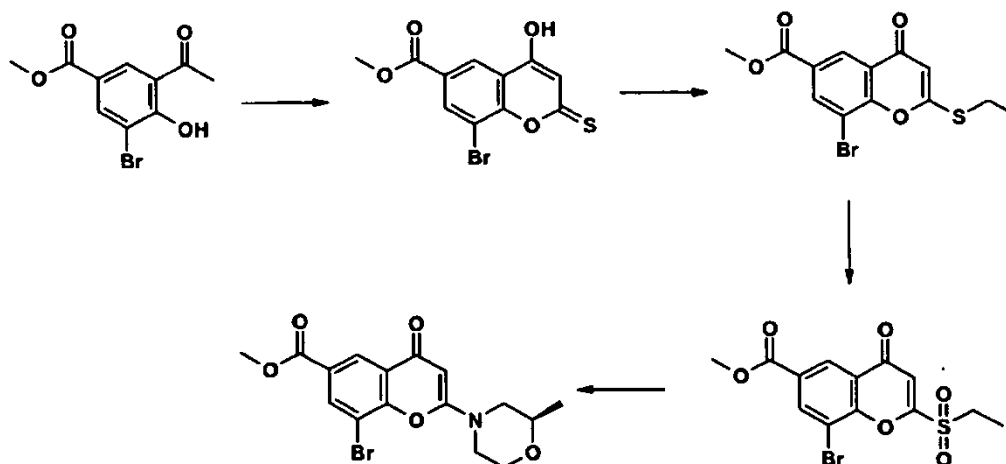
- 5 Reaksjon mellom forbindelsene med formel VIII og dem med formel IXa utføres beleilig i nærvær av et egnet løsemiddel eller fortynningsmiddel så som for eksempel, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, 1,2-dimetoksyetan, benzen, toluen eller xylen, og ved en temperatur for eksempel i området -100 °C til omgivelsestemperatur, foretrukket i området -80 °C til 20 °C.

10

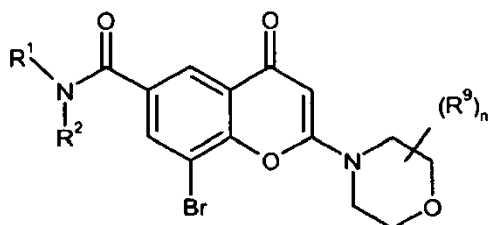
Ringlukkingsreaksjonen for å omdanne en forbindelse med formel VIIIb til en forbindelse med formel VIIIa kan for eksempel utføres ved behandling med et dehydreringsmiddel, så som for eksempel trifluormetansulfonanhydrid, i et egnet løsemiddel så som for eksempel dikloretan ved en temperatur i området, for eksempel 0 °C til -100 °C, beleilig i området 20–60 °C.

15

Alternativt kan forbindelsen med formel VIIIa fremstilles i samsvar med følgende skjema, som er nærmere beskrevet i eksempel 9.0 heri, som beskriver fremstillingen av metyl-8-brom-2-((R)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksylat:



Alternativt kan forbindelser med formel II, for eksempel, fremstilles ved reaksjon mellom en forbindelse med formel XVI:



5

XVI

hvor R^1 , R^2 , n og R^9 har hvilke som helst av betydningene definert i det foregående bortsett fra at enhver tilstedeværende funksjonell gruppe er beskyttet, ved behov, med et egnet stannan så som, for eksempel, tributyl(1-etoksyvinyl)stannan under Stille-betingelser (for ytterligere detaljer om slike betingelser, se for eksempel: "Metal-

10 Catalyzed Cross-Coupling Reactions" andre utgave, utgitt av Armin Meijere, François Diederich, Wiley-VCH, 2004, bind 1, s. 125), hvorefter enhver beskyttelsesgruppe som er tilstedeværende, fjernes.

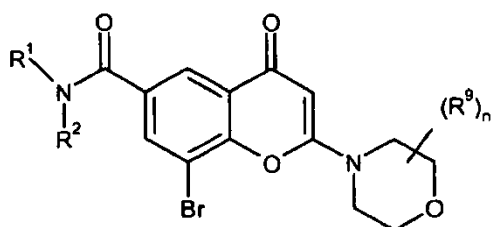
En egnet katalysator for Stille-reaksjonen inkluderer, for eksempel, en metall-

15 katalysator så som en palladium-(0), palladium-(II) for eksempel tetrakis-(trifenylfosfin)palladium-(0), palladium-(II)-klorid, palladium-(II)-bromid, bis(trifenylfosfin)palladium-(II)-klorid, [1,1'-bis(difenylfosfin)ferrocen]-diklorpalladium-(II), tris(dibenzilidenacetone)dipalladium. Eventuelt kan katalysatoren

dannes *in-situ* ved reaksjon mellom én eller flere av katalysatorene ovenfor og et trialkylfosfin, så som, for eksempel, tri-*N*-butylfosfin eller trisykloheksylfosfin.

Reaksjonen utføres beleilig i nærvær av et egnet løsemiddel eller fortynningsmiddel så som for eksempel, *N,N*-dimetylformamid, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, 1,2-dimetoksyetan, benzen, toluen, xylen og ved en temperatur for eksempel i området 20 °C til 150 °C, beleilig i området 60 °C til 120 °C.

Alternativt kan forbindelser med formel II, for eksempel, fremstilles ved reaksjon mellom en forbindelse med formel XVI:



XVI

hvor R^1 , R^2 , n og R^9 har hvilke som helst av betydningene definert i det foregående bortsett fra at enhver tilstedeværende funksjonell gruppe er beskyttet, ved behov, med et egnet alken så som for eksempel, (1-vinyloksy)butan under Heck-betingelser, hvoretter enhver beskyttelsesgruppe som er tilstedeværende, fjernes.

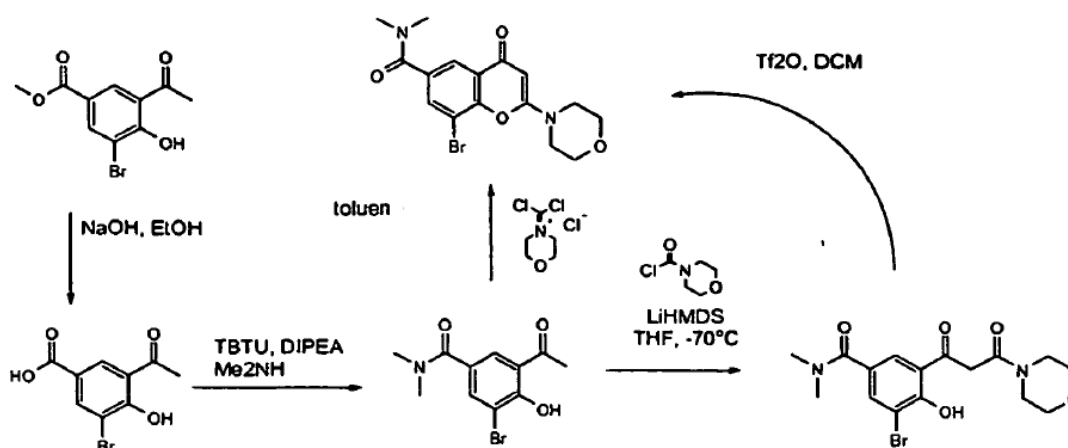
En egnet katalysator for Heck-reaksjonen inkluderer, for eksempel, en metall-katalysator så som en palladium-(0), palladium-(II) for eksempel tetrakis-(trifenylfosfin)palladium-(0), palladium-(II)-klorid, palladium-(II)-bromid, bis(trifenylfosfin)palladium-(II)-klorid, [1,1'-bis(difenylfosfin)ferrocen]-diklorpalladium-(II), tris(dibenzilidenacetone)dipalladium; Eventuelt kan katalysatoren dannes *in-situ* ved reaksjonen mellom én eller flere av de ovennevnte katalysatorene og et trialkylfosfin, så som, for eksempel, tri-*N*-butylfosfin eller trisykloheksylfosfin.

Katalysatoren er beleilig palladium-(II)-acetat i nærvær av bis-(1,3-difenylfosfin)-propan.

Reaksjonen utføres beleilig i nærvær av et egnet løsemiddel eller fortynningsmiddel så som for eksempel, *N,N*-dimetylformamid, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, 1,2-dimetoksyetan, benzen, toluen, xylen eller alkoholer, og ved en temperatur for eksempel i området 20 °C til 150 °C. Etylenglykol anvendes beleilig, og reaksjonen

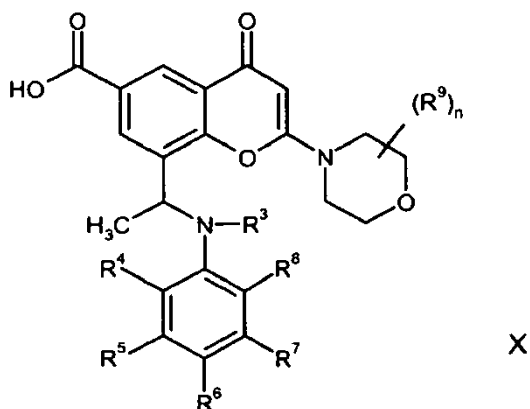
5 utføres ved en temperatur på mellom 90–130 °C.

Et eksempel på et fremgangsmåteskjema som kan anvendes for syntesen av en forbindelse med formel XVI, så som for eksempel 8-brom-*N,N*-dimetyl-2-(morfolin-4-yl)4-okso-4*H*-kromen-6-karboksamid, er skjemaet som følger:

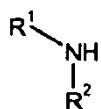


hvor DCM er diklormetan, LiHMDS er litium-bis(trimetyl-silyl)amid, EtOH er etanol, DIPEA er diisopropyletylamin, THF er tetrahydrofuran, Tf₂O er trifluormetansulfonanhydrid og TBTU er 2-(1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouronium-tetrafluorborat.

(b) Krysskoblingreaksjon, beleilig i nærvær av en egnet katalysator som definert i det foregående, mellom en forbindelse med formel X:



hvor R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 og R^8 , n og R^9 har hvilke som helst av betydningene definert i det foregående bortsett fra at enhver tilstedeværende funksjonell gruppe er beskyttet, ved behov, beleilig i nærvær av en egnet base, og et amin med formel VI:



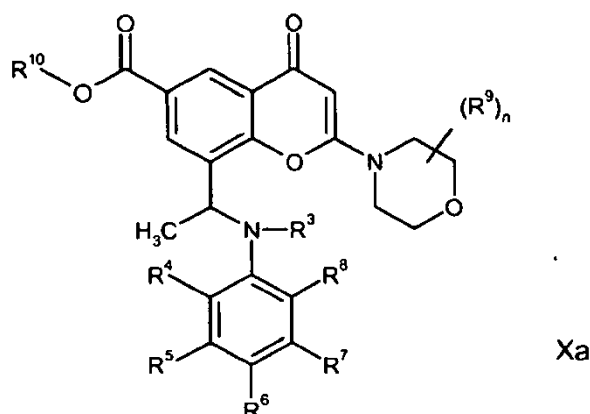
VI

hvor R^1 og R^2 har hvilke som helst av betydningene definert i det foregående bortsett fra at enhver funksjonell gruppe er beskyttet ved behov, i nærvær av et egnet koblingsmiddel så som, for eksempel, TSTU (2-(2,5-dioksopyrrolidin-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouronium-tetrafluorborat) or TBTU (2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouronium-tetrafluorborat), hvorefter enhver beskyttelsesgruppe som er tilstedeværende, fjernes.

Reaksjonen utføres beleilig i nærvær av en egnet base. En egnet base er, for eksempel, en organisk aminbase så som, for eksempel, pyridin, 2,6-lutidin, kollidin, 4-dimetylaminopyridin, trietylamin, *N*-metylmorfolin, diazabisyklo[5.4.0]undek-7-en, diisopropyletylamin, eller, for eksempel, et alkali- eller jordalkalimetallkarbonat eller -hydroksid, for eksempel natriumkarbonat, kaliumkarbonat, kalsiumkarbonat, natriumhydroksid eller kaliumhydroksid.

Reaksjonen utføres beleilig i nærvær av et egnet inert løsemiddel eller fortynningsmiddel så som for eksempel, *N,N*-dimetylformamid, *N*-metylpyrrolidon, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, 1,2-dimetoksyetan, benzen, toluen, xylen, metanol etanol, halogenert løsemiddel så som diklormetan, kloroform eller karbontetraklorid, og ved en temperatur for eksempel i området -50 °C til 100 °C, foretrukket i området 0 °C til 30 °C.

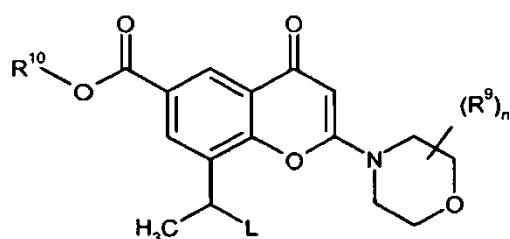
Forbindelser med formel X kan, for eksempel, fremstilles ved en forsåpingsreaksjon, av en forbindelse med formel Xa:



hvor R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 og R^9 har hvilke som helst av betydningene definert i det foregående, og R^{10} er (1–6C)alkyl, beleilig metyl eller etyl.

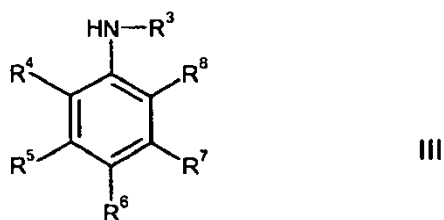
- 5 Forsåpingsreaksjonen utføres for eksempel ved behandling av en forbindelse med formel Xa med et alkali- eller jordalkalimetallhydroksid så som litium-, kalium- eller natriumhydroksid i et egnet løsemiddel så som for eksempel en blanding av etanol og vann eller vannblandbart løsemiddel, så som for eksempel tetrahydrofuran eller dioksan, ved en temperatur i området, for eksempel 0 °C til -100 °C, foretrukket i
- 10 området 20–40 °C.

Forbindelser med formel Xa kan, for eksempel, fremstilles ved reaksjon, beleilig i nærvær av en egnet katalysator som definert i det foregående, mellom en forbindelse med formel XI:



XI

15 hvor n og R^9 har hvilke som helst av betydningene definert i det foregående, R^{10} er (1–6C)alkyl, beleilig metyl eller etyl, og L er en utbyttbar gruppe, og et aminderivat med formel III

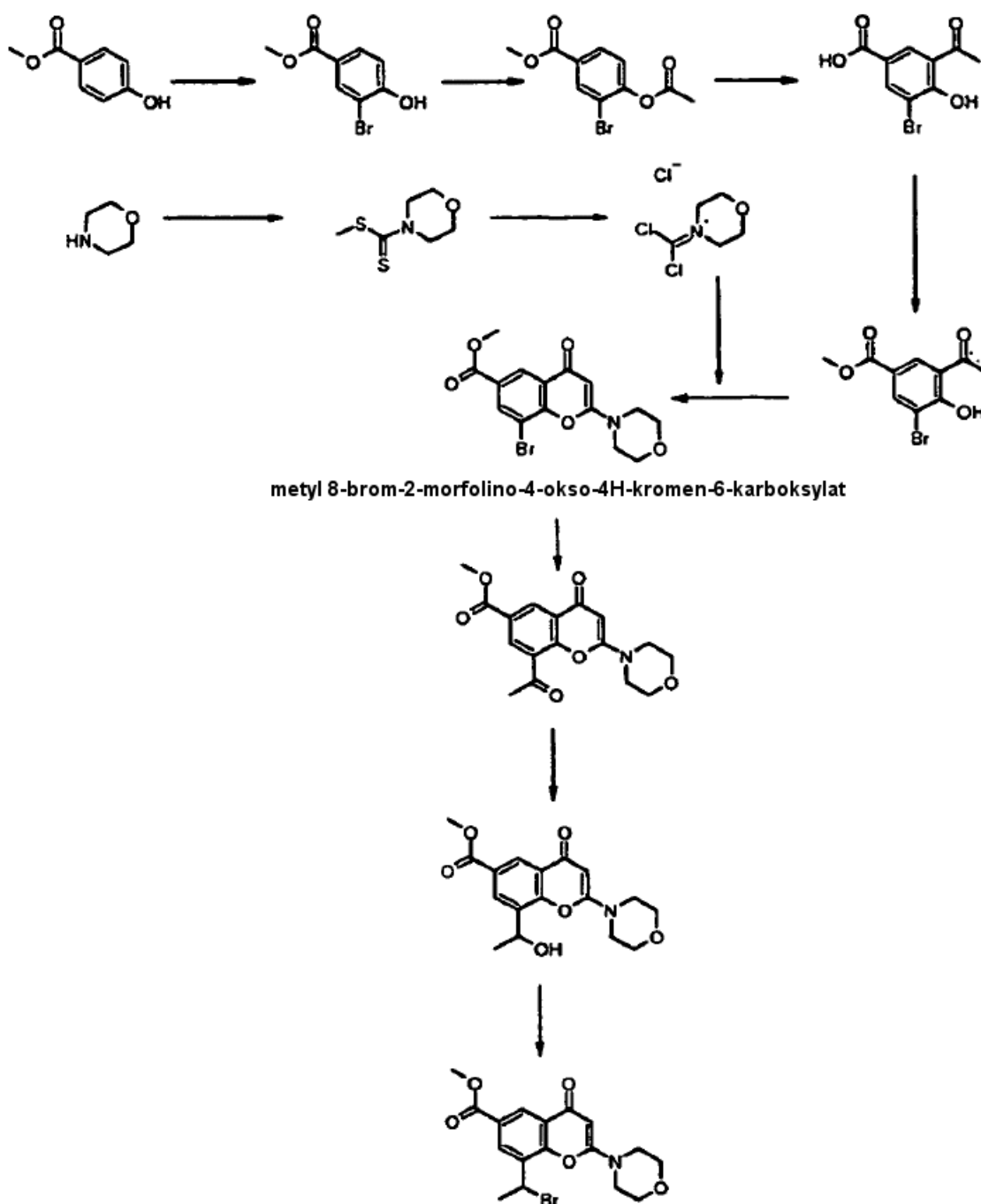


hvor R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 og R^8 har hvilke som helst av betydningene definert i det foregående, hvoretter enhver beskyttelsesgruppe som er tilstedeværende, fjernes.

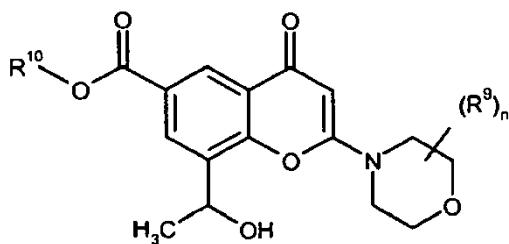
- 5 En egnet utbyttbar gruppe L er, for eksempel, en halogengruppe så som en klor-, brom-, jodgruppe, trifluormetansulfonyl eller metansulfonyl. Den utbyttbare gruppen L er beleilig brom.

- 10 Reaksjonen utføres beleilig i nærvær av et egnet inert løsemiddel eller fortynningsmiddel så som for eksempel, *N,N*-dimetylformamid, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, 1,2-dimetoksyetan, benzen, toluen, xylen, metanol etanol, halogenert løsemiddel så som diklormetan, kloroform eller karbontetraklorid, og ved en temperatur for eksempel i området $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, foretrukket i området $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

- 15 Forbindelser med formel XI kan oppnås ved tilsvarende prosedyrer som dem beskrevet i eksempelet 2.00 heri, hvor fremgangsmåten for fremstilling av utgangsmaterialet 8-(1-(3-klor-2-fluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksylsyre er gitt. Særlig kan forbindelser med formel XI oppnås ved prosedyrer i samsvar med følgende skjema:



For eksempel kan forbindelser med formel XI fremstilles ved reaksjon mellom en forbindelse med formel XII:



XII

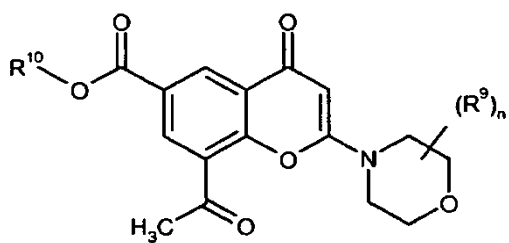
hvor n og R^9 har hvilke som helst av betydningene, og R^{10} er (1–6C)alkyl, beleilig metyl eller etyl, med en agent så som en halogeneringsmiddel, for eksempel en bromineringsmiddel, så som for eksempel fosfortribromid.

5

Reaksjonen utføres beleilig i nærvær av et egnet løsemiddel eller fortynningsmiddel så som for eksempel, *N,N*-dimetylformamid, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, 1,2-dimetoksyetan, benzen, toluen, xylen, halogenert løsemiddel så som DCM, kloroform eller karbontetraklorid og ved en temperatur for eksempel i området $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, foretrukket i området $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

10

Forbindelser med formel XII kan, for eksempel, fremstilles ved reaksjon mellom en forbindelse med formel XIII:



XIII

hvor n og R^9 har hvilke som helst av betydningene, og R^{10} er (1–6C)alkyl, beleilig metyl eller etyl, og et reduksjonsmiddel så som et hydrid, for eksempel en borhydrid-derivert reagens, så som natriumborhydrid.

15

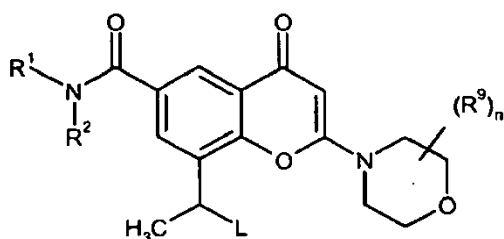
Reaksjonen utføres beleilig i nærvær av et egnet løsemiddel eller fortynningsmiddel så som for eksempel alkoholer (metanol, etanol) eller en blanding av løsemiddel

20

inneholdende alkoholer, og ved en temperatur for eksempel i området -50 °C til 50 °C, foretrukket i området 0 °C til 20 °C.

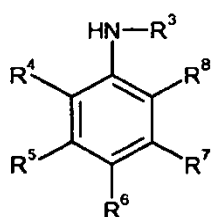
Forbindelser med formel XIII kan oppnås ved å koble forbindelser med formel VIIa med et egnet stannan så som, for eksempel, tributyl(1-etoksyvinyl)stannan under Stille-betingelser, ved hjelp av betingelser rapportert i fremgangsmåtevariant (a). Alternativt kan forbindelser med formel XIII oppnås ved å koble forbindelser med formel VIIa med et egnet alken, så som for eksempel (1-vinyloksy)butan under Heck-betingelser (se betingelser rapportert i fremgangsmåtevariant (a)).

(c) Reaksjonen, beleilig i nærvær av en egnet katalysator som definert i det foregående i fremgangsmåtevariant (b) ovenfor, mellom en forbindelse med formel XIV:



XIV

hvor R^1 , R^2 , n og R^9 har hvilke som helst av betydningene definert i det foregående bortsett fra at enhver tilstedeværende funksjonell gruppe er beskyttet, ved behov, og L er en utbyttbar gruppe, og et aminderivat med formel III



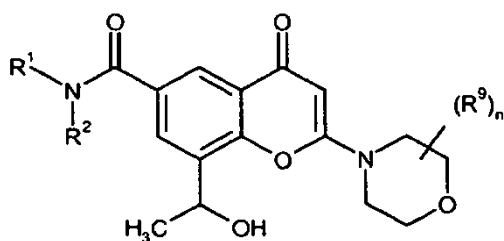
III

hvor R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 og R^8 har hvilke som helst av betydningene definert i det foregående, hvoretter enhver beskyttelsesgruppe som er tilstedeværende, fjernes.

En egnet utbyttbar gruppe L er, for eksempel, en halogengruppe så som en klor-, brom-, jodgruppe, en metansulfonyl- eller trifluormetansulfonylgruppe. Den utbyttbare gruppen L er beleilig brom.

Reaksjonen utføres beleilig i nærvær av et egnet inert løsemiddel eller fortynningsmiddel så som for eksempel, *N,N*-dimetylformamid, *N*-metylpyrrolidon, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, 1,2-dimetoksyetan, benzen, toluen, xylen, metanol etanol, halogenert løsemiddel så som diklormetan, kloroform eller karbontetraklorid, og ved en
 5 temperatur for eksempel i området -50 °C til 100 °C, foretrukket i området 0 °C til 50 °C. Det egnede inerte løsemiddelet er beleilig *N,N*-dimetylformamid.

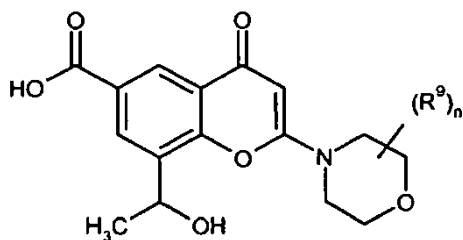
Forbindelser med formel XIV kan, for eksempel, fremstilles ved reaksjon, beleilig i nærvær av en egnet katalysator som definert i det foregående, mellom en forbindelse
 10 med formel XV:



XV

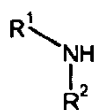
hvor R^1 , R^2 , n og R^9 har hvilke som helst av betydningene definert i det foregående, og et middel så som et halogeneringsmiddel, for eksempel et bromineringsmiddel, så som for eksempel fosfortribromid. Reaksjonen utføres beleilig i nærvær av et egnet inert
 15 løsemiddel eller fortynningsmiddel så som for eksempel, *N,N*-dimetylformamid, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, 1,2-dimetoksyetan, benzen, toluen, xylen, halogenert løsemiddel så som diklormetan, kloroform eller karbontetraklorid, og ved en temperatur for eksempel i området -50 °C til 100 °C, foretrukket i området 0 °C til 30 °C.

Forbindelser med formel XV kan, for eksempel, fremstilles ved en krysskoblingsreaksjon, beleilig i nærvær av en egnet katalysator som definert i det foregående i fremgangsmåtevariant (b) ovenfor, mellom en forbindelse med formel XVa:



XVa

hvor n og R^9 har hvilke som helst av betydningene definert i det foregående bortsett fra at enhver tilstedeværende funksjonell gruppe er beskyttet ved behov, beleilig i nærvær av en egnet base, og et amin med formel VI:



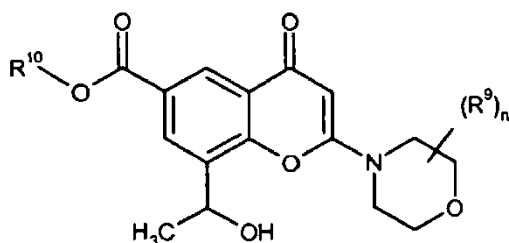
VI

hvor R^1 og R^2 har hvilke som helst av betydningene definert i det foregående bortsett fra at enhver funksjonell gruppe er beskyttet ved behov, i nærvær av et egnet koblingsmiddel så som, for eksempel, TSTU (2-(2,5-dioksopyrrolidin-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouronium-tetrafluorborat) or TBTU (2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouronium-tetrafluorborat), hvorefter enhver beskyttelsesgruppe som er tilstedeværende, fjernes.

Reaksjonen utføres beleilig i nærvær av en egnet base. En egnet base er, for eksempel, en organisk aminbase så som, for eksempel, pyridin, 2,6-lutidin, kollidin, 4-dimetylamino-pyridin, trietylamin, *N*-metylmorfolin, diazabisyklo[5.4.0]undek-7-en, diisopropyletylamin, eller, for eksempel, et alkali- eller jordalkalimetallkarbonat eller -hydroksid, for eksempel natriumkarbonat, kaliumkarbonat, kalsiumkarbonat, natriumhydroksid eller kaliumhydroksid.

Reaksjonen utføres beleilig i nærvær av et egnet inert løsemiddel eller fortynningsmiddel så som for eksempel, *N,N*-dimetylformamid, *N*-metylpyrrolidon, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, 1,2-dimetoksyetan, benzen, toluen, xylen, metanol etanol, halogenert løsemiddel så som diklormetan, kloroform eller karbontetraklorid, og ved en temperatur for eksempel i området $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, foretrukket i området $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Forbindelser med formel XVa kan, for eksempel, fremstilles ved en forsåpingsreaksjon av en forbindelse med formel XII:



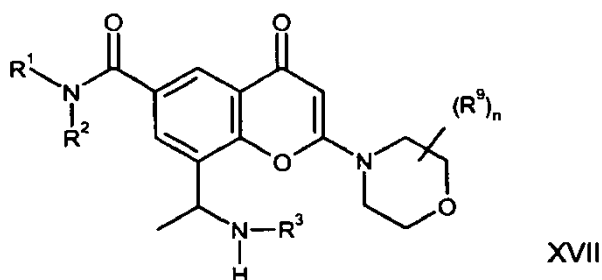
XII

- 5 hvori n og R^9 har hvilke som helst av betydningene, og R^{10} er (1–6C)alkyl, beleilig metyl eller etyl.

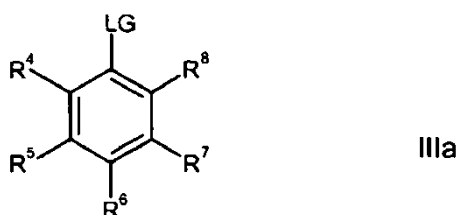
Forsåpingsreaksjonen for eksempel utføres ved behandling av en forbindelse med formel XII med et alkali- eller jordalkalimetallhydroksid så som litium-, kalium- eller
 10 natriumhydroksid i et egnet løsemiddel så som for eksempel metanol, eller en blanding av etanol og vann eller vannblandbart løsemiddel, så som for eksempel tetrahydrofuran eller dioksan, ved en temperatur i området, for eksempel 0 °C til -100 °C, foretrukket i området 20–40 °C.

- 15 Alternativt kan forbindelser med formel XV, for eksempel, fremstilles en reduksjonsreaksjon av en forbindelse med formel II, hvor det benyttes et egnet reduksjonsmiddel, så som for eksempel et metallborhydrid så som for eksempel natriumborhydrid. Reaksjonen utføres beleilig i nærvær av et egnet løsemiddel eller fortynningsmiddel, så som for eksempel en alkohol så som metanol eller etanol eller en blanding av
 20 løsemiddel inneholdende alkoholer, generelt i nærvær av en svak syre så som eddiksyre. Reaksjonen utføres beleilig ved en temperatur i området, for eksempel, 0 °C til 30 °C.

(d) Reaksjonen mellom en forbindelse med formel XVII:



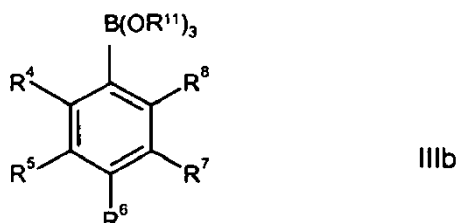
hvor R^1 , R^2 , R^3 , n og R^9 har hvilke som helst av betydningene definert i det foregående bortsett fra at enhver tilstedeværende funksjonell gruppe er beskyttet, og forbindelse med formel IIIa



hvor R^4 , R^5 , R^6 , R^7 og R^8 har hvilke som helst av betydningene definert i det foregående og LG er en egnet forlatende gruppe, så som for eksempel, en halogengruppe så som en klor-, brom-, jodgruppe (beleilig brom eller jod), hvorefter enhver beskyttelsesgruppe som er tilstedeværende, fjernes.

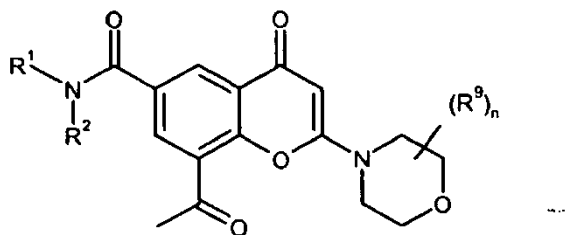
Egnede reaksjoner av denne typen er beskrevet som Buchwald-koblingsreaksjoner med palladium i "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions", andre utgave, utgitt av Armin Meijere, François Diederich, Wiley-VCH, 2004, bind 1, s. 699).

Alternativt kan forbindelser med formel I fremstilles ved Chan-Lam-koblingsreaksjoner, i hvilke en forbindelse med formel XVII får reagere med en forbindelse med formel IIIb:



hvor R^{11} er (1–3C)alkyl eller H. En slik katalyseres beleilig av en kobberkilde, så som for eksempel kobber-(II)-acetat i DCM og utføres gjennom eksponering for atmosfærisk oksygen ved romtemperatur (Tetrahedron Letters, 1998,2933).

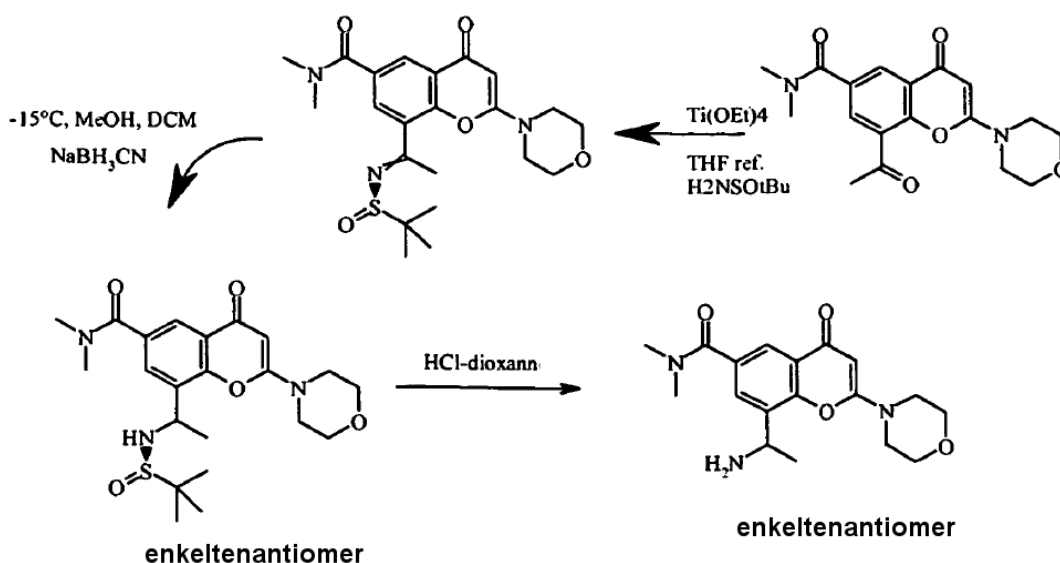
Forbindelser med formel XVII kan, for eksempel, fremstilles ved en reduktiv amineringsreaksjon mellom en forbindelse med formel II:



II

hvor R^1 , R^2 , n og R^9 har hvilke som helst av betydningene definert i det foregående
 5 bortsett fra at enhver tilstedeværende funksjonell gruppe er beskyttet, ved behov, og et amin med formel R^3NH_2 eller en ekvivalent, hvor R^3 har hvilke som helst av betydningene definert i det foregående, i nærvær av et reduksjonsmiddel, hvorefter enhver beskyttelsesgruppe som er tilstedeværende, fjernes.

10 Der forbindelsen med formel I er en enkelt optisk aktiv enantiomer (der kiralt senter er karbonatomet som gruppene metyl og -N-fenyl(R^4)(R^5)(R^6)(R^7)(R^8) er bundet til), kan tilsvarende prosedyrer som dem som er skissert i følgende skjema, benyttes for å fremstille forbindelser med formel XVII (for flere detaljer om et bestemt eksempel på dette, se eksempel 8.00 heri):



15 hvor $Ti(OEt)_4$ er titanium-(IV)-tetraetoksid, (R)- $H_2NSOtBu$ er (R)-2-metylpropan-2-sulfonamid, DCM er diklormetan, MeOH er metanol og THF er tetrahydrofuran.

For eksempel kan en enkelt optisk aktiv enantiomer med formel XVII fremstilles ved en reaksjon mellom en forbindelse med formel II og en kiral ekvivalent til $_3\text{NH}_2$ så som et kiralt sulfinamid, for eksempel (R)-2-metylpropan-2-sulfinamid, for å gi et

5 tilsvarende imin. Denne reaksjonen utføres beleilig i nærvær av en Lewis-syre så som titanium-(IV)-tetraetoksid Reaksjonen utføres beleilig i nærvær av et egnet inert løsemiddel eller fortynningsmiddel så som for eksempel, *N,N*-dimetylformamid, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, 1,2-dimetoksyetan, benzen, toluen, xylen, halogenert løsemiddel så som diklormetan, kloroform eller karbontetraklorid, og ved en

10 temperatur for eksempel i området $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, foretrukket i området $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Reduksjon av det tilsvarende iminet utføres deretter ved hjelp av et reduksjonsmiddel så som et borhydrid, for eksempel, natriumcyanoborhydrid, hvorefter enhver

15 beskyttelsesgruppe som er tilstedeværende, fjernes. Reaksjonen utføres beleilig i nærvær av en svak syre. En egnet svak syre er, for eksempel, eddiksyre. Reaksjonen utføres beleilig i nærvær av en alkohol så som metanol eller etanol, eller en blanding av an alkohol og et egnet inert løsemiddel eller fortynningsmiddel så som for eksempel, *N,N*-dimetylformamid, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, 1,2-dimetoksyetan, benzen,

20 toluen, xylen, halogenert løsemiddel så som diklormetan, kloroform eller karbontetraklorid, og ved en temperatur for eksempel i området $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, foretrukket rundt $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$

Det skal forstås at andre permutasjoner av fremgangsmåtetrinnene i fremgangsmåte-

25 variantene beskrevet ovenfor, også er mulig. For eksempel vil en forbindelse med formel I kunne fremstilles ved hjelp av tilsvarende prosedyrer som dem beskrevet i prosessvariant (a) til (d), men hvori det siste trinnet i prosedyren er innføringen av morfolin-(R^9)_n-gruppen.

30 Det skal forstås at en hvilken som helst forbindelse med formel I oppnådd ved hvilke som helst av fremgangsmåtene beskrevet i det foregående, kan omdannes til en annen forbindelse med formel I ved behov. For eksempel kan en forbindelse med formel I

hvor R^3 er H, omdannes til en forbindelse med formel I i hvilken R^3 er (1–3C)alkyl, ved alkylering med et alkyleringsmiddel. For eksempel, der R^3 er metyl, kan et egnet alkyleringsmiddel så som dimetylsulfat eller metyljodid anvendes. Reaksjonen kan utføres i nærvær av en sterk base, så som for eksempel natrium-bis(trimetylsikyl)amid
5 eventuelt i nærvær av en egnet kroneter (for eksempel 1,4,7,10,13-pentaoksyklopentadekan, også kjent som 15-kron-5 for natrium) ved lav temperatur (- 78°C til 0 °C) i et inert løsemiddel så som for eksempel THF.

Når et farmasøytisk akseptabelt salt av et kromenonderivat med formel I, for eksempel
10 et syreaddisjonssalt, er nødvendig, kan det for eksempel oppnås ved reaksjon mellom kromenonderivatet og en egnet syre.

Når et farmasøytisk akseptabelt prodrug av et kromenonderivat med formel I er nødvendig, kan det oppnås ved hjelp av en konvensjonell prosedyre. For eksempel kan
15 en *in vivo*-spaltbar ester av et kromenonderivat med formel I oppnås ved, for eksempel, reaksjon mellom en forbindelse med formel I inneholdende en karboksygruppe, og en farmasøytisk akseptabel alkohol, eller ved reaksjon mellom en forbindelse med formel I inneholdende en hydroksygruppe, og en farmasøytisk akseptabel karboksylsyre. For eksempel kan et *in vivo*-spaltbart amid av et kromenonderivat med formel I oppnås
20 ved, for eksempel, reaksjon mellom en forbindelse med formel I inneholdende en karboksygruppe, og et farmasøytisk akseptabelt amin, eller ved reaksjon mellom en forbindelse med formel I inneholdende en aminogruppe, og en farmasøytisk akseptabel karboksylsyre.

Fagmannen innen organisk syntese vil også forstå at enkelte av ringsubstituentene i
25 forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan innføres ved standard aromatiske substitusjonsreaksjoner eller genereres ved konvensjonelle modifikasjoner av funksjonelle grupper enten forut for eller umiddelbart etter fremgangsmåtene nevnt ovenfor, og er som sådan inkludert i fremgangsmåteaspektet av oppfinnelsen. Slike
30 reaksjoner og modifikasjoner inkluderer, for eksempel, innføring av en substituent ved hjelp av en aromatisk substitusjonsreaksjon, reduksjon av substituent, alkylering av substituent, acylering av substituent, amidering av substituent og oksidering av

substituenten. Reagensene og reaksjonsbetingelsene for slike prosedyrer er velkjente innen kjemi. Bestemte eksempler på aromatiske substitusjonsreaksjoner inkluderer innføring av en nitrogruppe ved hjelp av konsentrert salpetersyre, innføring av en acylgruppe ved hjelp av, for eksempel, et acylhalogenid og Lewis-syre (så som aluminiumtriklorid) under Friedel Crafts-betingelser; innføring av en alkylgruppe ved hjelp av et alkylhalogenid og Lewis-syre (så som aluminiumtriklorid) under Friedel Crafts-betingelser; og innføring av en halogengruppe. Bestemte eksempler på modifikasjoner inkluderer reduksjon av en nitrogruppe til en aminogruppe, for eksempel ved katalytisk hydrogenering med en nikkelkatalysator, eller behandling med jern i nærvær av saltsyre med oppvarming; okdisering av alkyltio til alkylsulfinyl eller alkylsulfonyl.

Det skal også forstås at det, i noen av reaksjonene nevnt i det foregående, kan være nødvendig eller ønskelig å beskytte eventuelle sensitive grupper i forbindelsene. Tilfellene hvor beskyttelse er nødvendig eller ønskelig, og egnede fremgangsmåter for beskyttelse, er kjente for fagmannen. Konvensjonelle beskyttelsesgrupper kan anvendes i samsvar med standard praksis (for illustrasjon, se T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991). Således kan det, dersom reaktanter inkluderer grupper så som amino, karboksy eller hydroksy, være ønskelig å beskytte gruppen i noen av reaksjonene nevnt heri.

En egnet beskyttelsesgruppe for en amino- eller alkylaminogruppe er, for eksempel, en acylgruppe, for eksempel en alkanoylgruppe så som acetyl, en alkoksykarbonylgruppe, for eksempel en metoksykarbonyl-, etoksykarbonyl- eller t-butoksykarbonylgruppe, en arylmetoksykarbonylgruppe, for eksempel benzyloksykarbonyl, eller en aroylgruppe, for eksempel benzoyl. Avbeskyttelsesbetingelsene for beskyttelsesgruppene ovenfor varierer nødvendigvis etter valg av beskyttelsesgruppe. Således kan for eksempel en acylgruppe så som en alkanoyl- eller en alkoksykarbonylgruppe, fjernes, for eksempel ved hydrolyse med en egnet base så som et alkalimetallhydroksid, for eksempel litium- eller natriumhydroksid. Alternativt kan en acylgruppe så som en t-butoksykarbonylgruppe fjernes, for eksempel, ved behandling med en egnet syre som salt-, svovel- eller fosforsyre eller trifluoreddiksyre, og en arylmetoksykarbonylgruppe så som en

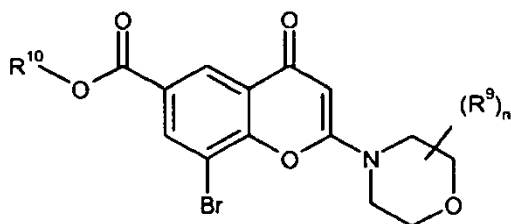
benzyloksykarbonylgruppe kan fjernes, for eksempel, ved hydrogenering over en katalysator så som palladium-på-karbon, eller ved behandling med en Lewis-syre, for eksempel bor-tris(trifluoracetat). En egnet alternativ beskyttelsesgruppe for en primær aminogruppe er, for eksempel, en ftaloylgruppe som kan fjernes ved behandling med et alkylamin, for eksempel dimetylaminopropylamin, eller med hydrazin.

En egnet beskyttelsesgruppe for en hydroksygruppe er, for eksempel, en acylgruppe, for eksempel en alkanoylgruppe så som acetyl, en aroylgruppe, for eksempel benzoyl, eller en arylmetylgruppe, for eksempel benzyl. Avbeskyttelsesbetingelsene for beskyttelsesgruppene ovenfor vil nødvendigvis variere etter valg av beskyttelsesgruppe. Således kan for eksempel en acylgruppe så som en alkanoyl- eller en aroylgruppe, fjernes, for eksempel ved hydrolyse med en egnet base så som et alkalimetallhydroksid, for eksempel litium- eller natriumhydroksid. Alternativt kan en arylmetylgruppe så som en benzylgruppe, fjernes, for eksempel, ved hydrogenering over en katalysator så som palladium-på-karbon.

En egnet beskyttelsesgruppe for en karboksygruppe er, for eksempel, en esterdannende gruppe, for eksempel en metyl- eller en etylgruppe, som kan fjernes, for eksempel, ved hydrolyse med en base så som natriumhydroksid, eller for eksempel en t-butylgruppe som kan fjernes, for eksempel, ved behandling med en syre, for eksempel en organisk syre så som trifluoreddiksyre, eller for eksempel en benzylgruppe som kan fjernes, for eksempel, ved hydrogenering over en katalysator så som palladium-på-karbon.

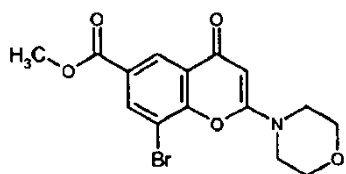
Beskyttelsesgruppene kan fjernes i et hvilket som helst beleilig stadium av syntesen ved hjelp av konvensjonelle teknikker som er velkjente innen kjemi.

Enkelte av mellomproduktene (for eksempel, forbindelser med formel II, IV, V, VII, VIIla, VIIlb, X, Xa, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVa, XVI, XVII) definert heri er nye, og disse tilveiebringes som et ytterligere trekk ved oppfinnelsen. For eksempel kan forbindelser med formel VIIla (hvor n , R^9 og R^{10} har hvilke som helst av betydningene definert i det foregående) være nyttige som mellomprodukter i fremstillingen av bestemte forbindelser ifølge oppfinnelsen:



VIIIa

Dessuten kan den følgende forbindelsen være nyttig som et mellomprodukt i fremstillingen av bestemte forbindelser ifølge oppfinnelsen:



5

metyl-8-brom-2-morfolin-4-yl-4-okso-4H-kromen-6-karboksylat

Biologiske analyser

- 10 Assayene som følger, kan anvendes for å måleeffektene av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen som hemmere av PI3-kinaseenzymer, som hemmere av fosfo-AKT (ser473) i MAD-MB-468 celler *in vitro*, som hemmere av fosfo-AKT (scr473) *in vivo* hos atymiske Swiss-nakenmus, og som hemmere av tumorvekst *in vivo* hos atymiske Swiss-nakenmus transplantert med den humane prostaticke
- 15 adenokarsinomcellelinjen, PC3.

(a) *In vitro*-enzymhemningsassay

- Hemmingen av PI3K β , PI3K α , PI3K γ og PI3K δ ble evaluert i et Kinase Glo-basert
- 20 enzymaktivitetsassay ved hjelp av humane rekombinante enzymer. Assayet måler utmattelse av ATP etter inkubering med enzym, PIP2 og ATP pluss forbindelse. ATP detekteres mot slutten av reaksjonen ved tilsetning av Kinase Glo-reagens, i denne anvender Ultra GloTM-luciferase (Promega) ATP-et som et substrat for å katalysere mono-oksygeneringen av luciferin og genereringen av lys. Det finnes et direkte forhold

mellom luminescensen målt med Kinase-Glo Plus-reagensen og mengden av resterende ATP i en fullført kinasereaksjon og luminescens er omvendt relatert til kinaseaktivitet. Tolv ulike forbindelseskonsentrasjoner ble testet, og rådata fra hemmingen av PI3K β , PI3K α , PI3K γ og PI3K δ ble plottet kontra hemmerkonsentrasjon.

5

Nærmere om fremgangsmåten:

Forbindelser i 100 % DMSO ble tilsatt i assayplater ved akustisk fordeling.

- 10 PI3K β ble tilsatt i en Tris-buffer (50 mM Tris pH 7,4, 0,05 % CHAPS, 2,1 mM DTT, og 10 mM MgCl₂) og satt til preinkubering med forbindelse i 20 minutter forut for tilsetning av substratløsning inneholdende PIP2 og ATP. Enzymreaksjonen ble stanset etter 80 minutter ved tilsetningen av Kinase Glo-deteksjonsløsning. Plater ble satt i
- 15 Luminescence ATP 384) med forsterkningsgrad satt til maks brønn. Sluttkonsentrasjonen av DMSO, ATP og PIP2 i assayet var henholdsvis 1 %, 8 μ M, og 80 μ M.

Dataanalyse

20

IC₅₀-verdier ble beregnet ved hjelp av en log-kurvetilpasning til en ikke-lineær regresjonspakke, som tilpasset rådata til hemmerkonsentrasjon. IC₅₀-verdien er konsentrasjonen av testforbindelse som hemmet 50 % av enzymaktivitet.

(b) Protokoll for deteksjon av fosfo-AKT (ser473) i MAD-MB-468-celler

25

MDA-MB-468-celler (humant bryst-adenokarsinom ATCC HTB 132) sås i 384-brønns sorte flatbunnede Greiner-plater med automatisert cellekulturrobot (Selec T). Celler kan også opprettholdes manuelt og sås i plater ved hjelp av multidrop eller

30 Wellmate. Celler sådd med 1500 celler/brønn i 40 μ l DMEN inneholdende 10 % FCS og 1 % glutamin. Celleplater inkuberes i 18 timer i en 37 °C inkubator.

Forbindelser doseres på celler ved hjelp av en akustisk Echo-fordeler, som fordeler nl-kvantiteter av forbindelse eller DMSO. Forbindelser doseres i et 12-punkts konsentrasjonsområde fra 30 μ M toppdose, 28 forbindelser doseres på én plate. Det er 17 positive kontrollbrønner med DMSO alene per plate, og 16 negative kontrollbrønner som er dosert med en konsentrasjon av referanseforbindelse som vil eliminere pAKT-signalet. Plater inkuberes ved 37 °C i 2 timer, celler er de fiksert ved tilsetning av 10 μ l av en 3,7 % formaldehydløsning i et avtrekksskap ved hjelp av en Wellmate. Etter 30 minutter for å tillate fiksering, ble fikstivet og mediet fjernet og platene vasket med Proclin PBS/A ved hjelp av Tecan PW384-platevasker i et avtrekksskap. Brønner blokkeres og permeabiliseres med tilsetningen av 40 μ l PBS inneholdende 0,5 % Tween20 og 1 % marvel ved hjelp av en Wellmate, og inkuberes i 60 minutter ved romtemperatur.

Permeabiliserings- og blokkeringsbuffer fjernet ved hjelp av Tecan PW384 platevasker, deretter 20 μ l primærantistoffløsning tilsatt ved hjelp av en Wellmate. Primærantistoffløsningen er en 1:500 fortynning av Rabbit anti-fosfo AKT Ser 473 (Cell signalling technologies katalognummer #3787) i PBS/T inneholdende 1 % marvel (tørket melkepulver) og inkuberes over natten ved 4 °C.

Plates er vasket ved hjelp av en Tecan PW384 platevasker tre ganger med fosfatbufret saltløsning + 0,05 % (v/v) Polysorbate20 og Proclin300 (Supelco). 20 μ l sekundærantistoffløsning tilsettes deretter i hver brønn ved hjelp av en Wellmate, og inkuberes i 1 time ved romtemp. Sekundærantistoffløsningen er en 1:1000 fortynning av Alexa Fluor 488 anti-Rabbit (Molecular Probes kat.-nr. A11008) fortynnet i fosfatbufret saltløsning + 0,05 % (v/v) Polysorbate20 inneholdende 1 % marvel. Plater vaskes tre ganger som før, deretter tilsettes 20 μ l PBS i hver brønn, og plater forsegles med sort plateforsegler.

Platene avleses på en Acumen-leser så snart som mulig. Ved hjelp av dette systemet kan IC₅₀-verdier genereres, og platenes kvalitet bestemmes ved kontrollbrønner. Referanseforbindelser kjøres hver gang for å overvåke assayets effektive virkning.

(c) Protokoll for deteksjon av fosfo-AKT (ser473) hos atymiske Swiss-nakenmus

Atymiske Swiss-nakenmus kan transplanteres s.c. med human prostatisk adenokarsinomcellelinje PC3 (ATCC CRL1435) for å bestemme PI3-kinasehemmeres antitumoraktivitet. På dag 0 ble 1×10^6 celler i 50 % MatrigelTM (BD Biosciences #354234) injisert s.c. på dyrenes venstre flanke. Dyr randomiseres til nødvendige gruppestørrelser (typisk 5 per behandlingsgruppe) når tumorer når et volum på $\sim 400\text{--}600 \text{ mm}^3$, og behandling påbegynnes. Tumorer tas ved avslutning og hurtigfryses i flytende nitrogen og oppbevares ved -80°C frem til analyse.

1 ml lysisbuffer pluss fosfatasehemmere Sigma #P2850, Sigma #P5726 (fortynnet 1:100) og proteasehemmere Sigma #P8340 (fortynnet 1:200) tilsettes i hver tumor i et Fastprep-tube. Tumorene homogeniseres i 1 minutt på Fastprep-maskinen og legges deretter på is i 10 minutter. Prøver spinnes i 10 minutter ved 13 000 rpm i en avkjølt sentrifuge. Rensede lysater tas deretter inn i nye rør, og 5 μl anvendes til et proteinbestemmelsesassay. All tumorprøver fortynnes til samme konsentrasjon slik at 15 μg kjøres per rekke på en 4–15 % NuPAGE Bis-Tris-geler (Invitrogen) i 90 minutter ved 140 volt. Prøvene randomiseres slik at geleffektene minimeres. Etter flekking på nitrocellulosemembraner blokkeres de i én time, inkuberes deretter over natten med en 1:500 fortynning av antistoff til enten total AKT (CST # 9272) eller fosfo-AKT-ser 473 (CST # 9271). Flekker vaskes tre ganger i PBST før inkubering i én time ved romtemperatur med en 1:2,000 fortynning av sekundært anti-kanin HRP-bundet antistoff (CST # 7074). Blokk- og antistoff-inkuberingsbuffer er 5 % tørket melkepulver i PBS med 0,05 % polysorbat. Flekker vaskes tre ganger i PBS/T, visualiseres deretter ved hjelp av Pierce West Dura ECL-sett og ChemiGenius. Bånd kvantifiseres og det oppnås et forhold mellom fosfo- og totalt signal for hver prøve. Det beregnes gjennomsnitt av kontrollene, og hver behandlingsprøve normaliseres til den gjennomsnittlige kontrollverdien.

(d) Protokoll for deteksjon av tumorveksthemming hos atymiske Swiss-nakenmus transplantert med human prostatisk adenokarsinom-cellelinje PC3

Atymiske Swiss-nakenmus kan transplanteres s.c. med den humane prostaticke adenokarsinomcellelinjen PC3 (ATCC CRL1435) for å bestemme PI3-kinasehemmeres antitumoraktivitet. På dag 0 ble 1×10^6 celler i 50 % Matrigel (BDM) injisert s.c. på dyrenes venstre flanke. Dyr randomiseres til grupper på 10–15 når tumorer når et volum på $\sim 200\text{--}300 \text{ mm}^3$, og behandling påbegynnes. Dyr doseres i 2–4 uker på peroral, intravenøs eller intra-peritoneal måte med forbindelse (og eventuelt en cyp-hemmer så som 1-aminobenzotriazol) i et egnet vehikkel ved definerte doser. Tumorer måles vanligvis to ganger i uken ved måleklave, og tumorvolum beregnes ved hjelp av den elliptiske formelen ($\pi/6 \times \text{bredde} \times \text{bredde} \times \text{lengde}$).

10

Selv om de farmakologiske egenskapene til forbindelsene med formel I varierer med strukturell endring som ventet, kan aktivitet som innehas av forbindelser med formel I, generelt demonstreres ved følgende konsentrasjoner eller doser i én eller flere av testene ovenfor (a) og (b) :-

15 Test (a):- IC_{50} kontra PI3K β i området, for eksempel, 1nM – 25 μM ;

Test (b):- IC_{50} kontra cellulær fosfo-AKT (ser473) i MAD-MB-468-celler, i området, for eksempel, 1nM – 25 μM ;

Bestemte forbindelser ifølge oppfinnelsen har beleilig aktivitet ved følgende konsentrasjoner eller doser i én eller flere av testene ovenfor (a) og (b):-

20 Test (a):- IC_{50} kontra PI3K β i området, for eksempel, 1nM – 10 μM ;

Test (b):- IC_{50} kontra cellulær fosfo-AKT (ser473) i MAD-MB-468-celler, i området, for eksempel, 1nM – 20 μM ;

25 Bestemte forbindelser ifølge oppfinnelsen har beleilig aktivitet ved følgende konsentrasjoner eller doser i én eller flere av testene ovenfor (a), (b), (c) og (d):-

Test (a):- IC_{50} kontra PI3K β i området, for eksempel, 1nM – 10 μM ;

Test (b):- IC_{50} kontra cellulær fosfo-AKT (ser473) i MAD-MB-468-celler, i området, for eksempel, 1nM – 20 μM ;

30 Test (c):- $>50\%$ hemming av fosfo-AKT (ser473) *in vivo* i området, for eksempel, 1–200 mg/kg/dag;

Test (d):- xenograftaktivitet i området, for eksempel, 1–200 mg/kg/dag.

For eksempel har kromenonforbindelsen beskrevet som eksempel 1.00 aktivitet i test (a) med en IC_{50} kontra PI3K β på tilnærmet 2 nM; og aktivitet i test (b) med en IC_{50} kontra cellulær cellulær fosfo-AKT (ser473) i MAD-MB-468-celler på tilnærmet 9 nM.

5 For eksempel har kromenonforbindelsen beskrevet som eksempel 2.05 aktivitet i test (a) med en IC_{50} kontra PI3K β på tilnærmet 5 nM; og aktivitet i test (b) med en IC_{50} kontra cellulær cellulær fosfo-AKT (ser473) i MAD-MB-468-celler på tilnærmet 17 nM.

10 For eksempel har kromenonforbindelsen beskrevet som eksempel 3.03 aktivitet i test (a) med en IC_{50} kontra PI3K β på tilnærmet 9 nM; og aktivitet i test (b) med en IC_{50} kontra cellulær cellulær fosfo-AKT (ser473) i MAD-MB-468-celler på tilnærmet 35 (37) nM. Verdien gitt i parentes er en gjennomsnittlig IC_{50} verdi beregnet fra et større antall replikater enn det som ble anvendt for å beregne den første verdien som er anført
15 for den gitte eksempelforbindelsen.

For eksempel har kromenonforbindelsen beskrevet som eksempel 3.04 aktivitet i test (a) med en IC_{50} kontra PI3K β på tilnærmet 11 nM; og aktivitet i test (b) med en IC_{50} kontra cellulær cellulær fosfo-AKT (ser473) i MAD-MB-468-celler på tilnærmet
20 12 nM.

For eksempel har kromenonforbindelsen beskrevet som eksempel 3.06 aktivitet i test (a) med en IC_{50} kontra PI3K β på tilnærmet 6 nM; og aktivitet i test (b) med en IC_{50} kontra cellulær cellulær fosfo-AKT (ser473) i MAD-MB-468-celler på tilnærmet 9 nM.

25 For eksempel har kromenonforbindelsen beskrevet som eksempel 3.06a aktivitet i test (a) med en IC_{50} kontra PI3K β på tilnærmet 3,7 μ M; og aktivitet i test (b) med en IC_{50} kontra cellulær cellulær fosfo-AKT (ser473) i MAD-MB-468-celler på tilnærmet 13,5 μ M.

30 For eksempel har kromenonforbindelsen beskrevet som eksempel 3.06b aktivitet i test (a) med en IC_{50} kontra PI3K β på tilnærmet 2 nM; og aktivitet i test (b) med en IC_{50}

kontra cellulær cellulær fosfo-AKT (ser473) i MAD-MB-468-celler på tilnærmet 5 (3) nM. Verdien gitt i parentes er en gjennomsnittlig IC_{50} verdi beregnet fra et større antall replikater enn det som ble anvendt for å beregne den første verdien som er anført for den gitte eksempelforbindelsen.

5

For eksempel har kromenonforbindelsen beskrevet som eksempel 3.07 aktivitet i test (a) med en IC_{50} kontra PI3K β på tilnærmet 29 nM; og aktivitet i test (b) med en IC_{50} kontra cellulær cellulær fosfo-AKT (ser473) i MAD-MB-468-celler på tilnærmet 0,58 μ M.

10

For eksempel har kromenonforbindelsen beskrevet som eksempel 3.11 aktivitet i test (a) med en IC_{50} kontra PI3K β på tilnærmet 4 nM; og aktivitet i test (b) med en IC_{50} kontra cellulær cellulær fosfo-AKT (ser473) i MAD-MB-468-celler på tilnærmet 27 nM.

15

For eksempel har kromenonforbindelsen beskrevet som eksempel 4.02 aktivitet i test (a) med en IC_{50} kontra PI3K β på tilnærmet 4 nM; og aktivitet i test (b) med en IC_{50} kontra cellulær cellulær fosfo-AKT (ser473) i MAD-MB-468-celler på tilnærmet 1 (2) nM. Verdien gitt i parentes er en gjennomsnittlig IC_{50} verdi beregnet fra et større antall replikater enn det som ble anvendt for å beregne den første verdien som er anført for den gitte eksempelforbindelsen.

20

For eksempel har kromenonforbindelsen beskrevet som eksempel 3.13a aktivitet i test (a) med en IC_{50} kontra PI3K β på tilnærmet 4,5 μ M; og aktivitet i test (b) med en IC_{50} kontra cellulær cellulær fosfo-AKT (ser473) i MAD-MB-468-celler på tilnærmet 4,3 μ M.

25

For eksempel har kromenonforbindelsen beskrevet som eksempel 5.0a aktivitet i test (a) med en IC_{50} kontra PI3K β på tilnærmet 5 nM; og aktivitet i test (b) med en IC_{50} kontra cellulær cellulær fosfo-AKT (ser473) i MAD-MB-468-celler på tilnærmet 15 nM.

30

For eksempel har kromenonforbindelsene beskrevet i eksemplene, aktivitet i test (a) ved nivåene illustrert i tabell A.

Tabell A

Eksempelnummer	PI3Kβ-hemming, IC₅₀ (μM)
1.00	0,002
1.01	0,001
1.02	0,002
2.00	0,009
2.01	0,007
2.02	0,007
2.03	0,006
2.04	0,004
2.05	0,005
2.06	0,006
2.07	0,005
2.08	0,007
3.00	0,007
3.01	0,006
3.02	0,011
3.03	0,009
3.03a	0,649
3.03b	0,003
3.04	0,011
3.04a	2,249

Eksempelnummer	PI3Kβ-hemming, IC₅₀ (μM)
3.04b	0,003
3.05	0,006
3.06	0,006
3.06a	3,695
3.06b	0,002
3.07	0,029
3.08	0,011
3.09	0,004
3.10	0,004
3.11	0,004
3.12	0,007 (0,005)*
3.13	0,006
3.13a	4,537
3.13b	0,004
3.14	0,004
3.15	0,01
3.16	0,005
3.17	0,006
3.18	0,01
3.19	0,005
3.20	0,005
3.21	0,114
3.22	0,004

Eksempelnummer	PI3Kβ-hemming, IC₅₀ (μM)
3.23	0,013
3.24	0,006
3.25	0,212
3.26	0,004
3.27	0,009
3.28	0,004
3.29	0,005
3.30	0,004
3.31	0,006
3.32	0,008
3.33	0,005
3.34	0,004
3.35	0,031
3.36	0,024
3.37	0,012
3.38	0,017
3.39	0,021
3.40	0,043
3.41	0,014
4.01	0,004
4.02	0,004
4.03	0,004
4.04	0,004

Eksempelnummer	PI3Kβ-hemming, IC₅₀ (μM)
4.05	0,008
4.06	0,004
4.07	0,004
4.08	0,005
4.09	0,003
4.10	0,005
4.11	0,002
4.12	0,004
4.13	0,009
4.14	0,004
4.15	0,004
4.16	0,009
4.17	0,005
4.18	0,004
4.19	0,023
4.20	0,005
4.21	0,004
4.22	0,004
4.23	0,003
4.24	0,004
4.25	0,005
4.26	0,004
5.0a	0,005

Eksempelnummer	PI3Kβ-hemming, IC₅₀ (μM)
5.0b	1,236
5.01	0,008
5.02	0,007
5.03	0,007
6.0	0,005
7.0	0,011
7.0a	3,381
7.0b	0,005
7.01a	0,008
7.01b	4,315
7.02	0,004
8.0	0,003
8.01	0,005
8.02	0,002
9.0	0,005
9.01	0,004
9.01a	17,900
9.01b	0,003
9.02	0,011
9.02a	22,671
9.02b	0,007
9.03	0,064
10.01	0,012

Eksempelnummer	PI3Kβ-hemming, IC₅₀ (μM)
10.02	0,011
10.03	0,009
11.00	0,021
*dette er en gjennomsnittlig IC ₅₀ verdi beregnet fra et større antall replikater enn det som ble anvendt for å beregne den første verdien som er anført for den gitte eksempelforbindelsen.	

Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes en farmasøytisk sammensetning, som omfatter et kromenonderivat med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert i det foregående i forbindelse med et farmasøytisk
5 akseptabelt fortynningsmiddel eller bærestoff.

Sammensetningene ifølge oppfinnelsen kan ha en form som er egnet for oral anvendelse (for eksempel som tabletter, sugetabletter, harde eller myke kapsler, vandige eller oljeholdige suspensjoner, emulsjoner, dispergerbare pulver eller granuler,
10 siruper eller eliksirer), for topikal anvendelse (for eksempel som kremer, salver geler, eller vandige eller oljeholdige løsninger eller suspensjoner) for administrering ved inhalasjon (for eksempel som et findelt pulver eller en flytende aerosol), for administrering ved innblåsing (for eksempel som et findelt pulver) eller for parenteral administrering (for eksempel som en steril vandig eller oljeholdig løsning for
15 intravenøs, subkutan, intraperitoneal eller intramuskulær dosering) eller som en stikkpille for rektal dosering.

Sammensetningene ifølge oppfinnelsen kan oppnås ved konvensjonelle prosedyrer ved hjelp av konvensjonelle farmasøytiske eksipienter, som er velkjente i teknikken.
20 Således kan sammensetningene tiltenkt oral anvendelse inneholde, for eksempel ett eller flere farge-, søtning-, smaks- og/eller konserveringsmiddel.

Mengden aktivt virkestoff som kombineres med en eller flere eksipienter for å fremstille en enkelt doseringsform vil nødvendigvis variere avhengig av verten som behandles og den bestemte administrasjonsmåten. For eksempel vil en formulering tiltenkt oral administrering til mennesker generelt inneholde, for eksempel, fra 1 mg til 1 g virkestoff (mer passende fra 1 til 250 mg, for eksempel fra 1 til 100 mg) forbundet med en passende og beleilig mengde eksipienter som kan variere fra omtrent 5 til omtrent 98 vektprosent av den totale sammensetningen.

Størrelsen av dosen av en forbindelse med formel I til terapeutiske eller profylaktiske formål vil naturligvis variere ifølge sykdomstilstandens natur og alvorlighet, dyret eller pasientens alder og kjønn, og administrasjonsmåten, ifølge velkjente medisinske prinsipper.

I anvendelsen av forbindelsen med formel I til terapeutiske eller profylaktiske formål, vil den generelt bli administrert slik at en daglig dose i området, for eksempel, 1 mg/kg til 100 mg/kg kroppsvekt mottas, gitt i delte doser ved behov. Generelt vil lavere doser bli administrert når en parenteral måte benyttes. Således vil det for eksempel, for intravenøs administrering, generelt anvendes en dose i området, for eksempel, 1 mg/kg til 25 mg/kg kroppsvekt. På lignende måte vil det, for administrering ved inhalasjon, anvendes en dose i området, for eksempel, 1 mg/kg til 25 mg/kg kroppsvekt. Oral administrering er imidlertid foretrukket, særlig i tablettform. Doseenhetsformer vil typisk inneholde omtrent 10 mg til 0,5 g av en forbindelse ifølge denne oppfinnelsen.

Som oppgitt ovenfor, er det kjent at PI 3-kinaseenzymmer bidrar til tumorigeneser ved én eller flere av effektene av mediering av proliferasjon av cancerceller og andre celler, mediering av angiogene hendelser og mediering av cancercellers motilitet, migrasjon og invasivitet cancerceller. Vi har funnet at kromenonderivatene ifølge den foreliggende oppfinnelsen har potent antitumoraktivitet som det er antatt at oppnås gjennom hemming av ett eller flere av klasse I PI 3-kinaseenzymene (så som klasse Ia PI 3-kinaseenzymene og/eller klasse Ib PI 3-kinaseenzymet) som er involvert i signaltransduksjonstrinnene som fører til proliferasjonen og overlevelsen av tumorceller og invasiviteten og migrasjonsevnen av metastaserende tumorceller.

Følgelig er derivatene ifølge den foreliggende oppfinnelsen av verdi som antitumor-middel, særlig som selektive hemmere av proliferasjonen, overlevelsen, motiliteten, spredningen og invasiviteten av cancerceller hos pattedyr, noe som fører til hemming
5 av tumorvekst og -overlevelse og til hemming av metastatisk tumorvekst. Særlig er kromenonderivatene ifølge den foreliggende oppfinnelsen av verdi som anti-proliferative og anti-invasive middel i begrensningen og/eller behandlingen av fast tumor-sykdom. Særlig er forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen ventet å være nyttige i forebyggingen eller behandlingen av de tumorene som er følsomme for
10 hemming av ett eller flere av de mangfoldige PI 3-kinaseenzymene så som klasse Ia PI 3-kinaseenzymene og klasse Ib PI 3-kinaseenzymet som er involvert i signal-transduksjonstrinnene som fører til proliferasjonen og overlevelsen av tumorceller og migrasjonsevnen og invasiviteten av metastaserende tumorceller. Videre er forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen ventet å være nyttige i
15 forebyggingen eller behandlingen av de tumorene som medieres alene eller delvis ved hemming av PI 3-kinaseenzymet så som klasse Ia PI 3-kinaseenzymene og klasse Ib PI 3-kinaseenzymet, dvs. forbindelsene kan anvendes for å fremkalle en PI 3-kinaseenzymhemmende effekt hos et varmblodig dyr med behov for slik behandling.

20 Som oppgitt i det foregående, bør hemmere av klasse I PI 3-kinaseenzymet være av terapeutisk verdi for behandling av, for eksempel, cancer i bryst, kolorektum, lunge (inkludert småcellet lungecancer, ikke-småcellet lungecancer og bronkioalveolær cancer) og prostata, og av cancer i gallegang, ben, blære, hode og nakke, nyre, lever, gastrointestinalt vev, øsofagus, ovarium, pankreas, hud, testikler, skjoldbruskkjertel,
25 livmor, livmorhals og vulva, og av leukemier [inkludert akutt lymfatisk leukemi (ALL) og kronisk myelogen leukemi (KML), myelomatose og lymfomer.

Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes et kromenonderivat med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert i det foregående til
30 anvendelse som legemiddel hos et varmblodig dyr så som mennesket.

Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes et kromenonderivat med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert i det foregående til anvendelse i fremkallingen av en anti-proliferativ effekt hos et varmblodig dyr så som mennesket.

5

Ifølge et ytterligere trekk ved dette aspektet av oppfinnelsen tilveiebringes et kromenonderivat med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert i det foregående til anvendelse hos et varmblodig dyr så som mennesket som et anti-invasivt middel i begrensnings og/eller behandlingen av fast tumor-sykdom.

10

Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes anvendelsen av et kromenonderivat med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert i det foregående til fremkalling av en anti-proliferativ effekt hos et varmblodig dyr så som mennesket.

15

Ifølge et ytterligere trekk ved dette aspektet av oppfinnelsen tilveiebringes anvendelsen av et kromenonderivat med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert i det foregående i fremstillingen av et legemiddel til anvendelse i fremkallingen av en anti-proliferativ effekt hos et varmblodig dyr så som mennesket.

20

Ifølge et ytterligere trekk ved dette aspektet av oppfinnelsen tilveiebringes anvendelsen av et kromenonderivat med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert i det foregående i fremstillingen av et legemiddel til anvendelse hos et varmblodig dyr så som mennesket som et anti-invasivt middel i begrensnings og/eller behandlingen av fast tumor-sykdom.

25

Ifølge et ytterligere trekk ved dette aspektet av oppfinnelsen tilveiebringes en fremgangsmåte for fremkalling av en anti-proliferativ effekt hos et varmblodig dyr så som mennesket, med behov for slik behandling, som omfatter administrering til dyret av en effektiv mengde av et kromenonderivat med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert i det foregående.

30

Ifølge et ytterligere trekk ved dette aspektet av oppfinnelsen tilveiebringes en fremgangsmåte for fremkalling av en anti-invasiv effekt ved begrensningen og/eller behandlingen av fast tumor-sykdom hos et varmblodig dyr, så som mennesket, med behov for slik behandling som omfatter administrering til dyret av en effektiv mengde
5 av et kromenonderivat med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, solvat eller prodrug, som definert i det foregående.

Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes et kromenonderivat med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert i det foregående til
10 anvendelse i forebyggingen eller behandlingen av cancer hos et varmblodig dyr så som mennesket.

Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes anvendelsen av et kromenonderivat med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som
15 definert i det foregående i fremstillingen av et legemiddel til anvendelse i forebyggingen eller behandlingen av cancer hos et varmblodig dyr så som mennesket.

Ifølge et ytterligere trekk ved dette aspektet av oppfinnelsen tilveiebringes en fremgangsmåte for forebygging eller behandling av cancer hos et varmblodig dyr, så
20 som mennesket, med behov for slik behandling som omfatter administrering til dyret av en effektiv mengde av et kromenonderivat med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert i det foregående.

Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes anvendelsen av et kromenonderivat med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som
25 definert i det foregående i fremstillingen av et legemiddel til anvendelse i forebyggingen eller behandlingen av fast tumor-sykdom hos et varmblodig dyr så som mennesket.

30 Ifølge et ytterligere trekk ved dette aspektet av oppfinnelsen tilveiebringes en fremgangsmåte for forebygging eller behandling av fast tumor-sykdom hos et varmblodig dyr, så som mennesket, med behov for slik behandling som omfatter

administrering til dyret av en effektiv mengde av et kromenonderivat med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert i det foregående.

Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes et kromenonderivat med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert i det foregående til anvendelse i forebyggingen eller behandlingen av de tumorene som er følsomme for hemming av PI 3-kinaseenzymer (så som klasse Ia-enzymene og/eller klasse Ib PI 3-kinaseenzymet) som er involvert i signaltransduksjonstrinnene som fører til proliferasjonen, overlevelsen, invasiviteten og migrasjonsevnen av tumorceller.

Ifølge et ytterligere trekk ved dette aspektet av oppfinnelsen tilveiebringes anvendelsen av et kromenonderivat med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert i det foregående, i fremstillingen av et legemiddel til anvendelse i forebyggingen eller behandlingen av de tumorene som er følsomme for hemming av PI 3-kinaseenzymer (så som klasse Ia-enzymene og/eller -Klasse Ib PI 3-kinaseenzymet) som er involvert i signaltransduksjonstrinnene som fører til proliferasjonen, overlevelsen, invasiviteten og migrasjonsevnen av tumorceller.

Ifølge et ytterligere trekk ved dette aspektet av oppfinnelsen tilveiebringes en fremgangsmåte for forebygging eller behandling av de tumorene som er følsomme for hemming av PI 3-kinaseenzymer (så som klasse Ia-enzymene og/eller klasse Ib PI 3-kinaseenzymet) som er involvert i signaltransduksjonstrinnene som fører til proliferasjonen, overlevelsen, invasiviteten og migrasjonsevnen av tumorceller, som omfatter administrering til dyret av en effektiv mengde av et kromenonderivat med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert i det foregående.

Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes et kromenonderivat med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert i det foregående til anvendelse i tilveiebringelsen av en PI 3-kinaseenzymhemmende effekt (så som en klasse Ia PI 3-kinaseenzym- eller klasse Ib PI 3-kinaseenzymhemmende effekt).

Ifølge et ytterligere trekk ved dette aspektet av oppfinnelsen tilveiebringes anvendelsen av et kromenonderivat med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert i det foregående i fremstillingen av et legemiddel til anvendelse i tilveiebringelsen av en PI 3-kinaseenzymhemmende effekt (så som en klasse Ia PI 3-kinaseenzym- eller klasse Ib PI 3-kinaseenzymhemmende effekt).

Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes det også en fremgangsmåte for tilveiebringelse av en PI 3-kinaseenzymhemmende effekt (så som en klasse Ia PI 3-kinaseenzym- eller klasse Ib PI 3-kinaseenzymhemmende effekt) som omfatter administrering av en effektiv mengde av et kromenonderivat med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert i det foregående.

Som oppgitt i det foregående, har enkelte forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen i det vesentlige bedre potens mot klasse Ia PI 3-kinaseenzymer enn mot klasse Ib PI 3-kinaseenzymet eller mot EGF-reseptortyrosinkinase-, VEGF-reseptortyrosinkinase- eller Src-non-reseptortyrosinkinaseenzymer. Slike forbindelser har tilstrekkelig potens mot klasse Ia PI 3-kinaseenzymer til at de kan anvendes i en mengde som er tilstrekkelig til å hemme klasse Ia PI 3-kinaseenzymer samtidig som de demonstrere liten aktivitet mot klasse Ib PI 3-kinaseenzymet eller mot EGF-reseptortyrosinkinase-, VEGF-reseptortyrosinkinase- eller Src non-reseptortyrosinkinaseenzymer. Slike forbindelser er trolig nyttige for selektiv hemming av klasse Ia PI 3-kinaseenzymer og trolig nyttige for effektiv behandling av, for eksempel, klasse Ia PI 3-kinaseenzymdrevne tumorer.

Ifølge dette aspektet av oppfinnelsen tilveiebringes et kromenonderivat med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert i det foregående, til anvendelse for å tilveiebringe en selektiv klasse Ia PI 3-kinaseenzymhemmende effekt.

Ifølge et ytterligere trekk ved dette aspektet av oppfinnelsen tilveiebringes anvendelsen av et kromenonderivat med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert i det foregående, i fremstillingen av et legemiddel til anvendelse for å tilveiebringe en selektiv klasse Ia PI 3-kinaseenzymhemmende effekt.

Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes også en fremgangsmåte for tilveiebringelse av en selektiv klasse Ia PI 3-kinaseenzymhemmende effekt som omfatter administrering av n effektiv mengde av et kromenonderivat med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert i det foregående.

5

Med "en selektiv klasse Ia PI 3-kinaseenzymhemmende effekt" menes det at kromenonderivatene med formel I er mer potente mot klasse Ia PI 3-kinaseenzymer enn mot andre kinaseenzymer. Særlig er noen av forbindelsene ifølge oppfinnelsen mer potente mot klasse Ia PI 3-kinaseenzymer enn mot andre kinaser så som reseptor- eller non-reseptortyrosinkinaser eller serin-/treoninkinaser. For eksempel er en selektiv klasse Ia PI 3-kinaseenzymhemmer ifølge oppfinnelsen minst 5 ganger mer potent, beleilig minst 10 ganger mer potent, mer beleilig minst 100 ganger mer potent, mot klasse Ia PI 3-kinaseenzymer enn mot andre kinaser.

10

Ifølge et ytterligere trekk ved oppfinnelsen tilveiebringes et kromenonderivat med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert i det foregående, til anvendelse i behandlingen av cancer i bryst, kolorektum, lunge (inkludert småcellet lungecancer, ikke-småcellet lungecancer og bronkioalveolær cancer) og prostata

15

Ifølge et ytterligere trekk ved dette aspektet av oppfinnelsen tilveiebringes et kromenonderivat med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert i det foregående til anvendelse i behandlingen av cancer i gallegang, ben, blære, hode og nakke, nyre, lever, gastrointestinalt vev, øsofagus, ovarium, pankreas, hud, testikler, skjoldbruskkjertel, livmor, livmorhals og vulva, og av leukemier (inkludert ALL og KML), myelomatose og lymfomer.

20

25

Ifølge et ytterligere trekk ved dette aspektet av oppfinnelsen tilveiebringes anvendelsen av et kromenonderivat med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert i det foregående, i fremstillingen av et legemiddel til anvendelse i behandlingen av cancer i bryst, kolorektum, lunge (inkludert småcellet lungecancer, ikke-småcellet lungecancer og bronkioalveolær cancer) og prostata

30

Ifølge et ytterligere trekk ved dette aspektet av oppfinnelsen tilveiebringes anvendelsen av et kromenonderivat med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert i det foregående i fremstillingen av et legemiddel til anvendelse i behandlingen av cancer i gallegang, ben, blære, hode og nakke, nyre, lever, 5 gastrointestinalt vev, øsofagus, ovarium, pankreas, hud, testikler, skjoldbruskkjertel, livmor, livmorhals og vulva, og av leukemier (inkludert ALL og KML), myelomatose og lymfomer.

Ifølge et ytterligere trekk ved dette aspektet av oppfinnelsen tilveiebringes en 10 fremgangsmåte for behandling av cancer i bryst, kolorektum, lunge (inkludert småcellet lungecancer, ikke-småcellet lungecancer og bronkioalveolær cancer) og prostata hos et varmblodig dyr så som mennesket som har behov for slik behandling, som omfatter administrering av en effektiv mengde av et kromenonderivat med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert i det foregående.

15 Ifølge et ytterligere trekk ved dette aspektet av oppfinnelsen tilveiebringes en fremgangsmåte for behandling av cancer i gallegang, ben, blære, hode og nakke, nyre, lever, gastrointestinalt vev, øsofagus, ovarium, pankreas, hud, testikler, skjoldbruskkjertel, livmor, livmorhals og vulva, og av leukemier (inkludert ALL og KML), 20 myelomatose og lymfomer hos et varmblodig dyr så som mennesket som har behov for slik behandling som omfatter administrering av en effektiv mengde av et kromenonderivat med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert i det foregående.

25 Som oppgitt i det foregående, kan effektene av en forbindelse med formel I in vivo utøves delvis ved én eller flere metabolitter som dannes i kroppen til mennesker eller dyr etter administrering av en forbindelse med formel I.

Bestemte forbindelser ifølge oppfinnelsen har bedre potens mot PI 3-kinase β en mot 30 andre klasse I PI 3-kinaseisoformer så som α , γ og δ .

Den foreliggende oppfinnelsen betrakter derfor også en fremgangsmåte for hemming av fosfoinositid 3-kinase β hos en pasient, omfattende administrering til en pasient av en mengde av forbindelsen med formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som er effektiv for hemming av fosfoinositid 3-kinase β hos pasienten.

5

Ettersom forbindelsen med formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, er en hemmer av PI 3-kinase, har den også potensielle terapeutiske anvendelser i en rekke andre sykdomstilstander. PI 3-kinase spiller for eksempel en viktig rolle i fremming av proliferasjon av glatt muskel i glatt muskelproliferasjon i det vaskulære treet, *dvs.* vaskulære glatte muskelceller, Thyberg, 1998, European Journal of Cell Biology 76(1):33–42, og i lungene (glatte muskelceller i luftveiene), Krymskaya, V.P., BioDrugs, 2007. 21(2): 85–95. Overdreven proliferasjon av vaskulære glatte muskelceller spiller en viktig rolle i dannelsen av aterosklerotiske plakk og i utviklingen av neointimal hyperplasi etter invasive vaskulære prosedyrer, Schwartz et al., 1984, Progress in Cardiovascular Disease 26:355–372; Clowes et al., 1978, Laboratory Investigations 39:141–150. Dessuten fører overdreven proliferasjon av glatte muskelceller i luftveiene til utvikling av KOLS ved astma og kronisk bronkitt. Hemmere av PI 3-kinaseaktivitet kan derfor anvendes for å forebygge vaskulær restenose, aterosklerose, og KOLS.

20

PI 3-kinaser spiller også en viktig rolle i regulering av tumorceller og disse cellenes tilbøyelighet til å gjennomgå vekst av apoptose (Sellers et al., 1999, The Journal of Clinical Investigation 104:1655–1661). I tillegg spiller ukontrollert regulering av PI 3-kinase-lipidproduktene $PI(3,4,5)P_3$ og $PI(3,4)P_2$ ved lipidfosfatasen PTEN en viktig rolle i progresjon av et antall ondartede tumorer hos mennesker (Leever et al., 1999, Current Opinion in Cell Biology 11:219–225). En spesifikk rolle for fosfoinositid 3-kinase β ($PI3K\beta$)-isoformen er beskrevet i disse cancertyperne (Jia S et al., 2008, Nature 454(7205):776–9; Wee et al., 2008, PNAS 105(35):13057–62). Derfor, da forbindelsen med formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, er en hemmer av PI 3-kinase, kan den anvendes for å behandle neoplasmer hos mennesker.

30

PI 3-kinase spiller også en viktig rolle i leukocyttfunksjon (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) og lymfocyttfunksjon (Vicente-Manzaners et al., 1999, The Journal of Immunology 163(7):4001–4012). For eksempel involverer leukocyttadhesjon til inflammet endotelium aktivering av endogene leukocytt-integriner ved en PI 3-kinase-avhengig signaleringsprosess. Dessuten synes oksidativt utbrudd (Nishioka et al., 1998, FEBS Letters 441(1):63–66 og Condliffe, A.M., et al., Blood, 2005. 106(4):1432–40) og cytoskjelett-reorganisering (Kirsch et al., 1999, Proceedings National Academy of Sciences USA 96(11):6211–6216) i nøytrofiler å involvere PI 3-kinasesignaleringsprosess. Nøytrofil migrasjon og retningsbevegelse er også avhengig av PI 3-kinaseaktivitet (Camps, M., et al., Nat Med, 2005. 11(9): s. 936–43 og Sadhu, C., et al., J Immunol, 2003. 170(5): 2647–54). Således kan hemmere av PI 3-kinase være nyttige i reduksjonen av leukocyttadhesjon og -aktivering på inflammasjonssteder, og kan derfor anvendes for å behandle akutte og/eller kroniske inflammatoriske lidelser. PI 3-kinase spiller også en viktig rolle i lymfocytproliferasjon og -aktivering, Fruman et al., 1999, Science 283 (5400): 393–397. Gitt lymfocytters viktige rolle i autoimmune sykdommer, kan en hemmer av PI 3-kinaseaktivitet anvendes i behandlingen av slike lidelser.

Anti-cancerbehandlingen definert i det foregående, kan anvendes som en egen terapi eller kan, i tillegg til forbindelsen ifølge oppfinnelsen, involvere konvensjonell kirurgi eller radioterapi eller kjemoterapi. Slik kjemoterapi kan inkludere ett eller flere av følgende kategorier antitumormiddel:-

(i) andre antiproliferative/antineoplastiske legemiddel og kombinasjoner derav, som anvendt i medisinsk onkologi, så som alkyleringsmiddel (for eksempel cis-platin, oksaliplatin, karboplatin, syklofosfamid, nitrogensennep, melfalan, klorambucil, busulfan, temozolamid og nitrosurea); antimetabolitter (for eksempel gemcitabin og antifolater så som fluorpyrimidiner som 5-fluoruracil og tegafur, raltitrexed, metotreksat, cytosinarabinosid, og hydroksyurea); antitumor-antibiotika (for eksempel antrasykliner som adriamycin, bleomycin, doksorubicin, daunomycin, epirubicin, idarubicin, mitomycin-C, daktinomycin og mitramycin); antimitotiske middel (for eksempel vinkaalkaloider som vinkristin, vinblastin, vindesin og vinorelbin og

taksoider som taksol og taksoter og polokinasehemmere); og topoisomerasehemmere (for eksempel epipodofyllotoksiner som etoposid og teniposid, amsakrin, topotekan og kamptotecin);

(ii) cytostatiske middel så som antiøstrogener (for eksempel tamoksifen, fulvestrant, toremifen, raloksifen, droloksifen og jodoksyfen), antiandrogener (for eksempel bikalutamid, flutamid, nilutamid og cyproteronacetat), LHRH-antagonister eller LHRH-agonister (for eksempel goserelin, leuprorelin og buserelin), progestogener (for eksempel megestrolacetat), aromatasehemmere (for eksempel som anastrozol, letrozol, vorazol og eksemestan) og hemmere av 5 α -reduktase så som finasterid;

(iii) anti-invasive middel [for eksempel hemmere av c-Src-kinasefamilien som 4-(6-klor-2,3-metylendioksyanilino)-7-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoksy]-5-tetrahydropyran-4-yloksykinazolin (AZD0530; internasjonal patentsøknad WO 01/94341), *N*-(2-klor-6-metylfenyl)-2-{6-[4-(2-hydroksyetyl)piperazin-1-yl]-2-metylpyrimidin-4-ylamino}tiazol-5-karboksamid (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658–6661) og bosutinib (SKI-606), og metallproteinasehemmere som marimastat, hemmere av urokinase-plasminogen-aktivatorreseptorfunksjon eller antistoffer mot heparanase];

(iv) hemmere av vekstfaktorfunksjon: for eksempel inkluderer slike hemmere vekstfaktor-antistoffer og vekstfaktorreseptor-antistoffer (for eksempel anti-erbB2-antistoffet trastuzumab [Herceptin™], anti-EGFR-antistoffet panitumumab, anti-erbB1-antistoffet cetuximab [Erbix, C225] og hvilke som helst vekstfaktor- eller vekstfaktorreseptor-antistoffer beskrevet av Stem et al. Critical reviews in oncology/haematology, 2005, bd. 54, s. 11–29); slike hemmere inkluderer også tyrosinkinasehemmere, for eksempel hemmere av epidermal-vekstfaktorfamilien (for eksempel tyrosinkinasehemmere av EGRF-familien så som *N*-(3-klor-4-fluorfenyl)-7-metoksy-6-(3-morfolinopropoksy)kinazolin-4-amin (gefitinib, ZD1839), *N*-(3-etynylfenyl)-6,7-bis(2-metoksyetoksy)kinazolin-4-amin (erlotinib, OSI-774) og 6-akrylamido-*N*-(3-klor-4-fluorfenyl)-7-(3-morfolinopropoksy)-kinazolin-4-amin (CI 1033), erbB2-tyrosinkinasehemmere så som lapatinib); hemmere av hepatocytte-vekstfaktorfamilien; hemmere av insulin-vekstfaktorfamilien; hemmere av den blodplatederiverte vekstfaktorfamilien så som imatinib og/eller nilotinib (AMN107); hemmere av serin-/treoninkinaser (for eksempel Ras-/Raf -signalhemmere så som

farnesyl-transferasehemmere, for eksempel sorafenib (BAY 43-9006), tipifamib (R115777) og lonafarnib (SCH66336)), hemmere av cellesignalering gjennom MEK- og/eller AKT-kinaser, c-kit-hemmere, abl-kinasehemmere, PI3-kinasehemmere, Plt3-kinasehemmere, CSF-1R-kinasehemmere, IGF-reseptor (insulin-lignende vekstfaktor)-kinasehemmere; aurora-kinasehemmere (for eksempel AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 AND AX39459) og syklinavhengige kinasehemmere så som CDK2- og/eller CDK4-hemmere;

(v) antiangiogene middel så som dem som hemmer effektene av vaskulær endotel vekstfaktor, [for eksempel anti-vaskulær endotel cellevekstfaktor-antistoffet

bevacizumab (Avastin™) og for eksempel, en VEGF-reseptor-tyrosinkinasehemmer så som vandetanib (ZD6474), vatalanib (PTK787), sunitinib (SU11248), aksitinib (AG-013736), pazopanib (GW 786034) og 4-(4-fluor-2-metylindol-5-yloksy)-6-metoksy-7-(3-pyrrolidin-1-ylpropoksy)kinazolin (AZD2171; eksempel 240 i WO 00/47212), forbindelser så som dem beskrevet i internasjonal patentsøknad WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 og WO 98/13354 og forbindelser som virker ved andre mekanismer (for eksempel linomid, hemmere av integrin $\alpha\text{v}\beta 3$ -funksjon og angiostatin)];

(vi) karskadelige middel så som Combretastatin A4 og forbindelser beskrevet i internasjonal patentsøknad WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 og WO 02/08213;

(vii) en endotelinreseptorantagonist, for eksempel zibotentan (ZD4054) eller atrasentan;

(viii) antisens-terapi, for eksempel dem som er rettet mot målene oppført ovenfor, så som ISIS 2503, et anti-ras-antisens;

(ix) genterapitilnærminger, inkludert for eksempel tilnærminger for å erstatte aberrante gener så som aberrant p53 eller aberrant BRCA1 eller BRCA2, GDEPT (gene-directed enzyme pro-drug therapy)-tilnærminger så som dem som anvender cytosindeaminase, tymidinkinase eller et bakteriell-nitroreduktaseenzym og tilnærminger for å øke pasienttoleranse for kjemoterapi eller radioterapi så som genterapi ved multiresistens;

og (x) immunterapitilnærminger, inkludert for eksempel ex-vivo- og in-vivo-tilnærminger for å øke immunogenisiteten av pasientens tumorceller, så som transfeksjon med cytokiner så som interleukin 2, interleukin 4 eller granulocyt-

makrofagkolonistimulerende faktor, tilnærminger for å redusere T-celleanergi, tilnærminger som anvender transfekterte immunceller så som cytokin-transfekte dencitrittceller, tilnærminger som anvender cytokin-transfekte tumorcellelinjer og tilnærminger som anvender antiidiotypiske antistoffer.

5

Ifølge dette aspektet av oppfinnelsen tilveiebringes en kombinasjon egnet for anvendelse i behandlingen av cancer, omfattende en forbindelse med formel I som definert i det foregående, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og et hvilket som helst av antitumormidlene oppført under (i) – (ix) ovenfor.

10

Derfor tilveiebringes det, i et ytterligere aspekt av oppfinnelsen, en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i kombinasjon med et antitumormiddel valgt fra ett oppført under (i) – (ix) ovenfor heri.

15

I et ytterligere aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes en kombinasjon egnet for anvendelse i behandlingen av cancer, omfattende en forbindelse med formel I som definert i det foregående, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og et hvilket som helst av antitumormidlene oppført under (i) ovenfor.

20

I et ytterligere aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes en kombinasjon egnet for anvendelse i behandlingen av cancer, omfattende en forbindelse med formel I som definert i det foregående, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og et taksoid, så som for eksempel taksol eller taksoter, beleilig taksoter.

25

Heri, der betegnelsen "kombinasjon" er anvendt, skal det forstås at dette viser til samtidig, separat eller sammenhengende administrering. I ett aspekt av oppfinnelsen viser "kombinasjon" til samtidig administrering. I ett aspekt av oppfinnelsen viser "kombinasjon" til separat administrering. I ett aspekt av oppfinnelsen viser "kombinasjon" til sammenhengende administrering. Der administreringen er

30 sammenhengende eller separat, bør oppholdet før administrering av den andre komponenten ikke være slik at den gunstige effekten av kombinasjonen går tapt.

Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes en farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akeptabelt salt derav i kombinasjon med et antitumormiddel valgt fra ett oppført under (i) – (ix) ovenfor heri, i forbindelse med et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller bærestoff.

Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes en farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse med formel **(I)** eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i kombinasjon med et antitumormiddel valgt fra ett oppført under (i) – (ix) ovenfor heri, i forbindelse med et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller bærestoff til anvendelse i behandling av cancer.

Ifølge et annet trekk ved oppfinnelsen tilveiebringes anvendelsen av en forbindelse med formel **(I)** eller et farmasøytisk akeptabelt salt derav i kombinasjon med et antitumormiddel valgt fra ett oppført under (i) – (ix) ovenfor heri, i fremstillingen av et legemiddel til anvendelse i cancer hos et varmblodig dyr så som mennesket.

Derfor tilveiebringes det, i et ytterligere trekk ved oppfinnelsen, en fremgangsmåte for behandling av cancer hos et varmblodig dyr, så som mennesket, med behov for slik behandling som omfatter administrering til dyret av en effektiv mengde av en forbindelse med formel **(I)** eller et farmasøytisk akeptabelt salt derav i kombinasjon med et antitumormiddel valgt fra ett oppført under (i) – (ix) ovenfor heri.

Ifølge et ytterligere aspekt av den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringes et sett omfattende en forbindelse med formel **(I)** eller et farmasøytisk akeptabelt salt derav i kombinasjon med et antitumormiddel valgt fra ett oppført under (i) – (ix) ovenfor heri.

Ifølge et ytterligere aspekt av den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringes et sett omfattende:

a) en forbindelse med formel **(I)** eller et farmasøytisk akeptabelt salt derav i en første doseenhetsform;

b) et antitumormiddel valgt fra ett oppført under (i) – (ix) ovenfor heri; i en andre doseenhetsform; og

c) beholdermiddel til å inneholde den første og andre doseringsformen.

- 5 Selv om forbindelsene med formel I primært er av verdi som terapeutiske middel til anvendelse hos varmblodige dyr (inkludert mennesket), er de også nyttige når det er nødvendig å hemme effektene av klasse I PI 3-kinaseenzym, spesielt et klasse Ia PI 3-kinaseenzymer og/eller klasse Ib PI 3-kinaseenzym, mer spesielt et klasse Ia PI 3-kinaseenzymer, som inkluderer PI 3-kinase β . De er således nyttige som
- 10 farmakologiske standarder til anvendelse i utviklingen av nye biologiske tester, og i forskningen etter nye farmakologiske middel.

Oppfinnelsen vil nå bli illustrert i følgende eksempel der det generelt er slik at:

- (i) operasjoner ble utført ved omgivelsestemperatur, *dvs.* i området 17 til 25 °C og
- 15 under en atmosfære av en inert gass så som nitrogen, med mindre noe annet er oppgitt;
- (ii) fordampinger ble utført ved rotasjonsfordamping eller ved å benytte Genevac-utstyr *in vacuo*, og opparbeidingsprosedyrer ble utført etter fjerning av resterende faststoffer ved filtrering;
- (iii) flash-kromatografi-rensinger ble utført på en automatisert Armen Glider Flash :
- 20 Spot II Ultimate (Armen Instrument, Saint-Ave, Frankrike) ved hjelp av ferdigpakke normalfase Merck Si60 silikapatroner (granulometri: 15–40 eller 40–63 μm) oppnådd fra Merck, Darmstad, Tyskland;
- (iv) preparativ kromatografi ble utført på et Waters-instrument (600/2700 eller 2525) utstyrt med et ZMD eller ZQ ESCi massespektrometer og en Waters X-Terra eller en
- 25 Waters X-Bridge eller en Waters SunFire omvendt-fase-kolonne (C-18, 5 mikrons silika, 19 mm diameter, 100 mm lengde, gjennomstrømningsmengde på 40 ml/minutt) ved hjelp av stadig mindre polare blandinger av vann (inneholdende 0,2 % ammoniumkarbonat) og acetonitril som ekstraksjonsmiddel;
- (v) eventuelle utbytter ikke nødvendigvis er de maksimalt oppnåelige;
- 30 (vi) strukturene av sluttprodukter med formel I generelt ble bekreftet ved kjernemagnetisk resonans (NMR)-spektroskopi; kjemiske skiftverdier ved NMR ble målt på deltaskala [proton-magnetiske resonansspektre ble bestemt ved hjelp av et

Bruker Avance 500 (500 MHz)-instrument]; målinger ble tatt ved omgivelses-temperatur med mindre noe annet er oppgitt; følgende forkortelser er anvendt: s, singlett d, dublett; t, triplett; q, kvartett; m, multiplett; dd, dublett av dubletter; ddd, dublett av dublett av dublett; dt, dublett av tripletter; bs, bredt signal;

- 5 (vii) sluttprodukter med formel I generelt også ble karakterisert ved massespektroskopi etter væskechromatografi (LCMS); LCMS ble utført ved hjelp av en Waters Alliance HT (2790 & 2795) utstyrt med et Waters ZQ ESCi eller ZMD ESCi massespektrometer og en X Bridge 5µm C-18 kolonne (2,1 x 50 mm) med en gjennomstrømningsmengde på 2,4 ml/min, ved hjelp av et løsemiddelsystem av 95 % A + 5 % C til 95 % B + 5 %
10 C over 4 minutter, hvor A = vann, B = metanol, C = 1:1 metanol:vann (inneholdende 0,2 % ammoniumkarbonat);

(viii) mellomprodukter generelt ikke ble fullt karakteriser, og renhet ble evaluert ved tynnsjiktchromatografi-, massespekter-, HPLC- og/eller NMR-analyse;

- (ix) røntgenpulverdiffraksjonsspektre ble bestemt (ved hjelp av et Bruker D4 analytisk
15 instrument) ved å montere en prøve av det krystallinske materialet på et mono-krystallinsk silisiumskive-objektivglass fra Bruker og spre prøven i et tynt sjikt ved hjelp av et objektglass. Prøven ble spunnet med 30 omdreininger per minutt (for å forbedre tellestatistikk) og bestrålt med røntgenstråler generert av et kobberør med lang-fin fokus betjent ved 40 kV og 40mA med en bølgelengde på 1,5418 angstrøm.
20 Den kollimerte røntgenstrålekilden ble passert gjennom en automatisk variabel divergensspalte satt til V20, og den reflekterte bestrålingen ble rettet gjennom en 5,89 mm antispredningsspalte og en 9,55 mm detektorspalte. Prøven ble eksponert i 0,03 sekunder per 0,00570° 2-theta-inkrement (kontinuerlig skannemodus) over området 2 grader til 40 grader 2-theta i theta-theta-modus. Kjøreiden var 3 minutter og
25 36 sekunder. Instrumentet ble utstyrt med en posisjonssensitiv detektor (Lynxeye). Kontroll- og datafangst ble ved hjelp av en Dell Optiplex 686 NT 4.0 arbeidsstasjon som opererer med Diffrac+-programvare. Fagmannen innen røntgenpulverdiffraksjon vil erkjenne at den relative toppintensiteten kan bli påvirket av for eksempel korn på over 30 mikroner i størrelse og andeler med ikke-enhetlig aspekt, som kan påvirke
30 analyse av prøver. Fagmannen vil også erkjenne at posisjonen av refleksjoner kan bli påvirket av den eksakte høyden som prøven ligger i i diffraktometeret og diffrakto-

meterets nullkalibrering. Prøvens overflateplanhet kan også har en liten effekt. Følgelig skal ikke diffraksjonsmønsterdataene som presenteres, anses som absolutte verdier;

(x) Differensiell skanning-kalorimetri ble utført ved hjelp av et TA Instruments Q1000 DSC-instrument. Typisk ble mindre enn 5 mg materiale inneholdt i en standard

5 aluminiumspanne utstyrt med lokk, oppvarmet over temperaturområdet 25 °C til 300 °C i en konstant oppvarmingshastighet på 10 °C per minutt. En spylegass ved hjelp av nitrogen ble anvendt med en gjennomstrømningsmengde på 50 ml per minutt; og

(xi) følgende forkortelser er anvendt:-

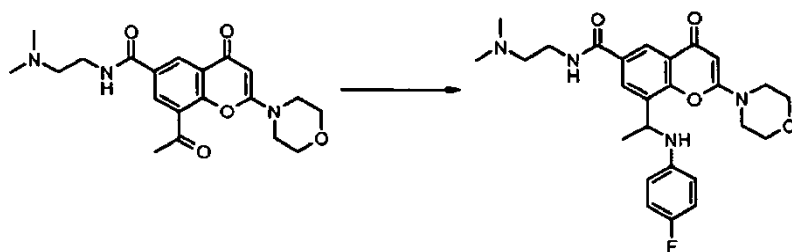
	aq.	vandig
10	CDCl ₃	deutero-kloroform
	CHCl ₃	kloroform
	DCM	diklormetan
	DEA	dietylamin
	DIPEA	N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin
15	DMF	<i>N,N</i> -dimetylformamid
	DMSO	dimetyl-sulfoksid
	DSC	Differensiell skanning-kalorimetri
	DTAD	(E)-di-tert-butyl-diazen-1,2-dikarboksylat
	EDCI	1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid
20	Eter	dietyleter
	% ee	% enantiomerisk overskudd
	HOPO	2-hydroksy-pyridin-n-oksid
	IPA	isopropylalkohol
	MeCN	acetonitril
25	MeOH	metanol
	MTBE	metyl- <i>tert</i> -butyleter
	NMP	1-metyl-2-pyrrolidon
	mett.	mettet
	løsn.	løsning
30	THF	tetrahydrofuran
	TEA	trietylamin

TBTU	2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouronium-tetrafluorborat
TSTU	2-(2,5-dioksopyrrolidin-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouronium-tetrafluorborat.

5

Eksempel 1.00**N-(2-(dimetylamino)etyl)-8-(1-(4-fluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid**

10



Titanium-(IV)-klorid (0,129 ml, 0,13 mmol) ble tilsatt i en omrørt suspensjon av 8-acetyl-N-(2-(dimetylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (100 mg, 0,26 mmol), 4-fluoranilin (0,042 ml, 0,44 mmol) og trietylamin (0,108 ml, 0,77 mmol) i DCM (2 ml) under nitrogen ved 10 °C. Den resulterende løsningen ble omrørt ved 23 °C i 2 dager. En mettet løsning av natriumkarbonat ble tilsatt og ekstrahert med DCM. Den organiske fasen ble vasket med vann, saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, og konsentrert for å frembringe det ubearbeidede iminet. Iminet ble fortynnet med DCM og MeOH, og eddiksyre (0,030 ml, 0,52 mmol) og natriumcyanotrihydroborat (32,4 mg, 0,52 mmol) ble tilsatt. Den resulterende løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 30 min. En løsning av natriumkarbonat ble tilsatt og ekstrahert med DCM. Den organiske fasen ble vasket med vann, saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, og konsentrert til tørr tilstand. Det ubearbeidede produktet ble rensert ved flash-kromatografi på silikagel ved elusjon med 5 % metanol i DCM etterfulgt av 5 % metanolisk ammoniakk (7 N) i DCM. Løsemiddelet ble fordampet til tørr tilstand, og en andre rensing ble gjort på en forberedende HPLC ved hjelp av en Waters X-Terra omvendt-fase-kolonne (C-18, 5 mikrons silika, 19 mm

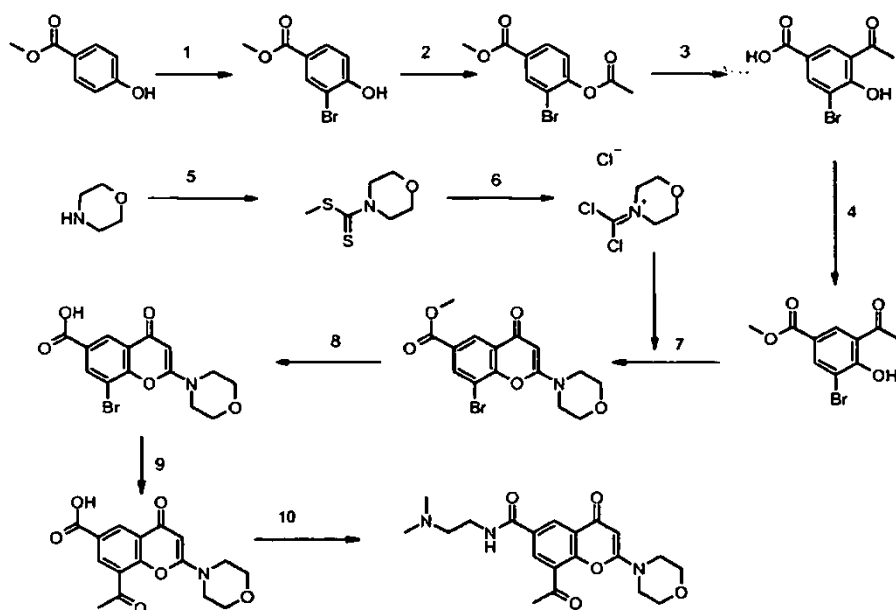
25

diameter, 100 mm lengde, gjennomstrømningsmengde på 40 ml/minutt) og stadig mindre polare blandinger av vann (inneholdende 0,2 % ammoniumkarbonat) og acetonitril som ekstraksjonsmiddel. Fraksjonene inneholdende den ønskede forbindelsen ble fordampet til tørr tilstand for å gi et hvitt faststoff som ble trituret i

5 MTBE, deretter tørket under vakuum for å frembringe N-(2-(dimetylamino)etyl)-8-(1-(4-fluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (73,0 mg, 58,6 %). Massespektrum: $M+H^+$ 483. NMR spektrum: ($CDCl_3$) 1,60 (d, 3H), 2,25 (s, 6H), 2,50 (t, 2H), 3,45-3,58 (m, 6H), 3,79-3,89 (m, 4H), 4,02 (bs, 1H), 4,88-4,98 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 6,40 (dd, 2H), 6,81 (dd, 2H), 6,91 (bs, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,34 (d,

10 1H).

8-acetyl-N-(2-(dimetylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid som ble anvendt som utgangsmateriale, ble dannet som følger:-



Trinn 1

I en omrørt suspensjon av metyl 4-hydroksybenzoat (180 g, 1183 mmol) i DCM (3 l) ble det dråpevis tilsatt brom (64 ml, 1242 mmol) under nitrogen og ved 0 °C, og

20 reaksjonsblandingen ble satt til omrøring ved romtemperatur i 36 timer. En løsning av natriumtiosulfat (500 ml av en 10 % løsning) ble deretter tilsatt mens temperaturen ble holdt rundt 15 °C etterfulgt av tilsetning av MeOH (250 ml). Det organiske laget ble

vasket med vann, deretter saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til tørr tilstand for å frembringe metyl-3-brom-4-hydroksybenzoat (290 g) som et hvitt faststoff. Massespektrum: [M-H]⁻ 229.

5 **Trinn 2**

I en omrørt suspensjon av metyl-3-brom-4-hydroksybenzoat (270 g, 1168 mmol) i DCM (1,5 l) ble det tilsatt pyridin (150 ml). Acetylklorid (87 ml, 1227 mmol) ble deretter tilsatt dråpevis ved romtemperatur og under nitrogen. Blandingen ble satt til
10 omrøring i 2 timer ved romtemperatur. Vann (1 l) ble deretter tilsatt etterfulgt av HCl 2N til pH 1. Det organiske laget ble deretter vasket med vann, saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og fordampet til tørr tilstand for å frembringe metyl 4-acetoksy-3-brombenzoat (300 g, 94 %) som et hvitt pulver. NMR spektrum: (DMSO-d₆) 2,34 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 7,47 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,20 (d, 1H).

15

Trinn 3

I metyl-4-acetoksy-3-brombenzoat (150 g, 549,3 mmol) ble det tilsatt aluminium-triklorid (220 g, 1647,9 mmol), og blandingen ble varmet opp ved 140 °C i fravær av
20 løsemiddel i 3 t. Etter avkjøling til romtemperatur ble faststoffet knust og tilsatt i vann (1,5 l) med omrøring. HCl (250 ml 12N) ble deretter tilsatt, og omrøring ble opprettholdt i 30 min. Det oppnådde faststoffet ble samlet opp ved filtrering, vasket med vann (2 x 2 l) og tørket over natten for å frembringe 3-acetyl-5-brom-4-hydroksybenzoesyre (120 g, 84 %) som et gult pulver. Massespektrum: [M-H]⁻ 258.

25

Trinn 4

I en omrørt suspensjon av 3-acetyl-5-brom-4-hydroksybenzoesyre (240 g, 926 mmol) i MeOH (2 l) ble det dråpevis tilsatt svovelholdig diklorid (68 ml, 926,5 mmol) under
30 nitrogen, og blandingen ble varmet opp ved 80 °C i 3 t. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur konsentrert, fortynnet med DCM. Det organiske laget ble vasket med saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert for å

frembringe en ubearbeidet forbindelse, som ble rensset på silika, ved elusjon med 70 % DCM i petroleometer. Løsemidlenes ble fordampet til tørr tilstand for å frembringe metyl-3-acetyl-5-brom-4-hydroksybenzoat (108 g, 42,7 %) som et hvitt pulver.

Massespektrum: $[M-H]^-$ 229.

5

Trinn 5

I en omrørt løsning av morfolin (201 ml, 2295 mmol) i vann (2 l) ble det tilsatt karbondisulfid (0,138 l, 2295,67 mmol) under nitrogen. Natriumhydroksid (96 g, 2410 mmol i løsning i 1 l vann) ble deretter tilsatt dråpevis. Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 t, deretter avkjølt til 5 °C med et isbad, og dimetylsulfat (217 ml, 2295 mmol) ble tilsatt dråpevis. Blandingen ble omrørt 1 t ved romtemperatur, det oppnådde faststoffet ble samlet opp ved filtrering, vasket med vann (2 x 1 l) og tørket under vakuum over fosforpentoksid ved 50 °C for å gi metyl-morfolin-4-karbonditioat (360 g, 88 %). NMR spektrum: ($CDCl_3$): 2,68 (s, 3H), 3,71-3,84 (m, 4H), 4,02 (bs, 2H), 4,30 (bs, 2H).

15

Trinn 6

Klorgass (455 g, 6417 mmol) ble boblet gjennom en løsning av metyl-morfolin-4-karbonditioat (170 g, 959 mmol) i DCM (1,5 l) over et 2 timers tidsrom, mens temperaturen ble holdt rundt 10–15 °C. Etter at klortilsetningen var fullført, ble omrøring opprettholdt i ytterligere 1,5 t mens det forekom en utfelling. Nitrogen ble deretter passert gjennom blandingen i 30 min. Faststoffet ble samlet opp ved filtrering under nitrogen, vasket med DCM og lagret under nitrogen i kjøleskapet. Det ble således oppnådd 4-(diklormetylen)morfolin-4-ium klorid (180 g, 92 %) som et hvitt faststoff.

25

Trinn 7

30

I en omrørt løsning metyl-3-acetyl-5-brom-4-hydroksybenzoat (106 g, 388 mmol) i toluen (1 l) ble det dråpevis tilsatt (dietyloksonio)trifluorborat (0,201 l, 1630 mmol),

under nitrogen. Den resulterende løsningen ble satt til omrøring over natten ved romtemperatur, deretter ble 4-(diklormetylen)morfolin-4-ium klorid (143 g, 698 mmol) tilsatt, og blandingen varmet opp ved 90 °C i 12 t. Etter avkjøling til romtemperatur ble dietyleter (1,5 l) tilsatt, og faststoffet ble samlet opp ved filtrering. Dette faststoffet ble
5 deretter suspendert i MeOH (1 l), og blandingen ble varmet opp ved 50 °C i 2 t.

Etter avkjøling til romtemperatur ble faststoffet samlet opp ved filtrering, deretter solubilisert i DCM (1 l) og vasket med vann og en mettet løsning av natriumbikarbonat. Det organiske laget ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og
10 fordampet til tørr tilstand for å frembringe metyl-8-brom-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksylat (68,0 g, 47,6 %) om et off-white faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 368. Dette mellomproduktet kan også fremstilles på en alternativ måte (se nedenfor)

15 **Trinn 8**

Natriumhydroksid (4,35 ml, 8,69 mmol) ble tilsatt i en omrørt suspensjon av metyl-8-brom-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksylat (1,6 g, 4,35 mmol) oppløst i MeOH (30 ml). Den resulterende suspensjonen ble omrørt ved 23 °C i 16 timer.
20 Blandingene ble fortynnet med vann, og pH-verdien justert til 3 med HCl 2N. Utfellingen ble samlet opp ved filtrering, vasket med vann og tørket over fosforpentoksid over natten for å gi 8-brom-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksylsyre (1,30 g, 84 %) som et beige faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 356

25 **Trinn 9**

Bis-(trifenylfosfin)-palladium-(II)-klorid (12,78 mg, 0,02 mmol) ble tilsatt i en omrørt blanding av 8-brom-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksylsyre (215 mg, 0,61 mmol) og tributyl(1-etoksyvinyl)stannan (0,226 ml, 0,67 mmol) i 1,4-dioksan
30 (5 ml), og blandingen ble spyllt med nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt ved 100 °C i 3 timer. HCl 2N (0,5 ml) ble tilsatt og reaksjonsblandingene ble omrørt ved 50 °C i 25 minutter, fikk deretter avkjøle seg til romtemperatur og ble konsentrert

under vakuum. Produktet ble fortynnet med dietyleter og pentan for å frembringe et faststoff, som ble samlet opp ved filtrering og vasket med eter/pentan for å gi 8-acetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksylsyre (200 mg, 104 %) som et beige faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 318.

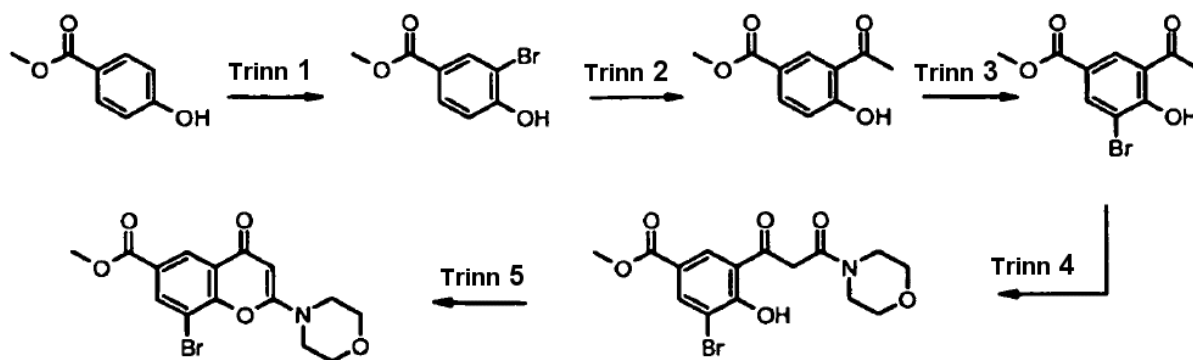
5

Trinn 10

I en suspensjon av 8-acetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksylsyre (470 mg, 1,48 mmol) i DCM (10 ml) ved romtemperatur, ble det tilsatt i DIPEA (0,284 ml, 1,63 mmol) og TSTU (491 mg, 1,63 mmol). Blandingen ble omrørt i 15 minutter, N1,N1-dimetyletan-1,2-diamin (0,171 ml, 1,56 mmol) ble tilsatt, omrøring ble opprettholdt i ytterligere en time. Blandingen ble adsorbert på silikagel og renset ved flash-kromatografi på silikagel ved elusjon med 5 til 10 % metanol i DCM deretter med 10 % metanolisk ammoniakk (7 N) i DCM. Løsemiddelet ble fordampet til tørr tilstand for å frembringe 8-acetyl-N-(2-(dimetylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (352 mg, 61,3 %) som et beige faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 388.

15

Alternativ måte å fremstille metyl-8-brom-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksylat på:



20

Trinn 1

Dibrom (0,185 l, 3614,92 mmol) ble dråpevis tilsatt en omrørt suspensjon av metyl-4-hydroksybenzoat (500 g, 3286 mmol) i DCM (4 l) ved 0 °C under N₂. Blandingen ble satt til omrøring i 24 timer ved RT under N₂ (behov for å fange HBr). En løsning av

25

natrium-metabisulfitt (62,5 g, 329 mmol) i 2 l vann ble deretter tilsatt, mens temperaturen ble holdt rundt 15 °C, etterfulgt av 500 ml MeOH. Det organiske laget ble vasket med vann, saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til tørr tilstand for å frembringe metyl-3-brom-4-hydroksybenzoat (710 g, 94 %) som et hvitt faststoff. NMR Spectrum (CDCl₃): 3,89 (s, 3H), 5,95 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,19 (d, 1H).

Trinn 2

I en avgasset løsning av metyl-3-brom-4-hydroksybenzoat (350 g, 1514,87 mmol) i etanol (3 l) ble det tilsatt trietylamin (0,528 l, 3787,17 mmol), 1-(vinyloksi)butan (0,88 l, 4544,60 mmol), 1,1'-bis (difenylfosfin)ferrocen (33,1 g, 60,6 mmol) og diacetoksypalladium (8,50 g, 37,9 mmol) under nitrogen. Blandingen ble varmet opp ved 70 °C over natten. Reaksjonen ble kjølt ned, filtrert, og filtratet konsentrert. Det resulterende faststoffet ble solubilisert med DCM (2 l), og HCl 4N (1,14 l, 4544 mmol) ble tilsatt under omrøring. Omrøring ble opprettholdt i 2 timer, den organiske fasen ble separert, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert for å frembringe a faststoff som ble omrørt i dietyleter (5 l) i 2 timer. Faststoffet ble filtrert av, og filtratet konsentrert til tørr tilstand for å frembringe metyl-3-acetyl-4-hydroksybenzoat (240 g, 82 %) som et beige pulver. Massespektrum: [M-H]⁻ 193.

Trinn 3

I en omrørt løsning av metyl-3-acetyl-4-hydroksybenzoat (240 g, 1236 mmol) i DCM (2 l) ble det tilsatt pyridin (0,400 l, 4944 mmol) etterfulgt av en dråpevis tilsetning av dibrom (0,070 l, 1360 mmol) ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved RT i 2 timer, deretter avkjølt til 5 °C, og HCl 4N (0,927 l, 3708 mmol) ble dråpevis tilsatt. Den organiske fasen ble separert, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert for å frembringe et brunt faststoff som ble omrørt i eter/petroleumeter (1:1, 1 l) i 1 t. Faststoffet ble samlet opp ved filtrering og tørket for å frembringe metyl-3-acetyl-5-brom-4-hydroksybenzoat (270 g, 80 %) som et beige pulver.

Trinn 4

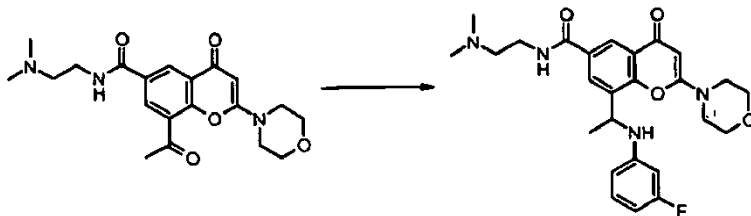
I en løsning av litium-bis(trimetylsilyl)amid (1,41 l, 1406 mmol) ved -65 °C under nitrogen ble det dråpevis tilsatt metyl-3-acetyl-5-brom-4-hydroksybenzoat (120 g, 439 mmol) i THF (1,2 l). Løsningen fikk varme seg til 0 °C, og ble opprettholdt ved denne temperaturen i 1 t. Løsningen ble kjølt tilbake til -65 °C, og morfolin-4-karbonyl klorid (0,055 l, 483 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved RT i 2 timer, deretter avkjølt til -30 °C, DCM (1,5 l) og vann (1 l) ble tilsatt etterfulgt av dråpevis tilsetning av HCl 6N (500 ml), deretter HCl 2N (300 ml) til pH 7, den vandige løsningen ble ekstrahert med DCM (3x). De kombinerte ekstraktene ble tørket over magnesiumsulfat og fordampet. Det ubearbeidede produktet ble trituret i MTBE for å oppnå metyl-3-brom-4-hydroksy-5-(3-morfolino-3-oksopropanoyl)benzoat (153 g, 90 %) som et beige faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 388.

Trinn 5

Trifluormetansulfon-anhydrid (0,755 l, 4487 mmol) ble tilsatt i en omrørt løsning av metyl-3-brom-4-hydroksy-5-(3-morfolino-3-oksopropanoyl)benzoat (433 g, 1122 mmol, konsentrert materiale fra flere partier) oppløst i 1,2-dikloretan (1 l) ved RT under nitrogen (eksoterm). Den resulterende løsningen ble omrørt ved 50 °C over natten. Blandingen ble delvis fordampet, og resten ble fortynnet med MeOH (1,6 l) ved 0 °C (eksoterm) og omrørt i 1 t ved RT. Løsemiddelet ble fordampet igjen, og resten ble fortynnet i DCM, bråkjølt med en mettet vandig løsning av natriumkarbonat, og ekstrahert med DCM. De kombinerte organiske fasene ble vasket med saltløsning, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert for å frembringe det ubearbeidede produktet. Det ubearbeidede stoffet ble trituret under MTBE (2x), etylacetat (1x) og MTBE (1x). Faststoffet ble tørket for å frembringe metyl-8-brom-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksylat (208 g, 50 %) som et beige faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 370.

Eksempel 1,01

N-(2-(dimetylamino)etyl)-8-(1-(3-fluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid



5

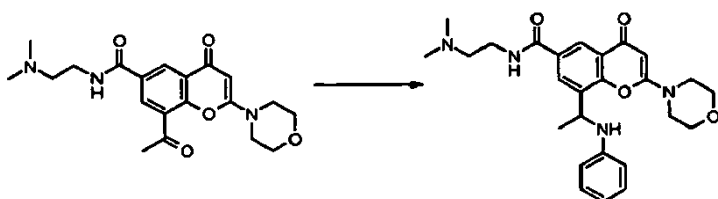
N-(2-(dimetylamino)etyl)-8-(1-(3-fluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid ble fremstilt ved hjelp av en tilsvarende prosedyre som den beskrevet i eksempel 1.00 (28,0 mg, 18,7 %). Massespektrum: $M+H^+$ 483. NMR spektrum: ($CDCl_3$) 1,62 (d, 3H), 2,27 (s, 6H), 2,52 (t, 2H), 3,44-3,58 (m, 6H), 3,78-3,89 (m, 4H), 4,55 (bs, 1H), 4,92-5,02 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 6,14 (ddd, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,36 (ddd, 1H), 6,95 (bs, 1H), 7,03 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,35 (d, 1H).

10

Eksempel 1.02

N-(2-(dimetylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-8-(1-(fenylamino)etyl)-4H-kromen-6-karboksamid

15



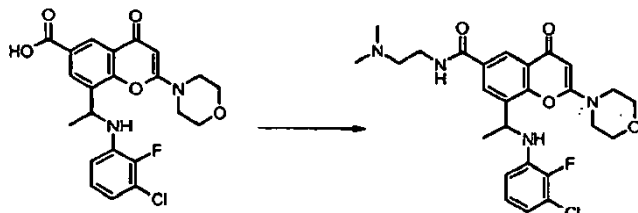
20

N-(2-(dimetylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-8-(1-(fenylamino)etyl)-4H-kromen-6-karboksamid ble fremstilt ved hjelp av en tilsvarende prosedyre som den beskrevet i eksempel 1.00 (36,0 mg, 25 %). Massespektrum: $M+H^+$ 465. NMR spektrum: ($CDCl_3$) 1,62 (d, 3H), 2,25 (s, 6H), 2,49 (t, 2H), 3,44-3,57 (m, 6H), 3,75-3,86 (m, 4H), 4,09 (d, 1H), 4,95-5,05 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 6,58 (d, 2H), 6,68 (t, 1H), 6,90 (bs, 1H), 7,11 (dd, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,34 (d, 1H).

25

Eksempel 2.00**8-(1-(3-klor-2-fluorfenylamino)etyl)-N-(2-(dimetylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid**

5



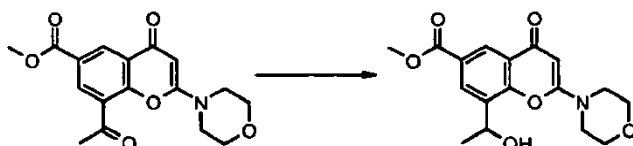
2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouronium tetrafluorborat (73,3 mg, 0,23 mmol) ble tilsatt i en omrørt løsning av 8-(1-(3-klor-2-fluorfenyl-
 10 amino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksylsyre (85 mg, 0,19 mmol), 4-metylmorfolin (0,052 ml, 0,48 mmol) og N1,N1-dimetyletan-1,2-diamin (0,025 ml, 0,23 mmol) oppløst i NMP (1,2 ml) ved romtemperatur. Den resulterende løsningen ble omrørt for 2 timer. Reaksjonsblandingen ble renset ved forberedende HPLC ved hjelp av en Waters SunFire omvendt-fase-kolonne (C-18, 5 mikrons silika, 19 mm diameter,
 15 100 mm lengde, gjennomstrømningsmengde på 40 ml/minutt) og stadig mindre polare blandinger av vann (inneholdende 0,2 % ammoniumkarbonat) og acetonitril som ekstraksjonsmiddel. Fraksjonene inneholdende den ønskede forbindelsen ble fordampet, tritureret med dietyler og tørket for å frembringe 8-(1-(3-klor-2-fluorfenylamino)etyl)-N-(2-(dimetylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-
 20 karboksamid (59,2 mg, 60,2 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 517. NMR spektrum: (DMSO_d₆) 1,57 (d, 3H), 2,15 (s, 6H), 2,37 (t, 2H), 3,26-3,34 (m delvis skjult av H₂O, 2H), 3,50-3,62 (m, 4H), 3,70-3,79 (m, 4H), 5,03-5,12 (m, 1H), 5,61 (s, 1 H), 6,34 (dd, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,64 (ddd, 1H), 6,82 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,61 (t, 1H).

25

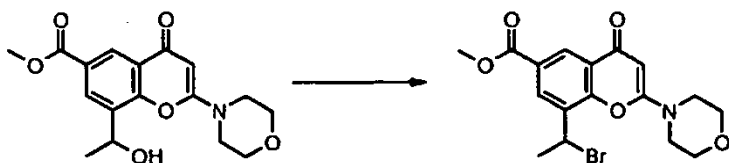
8-(1-(3-klor-2-fluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksylsyren som ble anvendt som utgangsmateriale, ble dannet som følger:-



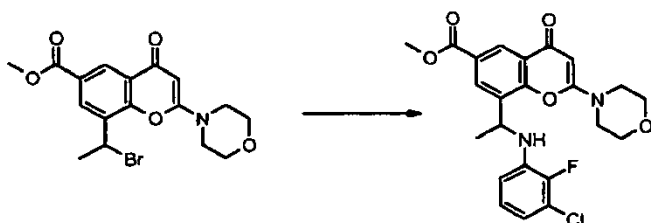
I en omrørt suspensjon av metyl-8-brom-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksylat (40 g, 108 mmol, som beskrevet i eksempel 1.00) i dioksan (300 ml) ble det tilsatt tributyl(1-etoksyvinyl)stannan (38,5 ml, 114 mmol) og bis(trifenylfosfin)-palladium-(II)-klorid (3,05 g, 4,35 mmol). Blandingen ble spylt med nitrogen og varmet opp ved 90 °C over natten. Mer tributyl(1-etoksyvinyl)stannan (20 ml) og bis(trifenylfosfin)-palladium-(II)-klorid (1,5 g) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen varmet opp i ytterligere 3 timer. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur, HCl 2N (81 ml, 163 mmol) ble tilsatt, og den mørke suspensjonen varmet opp ved 45 °C i 30 min. Dioksanet ble fordampet under vakuum, resten ble oppløst i DCM og en mettet løsning av natriumbikarbonat ble tilsatt til pH 4. Det organiske laget ble vasket med saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert for å frembringe en ubearbeidet forbindelse som ble trituret i dietyleter, filtrert og tørket for å frembringe metyl-8-acetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksylat (25,0 g, 69,5 %) som et off-white faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 332.



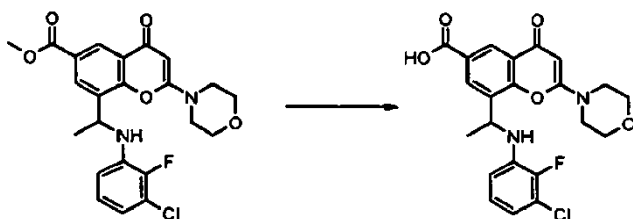
Natriumtetrahydroborat (82 mg, 2,16 mmol) ble tilsatt i en løsning av metyl-8-acetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksylat (650 mg, 1,96 mmol) i metanol (20 ml) og DCM (10 ml) ved -10 °C. Etter 15 minutters omrøring ved -10 °C ble reaksjonsblandingen bråkjølt med vann (25 ml). De flyktige stoffene ble fjernet, og det vandige laget ekstrahert to ganger med DCM. De kombinerte organiske fasene ble vasket med saltløsning, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert. Resten ble trituret med dietyleter og faststoffet samlet opp ved filtrering for å gi metyl-8-(1-hydroksyetyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksylat (500 mg, 76 %) som et brunt faststoff, som anvendt i det påfølgende trinnet uten ytterligere rensing. Massespektrum: $M+H^+$ 334.



Tribromfosfin (1,65 ml, 1,65 mmol) ble tilsatt i en omrørt suspensjon av metyl-8-(1-hydroksyetyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksylat (500 mg, 1,50 mmol) i DCM (10 ml) i et isbad under nitrogen. Den resulterende løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer. Reaksjonen var ufullstendig, og ytterligere tribromfosfin (0,300 ml, 0,30 mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen omrørt i ytterligere 12 timer. Løsemiddelet ble fordampet, resten ble suspendert i vann og i, og en natriumkarbonat-løsning ble forsiktig tilsatt til pH 6. Utfellingen ble samlet opp ved filtrering, vasket med vann, deretter med dietyler, og tørket for å frembringe metyl-8-(1-brometyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksylat (470 mg, 79 %) som et mørk beige faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 398.



3-klor-2-fluoranilin (0,239 ml, 2,17 mmol) ble tilsatt i en omrørt suspensjon av metyl-8-(1-brometyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksylat (215 mg, 0,54 mmol) oppløst i DCM (3 ml) ved romtemperatur. Den resulterende suspensjonen ble omrørt i 16 timer, deretter ble temperaturen økt til 50 °C i 16 timer. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved flash-kromatografi på silikagel ved elusjon med 5 % metanol i DCM. Løsemiddelet ble fordampet til tørr tilstand for å frembringe metyl-8-(1-(3-klor-2-fluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksylat (206 mg, 82 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 461.

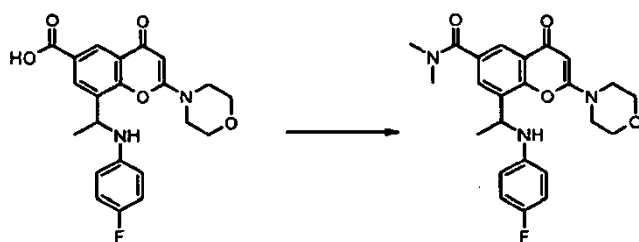


Natriumhydroksid (0,217 ml, 0,43 mmol) ble tilsatt i en omrørt løsning av metyl-8-(1-(3-klor-2-fluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksylat (200 mg, 0,43 mmol) oppløst i MeOH (2 ml). Den resulterende løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. THF ble tilsatt, og den resulterende løsningen ble omrørt ved 50 °C i 8 timer. pH-verdien ble justert til 3 med HCl 2N, løsemiddelet ble fjernet under vakuum, og resten fortynnet med H₂O. Faststoffet ble samlet opp ved filtrering, vasket med vann og tørket for å gi 8-(1-(3-klor-2-fluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksylsyre (171 mg, 88 %) som et hvitt faststoff.

Massespektrum: M+H⁺ 447.

Eksempel 2.01

8-(1-(4-fluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid



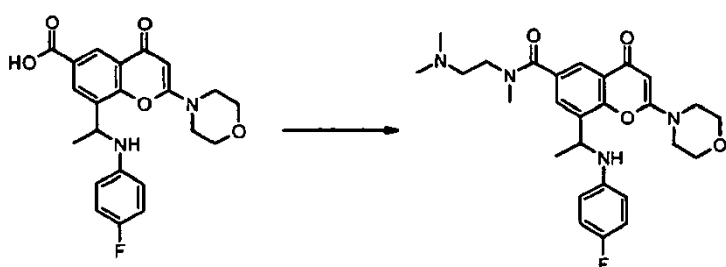
8-(1-(4-fluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksylsyre (82 mg, 0,20 mmol) fikk reagere med dimetylamin (0,119 ml, 0,24 mmol) ved hjelp av en lignende prosedyre som den beskrevet i eksempel 2.00 for å frembringe 8-(1-(4-fluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (53 mg, 60,7 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: M+H⁺ 440.

NMR spektrum: (DMSO-d₆) 1,50 (d, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 3,50-3,65 (m, 4H), 3,70-3,81 (m, 4H), 4,92-5,02 (m, 1 H), 5,60 (s, 1H), 6,27 (d, 1H), 6,46 (dd, 2H), 6,84 (dd, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,77 (d, 1H).

8-(1-(4-fluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksylysyren som ble anvendt som utgangsmateriale, ble dannet ved hjelp av en lignende prosedyre som den beskrevet i eksempel 2.00. Massespektrum: $M+H^+$ 413.

5 Eksempel 2.02

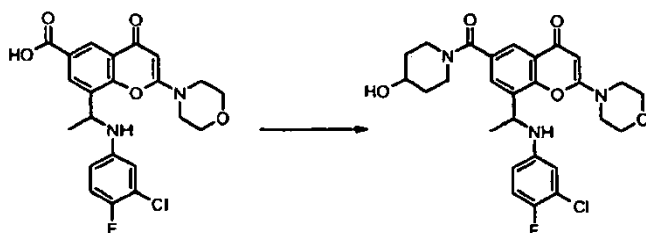
N-(2-(dimetylamino)etyl)-8-(1-(4-fluorfenylamino)etyl)-N-metyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid



8-(1-(4-fluorfenylamino) etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksylysyre (80 mg, 0,19 mmol) fikk reagere med N1,N1,N2-trimetyletan-1,2-diamin (0,030 ml, 0,23 mmol) ved hjelp av en lignende prosedyre som den beskrevet i eksempel 2.00 for å frembringe N-(2-(dimetylamino)etyl)-8-(1-(4-fluorfenylamino)etyl)-N-metyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (15,0 mg, 15,6 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 497. NMR spektrum: (DMSO_d₆) 1,49 (d, 3H), 1,74 (bs, 3H), 2,01 (bs, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,66 (bs, 1,5H), 2,89 (bs, 2H), 3,05 (bs, 1,5H), 3,47 (bs, 1H), 3,50-3,64 (m, 4H), 3,71-3,79 (m, 4H), 4,93-5,01 (m, 1H), 5,59 (s, 1H), 6,29 (bs, 1 H), 6,46 (dd, 2H), 6,84 (dd, 2H), 6,54 (d, 1H), 6,73 (d, 1H).

Eksempel 2.03

8-(1-(3-klor-4-fluorfenylamino)etyl)-6-(4-hydroksypiperidin-1-karbonyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on

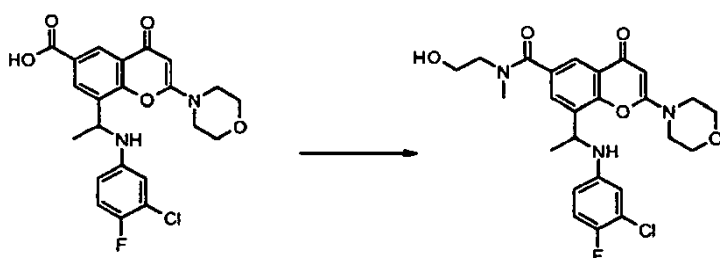


8-(1-(3-klor-4-fluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksylysyre (125 mg, 0,28 mmol) fikk reagere med piperidin-4-ol (34,0 mg, 0,34 mmol) ved hjelp av en lignende prosedyre som den beskrevet i eksempel 2.00 for å frembringe 8-(1-(3-klor-4-fluorfenylamino)etyl)-6-(4-hydroksypiperidin-1-karbonyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on (110 mg, 74,2 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 530. NMR spektrum: (DMSO- d_6) ved 323 °K: 1,24 (bs, 2H), 1,51 (d, 3H), 2,99 (bs, 2H), 3,30 (bs, 2H), 3,37 (bs, 2H), 3,49-3,63 (m, 4H), 3,63-3,72 (m, 1H), 3,72-3,82 (m, 4H), 4,62 (d, 1H), 4,92-5,02 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 6,36-6,46 (m, 2H), 6,59 (dd, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,76 (d, 1H).

8-(1-(3-klor-4-fluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksylysyren som ble anvendt som utgangsmateriale, ble dannet ved hjelp av en lignende prosedyre som den beskrevet i eksempel 2.00. Massespektrum: $M+H^+$ 447.

Eksempel 2.04

8-(1-(3-klor-4-fluorfenylamino)etyl)-N-(2-hydroksyetyl)-N-metyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid



8-(1-(3-klor-4-fluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksylysyre (78 mg, 0,17 mmol) fikk reagere med 2-(metylamino)etanol (0,017 ml, 0,21 mmol) ved

hjelp av en lignende prosedyre som den beskrevet i eksempel 2.00 for å gi 8-(1-(3-klor-4-fluorfenylamino)etyl)-N-(2-hydroksyetyl)-N-metyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (60,0 mg, 68,2 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 504.

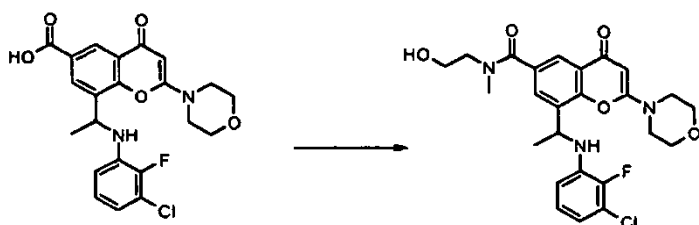
NMR spektrum: (DMSO- d_6) ved 323 °K: 1,51 (d, 3H), 2,82 (bs, 1,5H), 2,90 (bs, 1,5H), 3,42 (bs, 4H), 3,49-3,63 (m, 4H), 3,69-3,79 (m, 4H), 4,60 (bs, 1H), 4,92-5,01 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 6,37 (dd, 1H), 6,42 (ddd, 1 H), 6,61 (dd, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,80 (d, 1H).

8-(1-(3-klor-4-fluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-

karboksylsyren som ble anvendt som utgangsmateriale, ble dannet ved hjelp av en lignende prosedyre som den beskrevet i eksempel 2.0. Massespektrum: $M+H^+$ 447.

Eksempel 2.05

8-(1-(3-klor-2-fluorfenylamino)etyl)-N-(2-hydroksyetyl)-N-metyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid



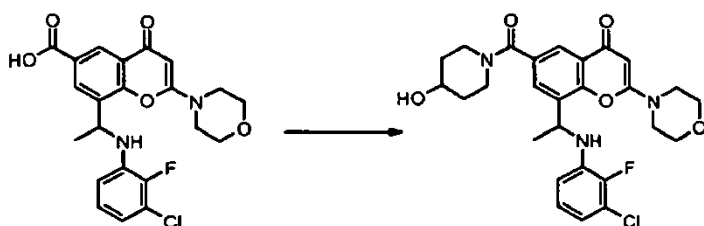
8-(1-(3-klor-2-fluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksylsyre (130 mg, 0,29 mmol) fikk reagere med 2-(metylamino)etanol (0,028 ml, 0,35 mmol) ved hjelp av en lignende prosedyre som den beskrevet i eksempel 2.00 for å frembringe 8-(1-(3-klor-2-fluorfenylamino)etyl)-N-(2-hydroksyetyl)-N-metyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (65,0 mg, 44,3 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum:

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

8-(1-(3-klor-2-fluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksytsyren som ble anvendt som utgangsmateriale, ble dannet ved hjelp av en lignende prosedyre som den beskrevet i eksempel 2.00. Massespektrum: $M+H^+$ 447.

5 Eksempel 2.06

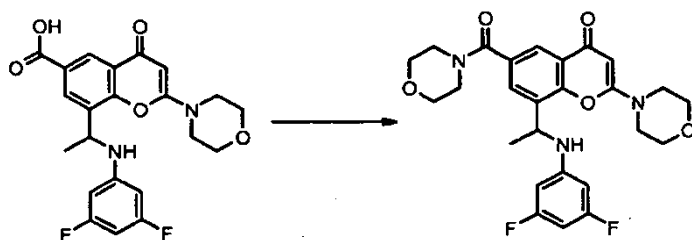
8-(1-(3-klor-2-fluorfenylamino)etyl)-6-(4-hydroksypiperidin-1-karbonyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on



8-(1-(3-klor-2-fluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksytsyre (130 mg, 0,29 mmol) fikk reagere med piperidin-4-ol (35,3 mg, 0,35 mmol) ved hjelp av en lignende prosedyre som den beskrevet i eksempel 2.00 for å gi 8-(1-(3-klor-2-fluorfenylamino)etyl)-6-(4-hydroksypiperidin-1-karbonyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on (101 mg, 65,5 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 530. NMR spektrum: ($DMSO-d_6$) ved 323 °K: 1,24 (bs, 2H), 1,62 (d, 3H), 1,63 (bs, 2H), 2,99 (bs, 2H), 3,19 (bs delvis skjult av H_2O , 2H), 3,49-3,63 (m, 4H), 3,65-3,72 (m, 1H), 3,72-3,78 (m, 4H), 4,62 (d, 1H), 5,04-5,13 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,33 (dd, 1H), 6,64 (ddd, 1H), 6,82 (ddd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,77 (d, 1H).

Eksempel 2.07

8-(1-(3,5-difluorfenylamino) etyl)-6-(morfolin-4-karbonyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on

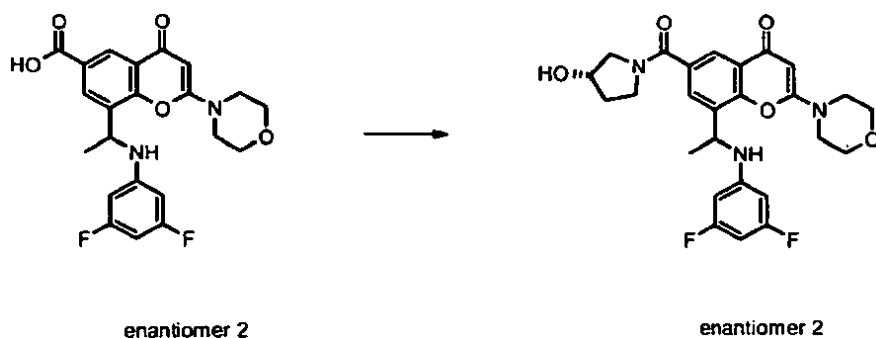


TSTU (84 mg, 0,28 mmol) ved 25 °C, ble tilsatt i 8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksytsyre (100 mg, 0,14 mmol) og DIPEA (0,049 ml, 0,28 mmol) oppløst i DCM (1 ml). Den resulterende løsningen ble omrørt ved 25 °C i 2 timer. Morfolin (0,037 ml, 0,42 mmol) ble deretter tilsatt, den resulterende brune løsningen ble omrørt ved 25 °C i 30 minutter, deretter konsentrert. Det ubearbeidede stoffet ble fortynnet med 1ml DMA og renset ved forberedende HPLC ved hjelp av en Waters X-Bridge omvendt-fase-kolonne (C-18, 5 mikrons silika, 19 mm diameter, 100 mm lengde, gjennomstrømningsmengde på 40 ml/minutt) og stadig mindre polare blandinger av vann (inneholdende 0,2 % ammoniumkarbonat) og acetonitril som ekstraksjonsmiddel. Fraksjonene inneholdende den ønskede forbindelsen ble fordampet til tørr tilstand, trituret i dietyleter og samlet opp ved filtrering for å frembringe 8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-6-(morfolin-4-karbonyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on (63,0 mg, 90 %) som et gult faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 500. NMR spektrum: (DMSO_d₆) 1,53 (d, 3H), 3,11 (bs, 2H), 3,37-3,71 (m, 10H), 3,71-3,80 (m, 4H), 4,98-5,07 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 6,15 (dd, 2H), 6,25 (ddd, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,82 (d, 1H).

8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksytsyren som ble anvendt som utgangsmateriale, ble dannet ved hjelp av en lignende prosedyre som den beskrevet i eksempel 2.00.

Eksempel 2.08

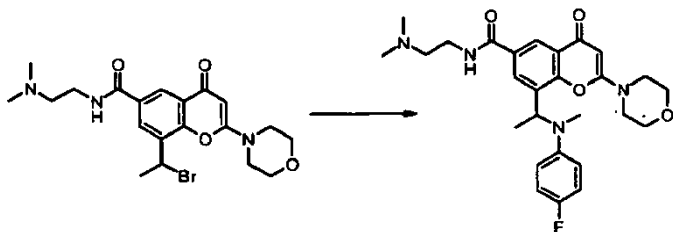
8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-6-((S)-3-hydroksypyrrolidin-1-karbonyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on (enantiomer 2)



EDCI (102 mg, 0,53 mmol) ble tilsatt i én porsjon i 8-(1-(3,5-difluorfenylamino) etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksytsyre (200 mg, 0,35 mmol, enantiomer 2 ($[\alpha]_{20}^D$ -102°, beskrevet som et utgangsmateriale i eksempel 7.0a), (S)-pyrrolidin-3-ol (0,043 ml, 0,53 mmol) og HOPO (47,1 mg, 0,42 mmol) oppløst i DCM (2 ml) i en flaske med skrukork. Den resulterende løsningen ble omrørt ved RT i 5 min, deretter 50 °C i 30 min. Mer EDCI (~50 mg) ble tilsatt for å fullføre reaksjonen. Løsningen ble vasket med a 10 % aq. sitronsyreløsning, vann, saltløsning, og tørket over magnesiumsulfat. Løsemiddelet ble fordampet og det ubearbeidede produktet renses ved flash-kromatografi på silikagel (40 g) ved elusjon med 0 til 10 % MeOH i DCM. Løsemiddelet ble fordampet til tørr tilstand for å frembringe 8-(1-(3,5-difluorfenylamino)-etyl)-6-((S)-3-hydroksypyrrolidin-1-karbonyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on (95 %) som et off-white skum. Massespektrum: $M+H^+$ 500. NMR Spectrum (CDCl₃): 1,60 (d, 3H), 1,89-2,11 (m, 1H), 2,54 (bs, 0,5H), 2,81 (bs, 0,5H), 3,29-3,43 (m, 2H), 3,51 (bs, 4H), 3,64-3,78 (m, 2H), 3,79-3,91 (m, 5H), 4,42 (bs, 0,5H), 4,54 (bs, 0,5H), 4,59 (bs, 0,5H), 4,70 (bs, 0,5H), 4,87-4,95 (m, 1H), 5,54 (bs, 1H), 5,89-6,01 (m, 2H), 6,09 (dd, 1H), 7,85 (s, 0,5H), 7,87 (s, 0,5H), 8,18 (bs, 0,5H), 8,25 (bs, 0,5H).

Eksempel 3.00

N-(2-(dimethylamino)etyl)-8-(1-((4-fluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid



En løsning av 8-(1-brometyl)-N-(2-(dimetylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-hydrobromid (85 mg, 0,16 mmol) og 4-fluor-N-metylanilin (0,077 ml, 0,64 mmol) i NMP (1 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 4 t, deretter ved 45 °C i 1 t. Reaksjonsblandingen fikk avkjøle seg til romtemperatur og ble rensed ved forberedende HPLC ved hjelp av en Waters X-Bridge omvendt-fase-kolonne (C-18, 5 mikrons silika, 19 mm diameter, 100 mm lengde, gjennomstrømningsmengde på 40 ml/minutt) og stadig mindre polare blandinger av vann (inneholdende 0,2 % ammoniumkarbonat) og acetonitril som ekstraksjonsmiddel. Fraksjonene inneholdende den ønskede forbindelsen ble fordampet til tørr tilstand. Resten ble tritureret i dietyleter, samlet opp ved filtrering og tørket for å frembringe N-(2-(dimetylamino)etyl)-8-(1-((4-fluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (42,0 mg, 53,1 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 497. NMR spektrum: ($CDCl_3$) 1,66 (d, 3H), 2,33 (s, 6H), 2,33 (bs, 2H), 2,60 (bs, 2H), 2,61 (s, 3H), 3,09-3,24 (m, 4H), 3,44-3,57 (m, 4H), 3,57-3,66 (m, 2H), 5,36 (q, 1H), 5,48 (s, 1H), 6,75 (dd, 2H), 6,77 (dd, 2H), 7,14 (bs, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,44 (s, 1H).

8-(1-brometyl)-N-(2-(dimetylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-hydrobromidet som ble anvendt som utgangsmateriale, ble dannet som følger:-

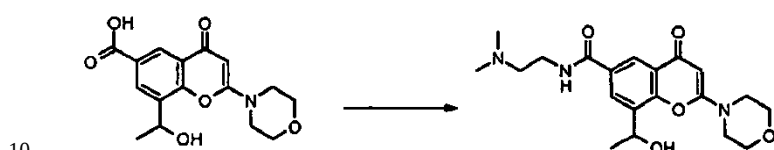


I en suspensjon av metyl-8-acetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksyilat (193 mg, 0,41 mmol, som beskrevet i eksempel 2.00) i metanol (2 ml) ble det tilsatt ved -15 °C natriumtetrahydroborat (15,4 mg, 0,41 mmol). Den resulterende

suspensjonen ble omrørt ved - 15 °C i 20 minutter. Reaksjonsblandingen ble bråkjølt med en 2N vandig NaOH-løsning (0,408 ml, 0,82 mmol) og fikk varme seg til romtemperatur i 1 t. Mer NaOH (0,408 ml, 0,82 mmol) ble tilsatt, og omrøring ble opprettholdt i 15 min til. HCl (0,917 ml, 1,83 mmol) ble tilsatt for å justere pH til 2–3.

- 5 Den resulterende utfellingen ble fortynnet med en omtrent 1 ml vann, samlet opp ved filtrering, vasket med etylacetat, dietyleter og tørket til en konstant vekt for å frembringe 8-(1-hydroksyetyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksytsyre (122 mg, 94 %) som et oransje faststoff, som ble anvendt uten ytterligere rensing.

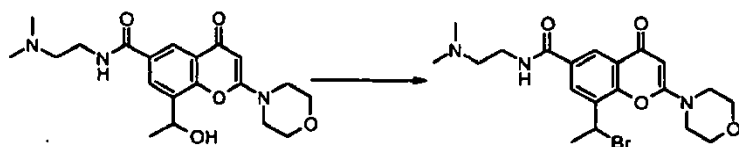
Massespektrum: $M+H^+$ 320.



TSTU (104 mg, 0,34 mmol) ved 25 °C, ble tilsatt porsjonsvis i 8-(1-hydroksyetyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksytsyre (110 mg, 0,34 mmol) og DIPEA (0,066 ml, 0,38 mmol) suspendert i DCM (1 ml) under nitrogen. Den resulterende
15 blandingen ble omrørt ved 25 °C i 1,5 time. N1,N1-dimetyletan-1,2-diamin (0,038 ml, 0,34 mmol) ble deretter tilsatt, og blandingen omrørt ved 25 °C i 30 minutter.

Blandingen ble helt i en silikagelkolonne og renses ved flash-kromatografi ved elusjon med 5 % metanolisk ammoniakk (7 N) i DCM. Løsemiddelet ble fordampet til tørr
20 tilstand, resten ble trituret i dietyleter, samlet opp ved filtrering og tørket for å frembringe N-(2-(dimetylamino)etyl)-8-(1-hydroksyetyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (80 mg, 0,205 mmol, 59,6 %) som et off-white faststoff.

Massespektrum: $M+H^+$ 390.



- 25 En løsning av tribromfosfin 1M i DCM (0,154 ml, 0,15 mmol) ved 25 °C, ble dråpevis tilsatt i N-(2-(dimetylamino)etyl)-8-(1-hydroksyetyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (60 mg, 0,15 mmol) suspendert i DCM (1 ml). Denne suspensjonen ble omrørt ved 25 °C i 4 dager. Den resulterende utfellingen ble samlet opp ved filtrering,

vasket med dietyleter og tørket for å frembringe 8-(1-brometyl)-N-(2-(dimetylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-hydrobromid (98 mg, >100 %) som et hvitt faststoff, som ble anvendt uten ytterligere rensing.

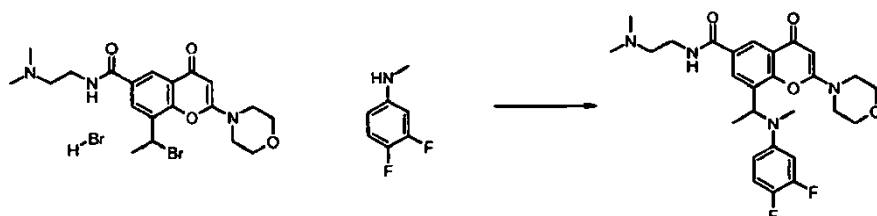
Massespektrum: $M+H^+$ 454.

5

Eksempel 3.01

8-(1-((3,4-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-N-(2-(dimetylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid

10



3,4-difluor-N-metylanilin (161 mg, 1,13 mmol) fikk reagere med 8-(1-brometyl)-N-(2-(dimetylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-hydrobromid

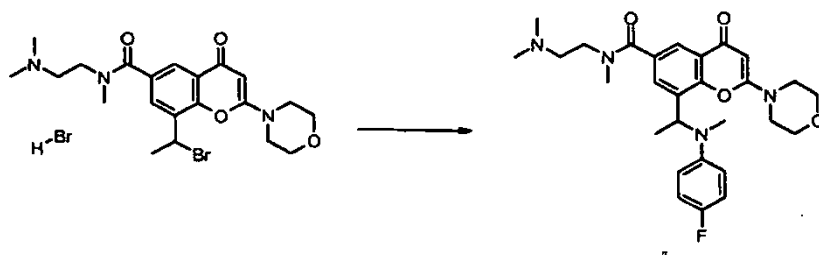
15 (150 mg, 0,28 mmol) ved hjelp av en lignende prosedyre som den beskrevet i eksempel 3.00 for å gi 8-(1-((3,4-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-N-(2-(dimetylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (66,0 mg, 45,6 %), Massespektrum:

$M+H^+$ 515. NMR spektrum: ($DMSO-d_6$) 1,56 (d, 3H), 2,18 (s, 6H), 2,41 (t, 2H), 2,63 (s, 3H), 3,21-3,28 (m, 2H), 3,34-3,41 (m delvis skjult av H_2O , 4H), 3,41-3,49 (m, 2H),

20 3,49-3,56 (m, 2H), 5,53 (q, 1H), 5,55 (s, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,87 (ddd, 1H), 7,24 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,74 (t, 1H).

Eksempel 3.02

25 **N-(2-(dimetylamino)etyl)-8-(1-((4-fluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-N-metyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid**

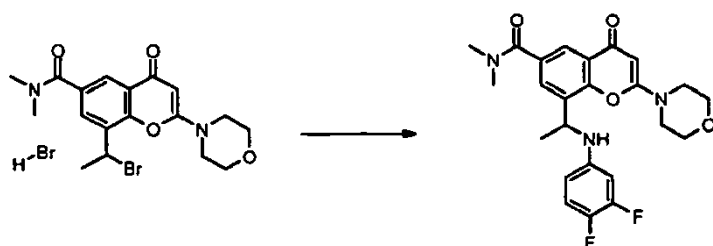


4-fluor-N-metylanilin (82 mg, 0,66 mmol) fikk reagere med 8-(1-brometyl)-N-(2-(dimetylamino)etyl)-N-metyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-
 5 hydrobromid (90 mg, 0,16 mmol) ved hjelp av en lignende prosedyre som den beskrevet i eksempel 3.00 for å gi N-(2-(dimetylamino)etyl)-8-(1-((4-fluorfenyl)-(metyl)amino)etyl)-N-metyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (39,0 mg, 46,4 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 511. NMR spektrum: (DMSO- d_6) ved 323 °K: 1,55 (d, 3H), 2,04 (bs, 6H), 2,40 (bs, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 3,22-
 10 3,36 (m, 4H), 3,37 (bs, 2H), 3,44-3,58 (m, 4H), 5,45 (q, 1H), 5,50 (s, 1H), 6,82 (dd, 2H), 7,01 (dd, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,83 (d, 1H).

8-(1-brometyl)-N-(2-(dimetylamino)etyl)-N-metyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-hydrobromidet som ble anvendt som utgangsmateriale, ble dannet ved
 15 hjelp av en lignende prosedyre som den beskrevet for utgangsmaterialet i eksempel 3.00 bortsett fra at N1,N1,N2-trimetyletan-1,2-diamin ble anvendt i stedet for N1,N1-dimetyletan-1,2-diamin.

Eksempel 3.03

8-(1-(3,4-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid



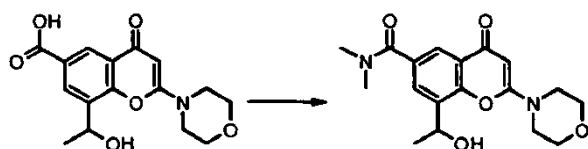
3,4-difluoranilin (0,105 ml, 1,06 mmol) fikk reagere med 8-(1-brometyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-hydrobromid (130 mg, 0,27 mmol) ved hjelp av en lignende prosedyre som den beskrevet i eksempel 3.00 for å gi 8-(1-(3,4-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (35,0 mg, 28,8 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 458. NMR spektrum: ($DMSO-d_6$) 1,50 (d, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,50-3,63 (m, 4H), 3,71-3,79 (m, 4H), 4,92-5,01 (m, 1H), 5,60 (s, 1H), 6,25 (d, 1H), 6,46 (ddd, 1H), 6,54 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,78 (d, 1H).

Et større parti av den rasemiske forbindelsen ble oppløst ved kiral forberedende HPLC ved hjelp av følgende betingelser:

Kolonne	CelluCoat 250 x 50 10 μ m
Ekstraksjonsmiddel	Heptan/EtOH/TEA 50/50/0,1
Ovnstemperatur	Omgivelsesbet.
Gjennomstrømningsmengde	118 ml/min
Bølgelengde	300 nm
Prøvekons.	50 mg/ml heptan/EtOH 1/1
Injeksjonsmengde	600 μ l

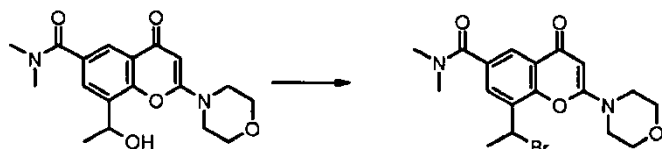
2,19 g rasemisk forbindelse ble separert ved hjelp betingelsene ovenfor for å gi: Første eluerende enantiomer 1100 mg (**eksempel 3.03a**) $[\alpha]_{20}^D$: +119° (99,1 % ee) i MeCN
 Andre eluerende enantiomer 1090 mg (**eksempel 3.03b**) $[\alpha]_{20}^D$: -120° (99,3 % ee) i MeCN

8-(1-brometyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-hydrobromidet som ble anvendt som utgangsmateriale, ble dannet som følger:



TSTU (108 mg, 0,36 mmol) ble tilsatt porsjonsvis i 8-(1-hydroksyetyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksytsyre (115 mg, 0,36 mmol, som beskrevet i eksempel 3.00) og DIPEA (0,069 ml, 0,40 mmol) suspendert i DCM (1 ml) ved 25 °C under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt ved 25 °C i 1,5 timer. Dimetylamin (0,180 ml, 0,36 mmol) ble deretter tilsatt, og omrøring ble opprettholdt i ytterligere 30 min. Blandingen ble helt i en silikagelkolonne og rensset ved flash-kromatografi ved elusjon med 5 % metanolisk ammoniakk (7 N) i diklormetan. Løsemiddelet ble fordampet til tørr tilstand. Resten ble trituret i dietyler, samlet opp ved filtrering og tørket for å frembringe 8-(1-hydroksyetyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (123 mg, 0,355 mmol, 99 %) som et off-white faststoff.

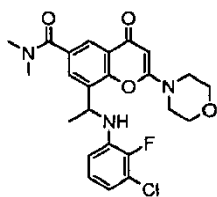
Massespektrum: $M+H^+$ 347.



En løsning av tribromfosfin 1M i CH_2Cl_2 (0,346 ml, 0,35 mmol) ved 25 °C, ble dråpevis tilsatt i 8-(1-hydroksyetyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (120 mg, 0,35 mmol) suspendert i DCM (1 ml). Den resulterende suspensjonen ble omrørt ved 25 °C i 4 dager. Den resulterende gummien ble trituret i eter for å gi en utfelling som ble samlet opp ved filtrering, vasket med eter og tørket til en konstant vekt for å frembringe 8-(1-brometyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-hydrobromid (140 mg, 82 %) som et hvitt faststoff, som ble anvendt uten ytterligere rensing. Massespektrum: $M+H^+$ 409.

Eksempel 3.04

8-(1-(3-klor-2-fluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid



3-klor-2-fluoranilin (0,179 ml, 1,63 mmol) fikk reagere med 8-(1 -brometyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-hydrobromid (200 mg, 0,41 mmol, som beskrevet i eksempel 3.03) ved hjelp av en lignende prosedyre som den beskrevet i eksempel 3.00 for å gi 8-(1-(3-klor-2-fluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (121 mg, 62,6 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 474. NMR spektrum: (DMSO_d₆) 1,58 (d, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,50-3,64 (m, 4H), 3,70-3,80 (m, 4H), 5,05-5,15 (m, 1H), 5,60 (m, 1H), 6,37 (dd, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,65 (ddd, 1H), 6,83 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,78 (d, 1H).

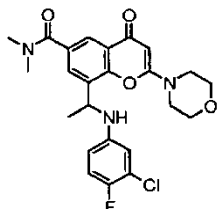
Et større parti av den rasemiske forbindelsen ble oppløst ved kiral forberedende HPLC ved hjelp av følgende betingelser:

Kolonne	Chiralpak IC 21 x 250 mm, 5 µm
Ekstraksjonsmiddel	DCM/isopropanol 1:1
Ovnstemperatur	Omgivelsesbet.
Gjennomstrømningsmengde	20 ml/min
Bølgelengde	220 nm
Prøvekons.	50 mg/ml i DCM/MeOH 1:1
Injeksjon	100 mg

1,8 g rasemisk forbindelse ble separert ved hjelp betingelsene ovenfor for å gi: Første eluerende enantiomer 741 mg (**eksempel 3.04a**) $[\alpha]_{20}^D$: +159° (> 98 % ee) i MeCN
Andre eluerende enantiomer 622 mg (**eksempel 3.04b**) $[\alpha]_{20}^D$: -159° (> 98 % ee) i MeCN

Eksempel 3.05**8-(1-(3-klor-4-fluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid**

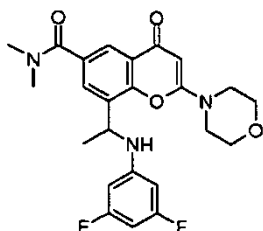
5



3-klor-4-fluoranilin (238 mg, 1,63 mmol) fikk reagere med 8-(1-brometyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-hydrobromid (200 mg, 0,41 mmol, som beskrevet i eksempel 3.03) for å gi 8-(1-(3-klor-4-fluorfenylamino)-etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (122 mg, 63,1 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 474. NMR spektrum: (DMSO_d₆) 1,51 (d, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,50-3,64 (m, 4H), 3,69-3,81 (m, 4H), 4,94-5,05 (m, 1H), 5,60 (m, 1H), 6,47 (ddd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,79 (d, 1H).

Eksempel 3.06**8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid**

20



I en suspensjon av 8-(1-brometyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-hydrobromid (3,63 g, 7,41 mmol, som beskrevet i eksempel 3.03) i DMF (35 ml) under nitrogen ble det tilsatt 3,5-difluoranilin (3,82 g, 29,62 mmol). Den

resulterende gule løsningen ble omrørt ved 50 °C i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert til tørr tilstand, deretter renset ved flash-kromatografi på silikagel ved elusjon med 1 til 7 % metanol i DCM. Løsemiddelet ble fordampet til tørr tilstand for å frembringe 8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (2,32 g, 68,5 %) som blekgult faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 458. NMR spektrum: (DMSO- d_6) 1,52 (d, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 3,50-3,64 (m, 4H), 3,70-3,79 (m, 4H), 4,97-5,05 (m, 1H), 5,60 (m, 1H), 6,15 (dd, 2H), 6,22 (tt, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,81 (d, 1H).

Denne rasemiske forbindelsen ble oppløst ved kiral forberedende HPLC ved hjelp av følgende betingelser:

Instrument	Gilson Prep (200 l hoder)
Kolonne	Merck 50 mm 20 μ m Chiralpak IC
Ekstraksjonsmiddel	MeCN/MeOH/DEA 90/10/0,2
Ovnstemperatur	Omgivelsesbet.
Gjennomstrømningsmengde	60 ml/min
Bølgelengde	254 nm
Prøvekons.	12 mg/ml i MeCN/MeOH/DEA 90/10/0,5
Injeksjonsvolum	30 ml
Kjøretid	50 min

Første eluerende enantiomer (rt: 10,8 min) 0,820 g (**eksempel 3.06a**) $[\alpha]_{20}^D + 121,8^\circ$ i EtOH.

Andre eluerende enantiomer (rt: 15,4 min) 0,923 g (**eksempel 3.06b**) $[\alpha]_{20}^D - 122,6^\circ$ i EtOH.

Retensjonstider (rt) er fra analytisk HPLC etter kiral separasjon (1 ml/min, 20 μ m Chiralpak AD MeCN/MeOH/DEA 90/10/0,5).

Den andre eluerende enantiomeren (eksempel 3.06b) ble krystallisert i etanol, før tørking under omgivelsesbetingelser for å gi form A-materiale. Denne formen ble bestemt å være krystallinsk ved XRPD (se figur A), og hadde følgende karakteristiske røntgenpulverdiffraksjonstopper:

Vinkel 2-theta (2θ)	Intensitets-%
7,9	100,0
16,7	9,2
20,3	8,0
19,3	7,7
13,2	7,3
7,2	6,8
19,5	6,4
17,9	5,8
23,0	5,8
5,0	5,5

DSC-analyse av form A ble også utført (figur B) og viste en innledende hendelse med inntreden 125,8 ° C og en topp ved 129,2 ° C, etterfulgt av en eksoterm hendelse før en smelting med inntreden på 223,8 ° C og en topp ved 226,7 ° C.

Form B-materiale ble fremstilt ved å oppslemme form A-materiale i acetonitril, etylacetat eller metanol. Med hvert av de gitte løsemidlene ble tilnærmet 20 mg av det opprinnelige materialet plassert i en flaske med en magnetisk rørepinne, og 2 ml løsemiddel ble tilsatt, flasken ble deretter tett forseglet med en kork og satt til omrøring på en magnetisk omrørerplate. Etter 3 dager ble prøven fjernet fra platen, korken tatt av og slurryen satt til tørking under omgivelsesbetingelser før den ble analysert ved XRPD og DSC. Denne formen (form B) ble bestemt å være krystallinsk ved XRPD (figur C),

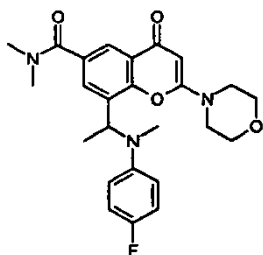
og det ble sett at den var forskjellig fra form A. Denne formen hadde følgende karakteristiske røntgenpulverdiffraksjonstopper:

Vinkel 2-theta (2θ)	Intensitets-%
20,7	100
13,8	54,7
21,5	50,8
19,6	36,6
12,8	35,7
15,4	24,9
10,7	20,5
8,5	19,7
22,4	18,9

- 5 DSC-analyse (figur D) viste at form B-materialet hadde et smeltepunkt på 225,8 °C (inntreden).

Eksempel 3.07

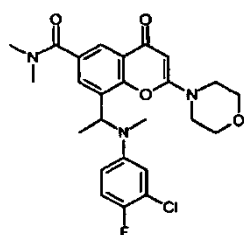
- 10 **8-(1-((4-fluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid**



4-fluor-N-metylanilin (204 mg, 1,63 mmol) fikk reagere med 8-(1-brometyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-hydrobromid (200 mg, 0,41 mmol, som beskrevet i eksempel 3.03), ved hjelp av en tilsvarende prosedyre som den beskrevet i eksempel 3.00, for å frembringe 8-(1-((4-fluorfenyl)(metyl)amino)-etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (96 mg, 5,1,9 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 454. NMR spektrum: (DMSO_d₆) 1,55 (d, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,20-3,27 (m, 2H), 3,27-3,33 (m delvis skjult av H₂O, 2H), 3,42-3,48 (ms, 2H), 3,48-3,56 (m, 2H), 5,48 (q, 1H), 5,54 (s, 1H), 6,83 (dd, 2H), 7,04 (dd, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,86 (d, 1H)

Eksempel 3.08

8-(1-((3-klor-4-fluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid

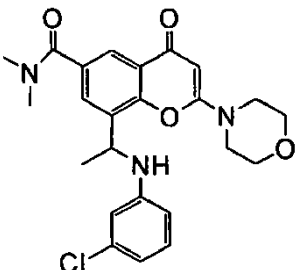
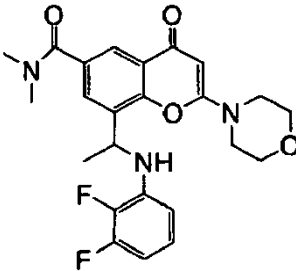


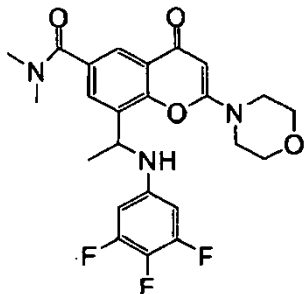
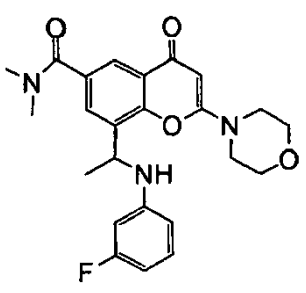
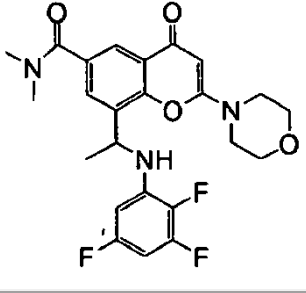
3-klor-4-fluor-N-metylanilin (260 mg, 1,63 mmol) fikk reagere med 8-(1-brometyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-hydrobromid (200 mg, 0,41 mmol, som beskrevet i eksempel 3.03), ved hjelp av en tilsvarende prosedyre som den beskrevet i eksempel 3.00, for å frembringe 8-(1-((3-klor-4-fluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (107 mg, 53,7 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 488. NMR spektrum: (DMSO_d₆) 1,55 (d, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,20-3,29 (m, 2H), 3,30-3,37 (m delvis skjult av H₂O, 2H), 3,42-3,49 (ms, 2H), 3,49-3,57 (m, 2H), 5,54 (s, 1 H), 5,55 (q, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,87 (d, 1H).

Eksempel 3,09–3,13

For fremstilling av forbindelsene i eksempel 3.09 til 3.13 (vist i tabell I), ble det passende anilinet (1,20 mmol) og 8-(1-brometyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-hydrobromidet (0,123 g, 0,3 mmol) suspendert i NMP (1,0 ml) og forseglet i et rør. Reaksjonen ble spylt med argon og varmet opp ved 75 °C over et tidsrom på 15 timer. Reaksjonsblandingen ble rensert ved forberedende HPLC ved hjelp av en Waters X-Bridge omvendt-fase-kolonne (C-18, 5 mikrons silika, 19 mm diameter, 100 mm lengde, gjennomstrømningsmengde på 40 ml/minutt) og stadig mindre polare blandinger av vann (inneholdende 0,2 % ammoniumkarbonat og acetonitril som ekstraksjonsmiddel. Fraksjonene inneholdende den ønskede forbindelsen ble fordampet til tørr tilstand.

Tabell I

Eks.	Struktur	Reagensnavn	Produkt	Produktmasse (g)	Utbytte (%)	MH+
3.09		3-kloranilin	8-(1-(3-klorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid	0,068	49,7	456
3.10		difluoranilin	8-(1-(2,3-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid	0,059	43,0	458
3.11		3,4,5-trifluoranilin	N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-8-(1-(3,4,5-trifluorfenylamino)etyl)-4H-kromen-6-karboksamid	0,074	51,9	476

Eks.	Struktur	Reagensnavn	Produkt	Produktmasse (g)	Utbytte (%)	MH+
						
3.12		3-fluoranolin	8-(1-(3-fluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-kromen-6-karboksamid	0,094	71,3	440
3.13		2,3,5-trifluoranolin	N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-8-(1-(2,3,5-trifluorfenylamino)etyl)-4H-kromen-6-karboksamid	0,049	74	476
<u>Merknader</u> Ytterligere karakteriseringsdata for produktene gis nedenfor.						

Eksempel 3.09:

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

Eksempel 3.10:

NMR spektrum: (CDCl₃) 1,67 (d, 3H), 2,86 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,44-3,57 (m, 4H),
 10 3,79-3,88 (m, 4H), 4,38 (bs, 1H), 4,94-5,02 (m, 1 H), 5,55 (s, 1H), 6,08 (dd, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,74 (dd, 1 H), 7,71 (d, 1H), 8,12 (d, 1H).

Eksempel 3.11:

NMR spektrum: (CDCl₃) 1,56 (d, 3H), 2,91 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,45-3,59 (m, 4H),
 5 3,78-3,92 (m, 4H), 4,39 (d, 1H), 4,77-4,88(m, 1H), 5,55 (s, 1H), 6,01 (dd, 2H), 7,70 (d, 1H), 8,12 (d, 1H).

Eksempel 3.12:

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

Eksempel 3.13:

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

20 Et større parti av disse forbindelse ble fremstilt, og enantiomerene separert som følger:

Instrument	Kronlab
Kolonne	Amicon 100 mm Chiralpak IC 20 µm
Ekstraksjonsmiddel	DCM/EtOH/HOAc/TEA 50/50/0,2/0,1
Ovnstemperatur	Omgivelsesbet.
Gjennomstrømningsmengde	350ml/min
Bølgelengde	254 nm
Prøvekons.	4,0 g/100ml i DCM/EtOH 50/50
Injeksjonsvolum	50 ml
Kjøretid	20 min

4,2 g av forbindelsen i eksempel 3.13 ble kromatografert i 2 injeksjoner ved hjelp av betingelsene ovenfor. Hver enantiomer ble oppløst i MeOH og tilsatt i en SCX-kolonne. Kolonnen ble spylt med MeOH, deretter ble produktet eluert med 7M ammoniakk i MeOH. Løsemidlene ble fordampet, noe som ga et glass som ble oppslemmet med MTBE (75 ml) i 48 timer til alt var blitt til et hvitt pulveraktig faststoff. Dette ble samlet opp ved filtrering, vasket med MTBE og tørket under vakuum ved 50 °C.

Første eluerte enantiomer: 2,0 g isolert $[\alpha]_{20}^D$: +50° i DCM (enantiomer 1) **Eksempel 3.13a.**

Andre eluerte enantiomer: 1,9 g isolert $[\alpha]_{20}^D$: -50° i DCM (enantiomer 2) **Eksempel 3.13b.**

Den andre eluerende enantiomeren (eksempel 3.13b) ble krystallisert i DCM, før tørking under omgivelsesbetingelser for å gi form A-materiale. Denne formen ble bestemt å være krystallinsk ved XRPD (se figur E), og hadde følgende karakteristiske røntgenpulverdiffraksjonstopper:

Vinkel 2-theta (2θ)	Intensitets-%
20,0	100,0
18,0	80,2
14,0	62,0
19,4	51,8
23,2	29,7
23,8	29,4
10,8	28,4
19,1	28,2

Vinkel 2-theta (2θ)	Intensitets-%
11,2	24,4
27,8	21,8

DSC-analyse av Form A ble også utført (figur F) og viste at dette materialet hadde et smeltepunkt på 156,0 °C (inntreden).

- 5 Form B-materiale ble fremstilt ved å oppslemme form A-materiale i en vann-/metanolblanding. Tilnærmet 20 mg av det opprinnelige materialet ble plassert i en flaske med en magnetisk rørepinne, og tilnærmet 100 mcl metanol og 2 ml vann ble tilsatt, flasken ble deretter tett forseglet med en kork og satt til omrøring på en magnetisk omrørerplate. Etter 3 dager ble prøven fjernet fra platen, korken tatt av og
- 10 slurryen satt til tørking under omgivelsesbetingelser før den ble analysert ved XRPD og DSC. Denne formen (form B) ble bestemt å være krystallinsk ved XRPD (figur G), og det ble sett at den var forskjellig fra form A. Formen hadde følgende karakteristiske røntgenpulverdiffraksjonstopper:

Vinkel 2-theta (2θ)	Intensitets-%
6,2	100,0
7,0	20,4
10,3	10,0
22,4	8,3
15,9	7,7
20,4	7,5
27,2	6,9
12,4	6,6
18,7	6,3

Vinkel 2-theta (2θ)	Intensitets-%
12,8	6,3

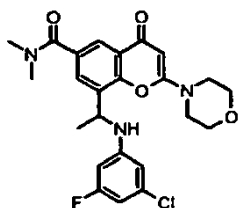
Dette materialet hadde en inntreden av desolivering ved 98,6 °C (inntreden) (se figur H) og termogravimetirsk analyse viste at materiale hadde et massetap som var forenlig med et 1:1 metanolsolvat (figur 1).

5

Eksempel 3.14

8-(1-(3-klor-5-fluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid

10



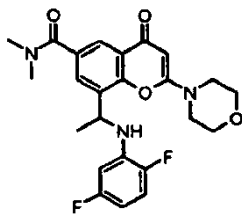
3-klor-5-fluoranilin (0,074 ml, 0,73 mmol) fikk reagere med 8-(1-brometyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-hydrobromid (0,09 g, 0,18 mmol)) ved hjelp av en tilsvarende prosedyre som den beskrevet i eksempel 3.03 for å gi 8-(1-(3-klor-5-fluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (0,065 g, 75 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 474. NMR Spectrum (CDCl₃): 1,61 (d, 3H), 2,90 (bs, 3H), 3,09 (bs, 3H), 3,46-3,55 (m, 4H), 3,80-3,88 (m, 4H), 4,35 (d, 1H), 4,88-4,96 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 6,03 (ddd, 1H), 6,27 (dd, 1H), 6,39 (ddd, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,12 (d, 1H).

20

Eksempel 3.15

8-(1-(2,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid

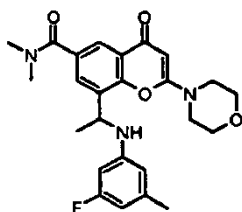
25



2,5-difluoranilin (0,074 ml, 0,73 mmol) fikk reagere med 8-(1-brometyl)-N,N-dimetyl-
2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-hydrobromid (0,09 g, 0,18 mmol) ved
5 hjelp av en tilsvarende prosedyre som den beskrevet i eksempel 3.03 for å gi 8-(1-(2,5-
difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid
(0,055 g, 66 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 458. NMR Spectrum
(DMSOd6): 1,57 (d, 3H), 2,72 (bs, 3H), 2,94 (bs, 3H), 3,51-3,64 (m, 4H), 3,71-3,78
(m, 4H), 5,02-5,11 (m, 1 H), 5,61 (s, 1 H), 6,19-1,33 (m, 2H), 6,43 (d, 1 H), 7,01-7,09
10 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,79 (d, 1H).

Eksempel 3.16

8-(1-(3-fluor-5-metylphenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H- 15 kromen-6-karboksamid

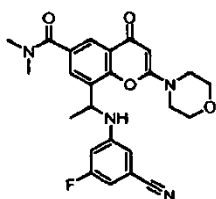


3-fluor-5-metylanilin (0,091 ml, 0,82 mmol) fikk reagere med 8-(1-brometyl)-N,N-
20 dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-hydrobromid (0,1 g,
0,20 mmol) ved hjelp av en tilsvarende prosedyre som den beskrevet i eksempel 3.03
for å gi 8-(1-(3-fluor-5-metylphenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-
kromen-6-karboksamid (0,053 g, 57 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$
454.

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

5 **Eksempel 3.17**

8-(1-(3-cyano-5-fluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid



10

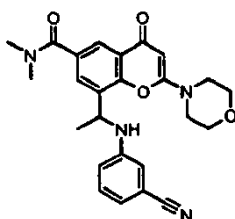
3-amino-5-fluorbenzonitril (0,111 g, 0,82 mmol) fikk reagere med 8-(1-brometyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-hydrobromid (0,1 g, 0,20 mmol) ved hjelp av en tilsvarende prosedyre som den beskrevet i eksempel 3.03 for å gi 8-(1-(3-cyano-5-fluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (0,052 g, 55 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: M+H⁺ 465. NMR Spectrum (CDCl₃): 1,62 (d, 3H), 2,92 (bs, 3H), 3,08 (bs, 3H), 3,45-3,58 (m, 4H), 3,82-3,91 (m, 4H), 4,61 (d, 1H), 4,88-4,97 (m, 1H), 5,57 (s, 1H), 6,36 (ddd, 1H), 6,49 (dd, 1H), 6,65 (ddd, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,14 (d, 1H).

20

Eksempel 3.18

8-(1-(3-cyanofenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid

25

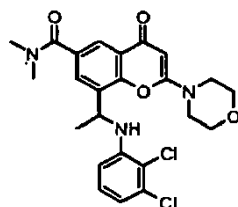


3-aminobenzonitril (96 mg, 0,82 mmol) fikk reagere med 8-(-brometyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-hydrobromid (0,1 g, 0,20 mmol) ved hjelp av en tilsvarende prosedyre som den beskrevet i eksempel 3.03 for å gi 8-(1-(3-cyanofenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (44 mg, 48 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 447.

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

Eksempel 3.19

8-(1-(2,3-diklorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid

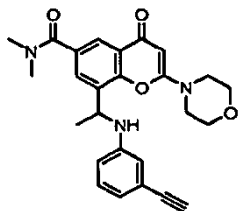


2,3-dikloranilin (0,097 ml, 0,82 mmol) fikk reagere med 8-(1-brometyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-hydrobromid (0,1 g, 0,20 mmol) ved hjelp av en tilsvarende prosedyre som den beskrevet i eksempel 3.03 for å gi 8-(1-(2,3-diklorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (51 mg, 51 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 490.

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

Eksempel 3.20

8-(1-(3-etynylfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid



5

3-etynylanilin (0,083 ml, 0,73 mmol) fikk reagere med 8-(1-brometyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-hydrobromid (0,09 g, 0,18 mmol) ved hjelp av en tilsvarende prosedyre som den beskrevet i eksempel 3.03 for å gi 8-(1-(3-etynylfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (52 mg, 64 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 446.

10

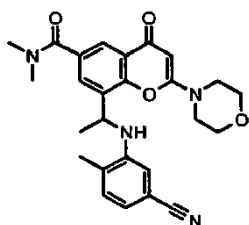
NMR Spectrum (DMSOd6): 1,52 (d, 3H), 2,68 (bs, 3H), 2,93 (bs, 3H), 3,50-3,64 (m, 4H), 3,69-3,79 (m, 4H), 3,99 (s, 1H), 4,98-5,06 (m, 1H), 5,60 (s, 1H), 6,46-6,54 (m, 2H), 6,57-6,63 (m, 2H), 7,00 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,78 (d, 1H).

15

Eksempel 3.21

8-(1-(5-cyano-2-metylfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid

20



3-amino-4-metylbenzonitril (108 mg, 0,82 mmol) fikk reagere med 8-(1-brometyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-hydrobromid (100 mg, 0,20 mmol) ved hjelp av en tilsvarende prosedyre som den beskrevet i eksempel 3.03 for å gi 8-(1-(5-cyano-2-metylfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-

25

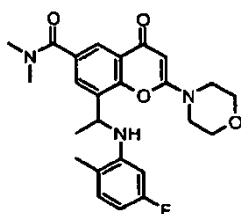
kromen-6-karboksamid (50 mg, 53 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 461. NMR Spectrum (DMSO-d₆): 1,62 (d, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,69 (bs, 3H), 2,93 (bs, 3H), 3,51-3,64 (m, 4H), 3,70-3,80 (m, 4H), 5,00-5,08 (m, 1H), 5,56 (d, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,96 (dd, 1H), 6,24 (ddd, 1H), 6,96 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,79 (d, 1H).

5

Eksempel 3.22

8-(1-(5-fluor-2-metylfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid

10



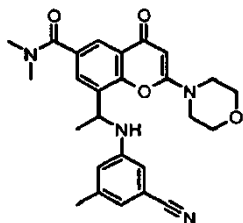
5-fluor-2-metylanilin (102 mg, 0,82 mmol) fikk reagere med 8-(1-brometyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-hydrobromid (100 mg, 0,20 mmol) ved hjelp av en tilsvarende prosedyre som den beskrevet i eksempel 3.03 for å gi 8-(1-(5-fluor-2-metylfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (56 mg, 61 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 454. NMR Spectrum (DMSO-d₆): 1,60 (d, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,69 (bs, 3H), 2,93 (bs, 3H), 3,53-3,65 (m, 4H), 3,72-3,80 (m, 4H), 5,08-5,18 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,73 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,80 (d, 1H).

20

Eksempel 3.23

8-(1-(3-cyano-5-metylfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid

25

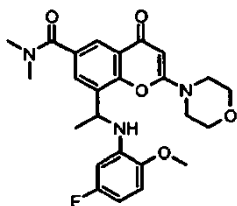


3-amino-5-metylbenzonitril (108 mg, 0,82 mmol) fikk reagere med 8-(1-brometyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-hydrobromid (100 mg, 0,20 mmol) ved hjelp av en tilsvarende prosedyre lignende den beskrevet i eksempel 3.03 for å gi 8-(1-(3-cyano-5-metylphenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (45 mg, 48 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 461.

NMR Spectrum (DMSOd6): 1,53 (d, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,71 (bs, 3H), 2,94 (bs, 3H), 3,51-3,64 (m, 4H), 3,69-3,80 (m, 4H), 5,00-5,10 (m, 1 H), 5,61 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,79 (d, 1H).

Eksempel 3.24

8-(1-(5-fluor-2-metoksyfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid



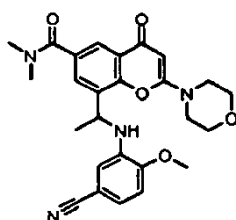
5-fluor-2-metoksyanilin (115 mg, 0,82 mmol) fikk reagere med 8-(1-brometyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-hydrobromid (100 mg, 0,20 mmol) ved hjelp av en tilsvarende prosedyre som den beskrevet i eksempel 3.03 for å gi 8-(1-(5-fluor-2-metoksyfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (54 mg, 56 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 470. NMR Spectrum (DMSOd6): 1,58 (d, 3H), 2,71 (bs, 3H), 2,94 (bs, 3H), 3,51-3,64

(m, 4H), 3,70-3,78 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 4,97-5,06 (m, 1 H), 5,61 (s, 1H), 6,60 (s, 1 H), 6,67 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,79 (d, 1H).

Eksempel 3.25

5

8-(1-(5-cyano-2-metoksyfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid



10

3-amino-4-metoksybenzonitril (121 mg, 0,82 mmol) fikk reagere med 8-(1-brometyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-hydrobromid (100 mg, 0,20 mmol) ved hjelp av en tilsvarende prosedyre som den beskrevet i eksempel 3.03 for å gi 8-(1-(5-cyano-2-metoksyfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-

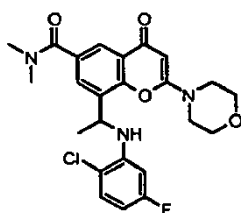
15

4H-kromen-6-karboksamid (50 mg, 51 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 477. NMR Spectrum (DMSO-d₆): 1,60 (d, 3H), 2,72 (bs, 3H), 2,94 (bs, 3H), 3,51-3,65 (m, 4H), 3,71-3,80 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 5,05-5,13 (m, 1 H), 5,61 (s, 1H), 5,86 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,79 (d, 1H).

20

Eksempel 3.26

8-(1-(2-klor-5-fluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid

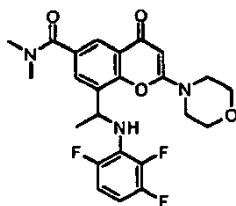


25

2-klor-5-fluoranilin (119 mg, 0,82 mmol) fikk reagere med 8-(1-brometyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-hydrobromid (100 mg, 0,20 mmol) ved hjelp av en tilsvarende prosedyre som den beskrevet i eksempel 3.03 for å gi 8-(1-(2-klor-5-fluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (45 mg, 47 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 474. NMR Spectrum (DMSOd6): 1,62 (d, 3H), 2,74 (bs, 3H), 2,94 (bs, 3H), 3,51-3,65 (m, 4H), 3,69-3,79 (m, 4H), 5,06-5,16 (m, 1H), 5,61 (s, 1 H), 5,99 (d, 1H), 6,27 (dd, 1H), 6,40 (ddd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,80 (d, 1 H).

Eksempel 3.27

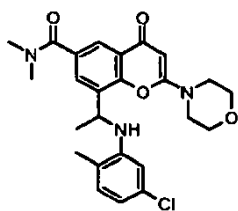
N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-8-(1-(2,3,6-trifluorfenylamino)etyl)-4H-kromen-6-karboksamid



2,3,6-trifluoranilin (0,086 ml, 0,82 mmol) fikk reagere med 8-(1-brometyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-hydrobromid (100 mg, 0,20 mmol) ved hjelp av en tilsvarende prosedyre som den beskrevet i eksempel 3.03 for å gi N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-8-(1-(2,3,6-trifluorfenylamino)etyl)-4H-kromen-6-karboksamid (42 mg, 43 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 476. NMR Spectrum (DMSOd6): 1,56 (d, 3H), 2,75 (bs, 3H), 2,97 (bs, 3H), 3,50-3,59 (m, 4H), 3,69-3,80 (m, 4H), 5,38-5,47 (m, 1H), 5,57 (s, 1H), 6,05 (d, 1H), 6,60-6,70 (m, 1H), 6,86-6,96 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,76 (d, 1H).

Eksempel 3.28

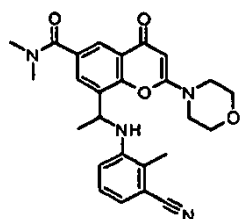
8-(1-(5-klor-2-metylphenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid



5-klor-2-metylanilin (0,098 ml, 0,82 mmol) fikk reagere med 8-(1-brometyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-hydrobromid (100 mg, 0,20 mmol) ved hjelp av en tilsvarende prosedyre som den beskrevet i eksempel 3.03 for å gi 8-(1-(5-klor-2-metylfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (56 mg, 58 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 470. NMR Spectrum (DMSOd6): 1,61 (d, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,71 (bs, 3H), 2,93 (bs, 3H), 3,52-3,65 (m, 4H), 3,70-3,80 (m, 4H), 5,03-5,11 (m, 1H), 5,55 (d, 1H), 5,62 (s, 1H), 6,19 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,79 (d, 1H).

Eksempel 3.29

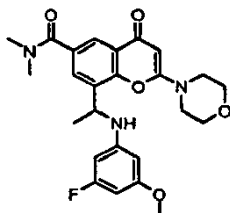
8-(1-(3-cyano-2-metylfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid



3-amino-2-metylbenzonitril (108 mg, 0,82 mmol) fikk reagere med 8-(1-brometyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-hydrobromid (100 mg, 0,20 mmol) ved hjelp av en tilsvarende prosedyre som den beskrevet i eksempel 3.03 for å gi 8-(1-(3-cyano-2-metylfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (52 mg, 55 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 461. NMR Spectrum (DMSOd6): 1,61 (d, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,65 (bs, 3H), 2,92 (bs, 3H), 3,50-3,64 (m, 4H), 3,70-3,79 (m, 4H), 5,05-5,14 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,81 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,78 (d, 1H).

Eksempel 3.30**8-(1-(3-fluor-5-metoksyfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid**

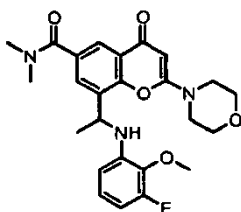
5



3-fluor-5-metoksyanilin (115 mg, 0,82 mmol) fikk reagere med 8-(1-brometyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-hydrobromid (100 mg,
 10 0,20 mmol) ved hjelp av en tilsvarende prosedyre som den beskrevet i eksempel 3.03 for å gi 8-(1-(3-fluor-5-metoksyfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (60 mg, 63 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 470. NMR Spectrum (DMSO-d₆): 1,50 (d, 3H), 2,74 (bs, 3H), 2,94 (bs, 3H), 3,50-3,63 (m, 4H), 3,61 (s, 3H), 3,68-3,79 (m, 4H), 4,94-5,03 (m, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,87 (dd,
 15 1H), 5,88 (s, 1H), 5,93 (ddd, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,79 (d, 1H).

Eksempel 3.31**8-(1-(3-fluor-2-metoksyfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid**

20

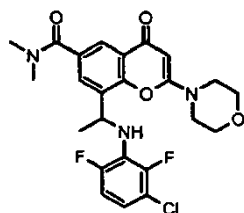


3-fluor-2-metoksyanilin (115 mg, 0,82 mmol) fikk reagere med 8-(1-brometyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-hydrobromid (100 mg,
 25 0,20 mmol) ved hjelp av en tilsvarende prosedyre som den beskrevet i eksempel 3.03

for å gi 8-(1-(3-fluor-2-metoksyfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (57 mg, 60%) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 470. NMR Spectrum (DMSO-d₆): 1,59 (d, 3H), 2,70 (bs, 3H), 2,93 (bs, 3H), 3,50-3,63 (m, 4H), 3,71-3,79 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 5,02-5,11 (m, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,95 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 6,39 (dd, 1 H), 6,72(ddd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,78 (d, 1H).

Eksempel 3.32

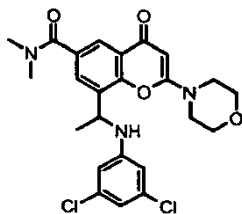
8-(1-(3-klor-2,6-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid



3-klor-2,6-difluoranilin (133 mg, 0,82 mmol) fikk reagere med 8-(1-brometyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-hydrobromid (100 mg, 0,20 mmol) ved hjelp av en tilsvarende prosedyre som den beskrevet i eksempel 3.03 for å gi 8-(1-(3-klor-2,6-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (47 mg, 47 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 492. NMR Spectrum (DMSO-d₆): 1,56 (d, 3H), 2,74 (bs, 3H), 2,97 (bs, 3H), 3,50-3,58 (m, 4H), 3,70-3,80 (m, 4H), 5,37-5,46 (m, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,99 (d, 1H), 6,81 (ddd, 1H), 6,94 (ddd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,76 (d, 1H).

Eksempel 3.33

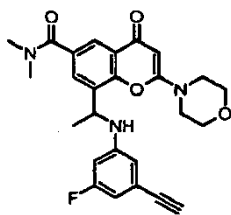
8-(1-(3,5-diklorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid



3,5-dikloranilin (132 mg, 0,82 mmol) fikk reagere med 8-(1-brometyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-hydrobromid (100 mg, 0,20 mmol) ved
 5 hjelp av en tilsvarende prosedyre som den beskrevet i eksempel 3.03 for å gi 8-(1-(3,5-diklorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (75 mg, 75 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 490. NMR Spectrum (DMSOd6): 1,52 (d, 3H), 2,75 (bs, 3H), 2,95 (bs, 3H), 3,51-3,63 (m, 4H), 3,70-3,78 (m, 4H), 5,01-5,09 (m, 1H), 5,61 (s, 1 H), 6,50 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,54
 10 (d, 1H), 7,81 (d, 1H)

Eksempel 3.34

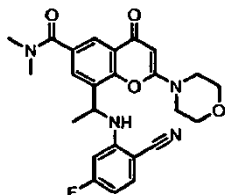
8-(1-(3-etynyl-5-fluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid



3-etynyl-5-fluoranilin (165 mg, 1,22 mmol) fikk reagere med 8-(1-brometyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-hydrobromid (100 mg,
 20 0,20 mmol) ved hjelp av en tilsvarende prosedyre som den beskrevet i eksempel 3.03 for å gi 8-(1-(3-etynyl-5-fluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (80 mg, 56 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 464. NMR Spectrum (DMSOd6): 1,52 (d, 3H), 2,72 (bs, 3H), 2,94 (bs, 3H), 3,50-3,63 (m, 4H), 3,69-3,78 (m, 4H), 4,12 (s, 1H), 4,98-5,07 (m, 1H), 5,66 (s, 1H), 6,31 (d, 1H),
 25 6,40 (d, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,80 (d, 1H).

Eksempel 3.35**8-(1-(2-cyano-5-fluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid**

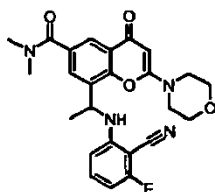
5



2-amino-4-fluorbenzonitril (111 mg, 0,82 mmol) fikk reagere med 8-(1-brometyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-hydrobromid (100 mg, 0,20 mmol) ved hjelp av en tilsvarende prosedyre som den beskrevet i eksempel 3.03 for å gi 8-(1-(2-cyano-5-fluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (40 mg, 42 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 465. NMR Spectrum (DMSOd6): 1,62 (d, 3H), 2,76 (bs, 3H), 2,96 (bs, 3H), 3,49-3,64 (m, 4H), 3,67-3,79 (m, 4H), 5,12-5,22 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 6,35 (dd, 1H), 6,52 (ddd, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,82 (d, 1H).

Eksempel 3.36**8-(1-(2-cyano-3-fluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid**

20

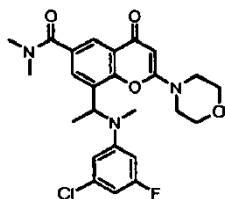


2-amino-6-fluorbenzonitril (111 mg, 0,82 mmol) fikk reagere med 8-(1-brometyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-hydrobromid (100 mg, 0,20 mmol) ved hjelp av en tilsvarende prosedyre som den beskrevet i eksempel 3.03.

Det ubearbeidede produktet ble renset ved flash-kromatografi på silikagel ved elusjon med 0 til 10 % MeOH i DCM. Løsemiddelet ble fordampet til tørr tilstand. Den resulterende oljen ble krystallisert fra etylacetat for å gi 8-(1-(2-cyano-3-fluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (45,0 mg, 64,3 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 465. NMR Spectrum (DMSOd6): 1,61 (d, 3H), 2,74 (bs, 3H), 2,95 (bs, 3H), 3,49-3,62 (m, 4H), 3,69-3,77 (m, 4H), 5,17-5,26 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,56 (dd, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,81 (d, 1H).

Eksempel 3.37

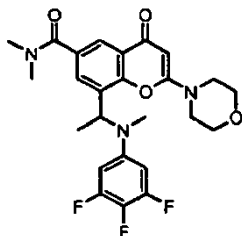
8-(1-((3-klor-5-fluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid



3-klor-5-fluor-N-metylanilin (195 mg, 1,22 mmol) fikk reagere med 8-(1-brometyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-hydrobromid (150 mg, 0,31 mmol) ved hjelp av en tilsvarende prosedyre som den beskrevet i eksempel 3.03 for å gi 8-(1-((3-klor-5-fluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (38 mg, 25 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 488. NMR Spectrum (DMSOd6): 1,55 (d, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,93 (bs, 3H), 3,01 (bs, 3H), 3,20-3,27 (m, 2H), 3,33-3,37 (m delvis skjult av H₂O, 2H), 3,42-3,48 (m, 2H), 3,49-3,55 (m, 2H), 5,55 (s, 1H), 5,61 (q, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,89 (d, 1H).

Eksempel 3.38

N,N-dimetyl-8-(1-(metyl(3,4,5-trifluorfenyl)amino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid



5

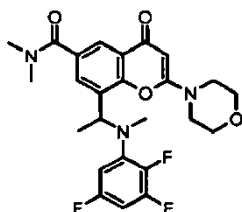
3,4,5-trifluor-N-metylanilin (197 mg, 1,22 mmol) fikk reagere med 8-(1-brometyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-hydrobromid (150 mg, 0,31 mmol) ved hjelp av en tilsvarende prosedyre som den beskrevet i eksempel 3.03 for å gi N,N-dimetyl-8-(1-(metyl(3,4,5-trifluorfenyl)amino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (54,0 mg, 36,1 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 490. NMR Spectrum (DMSO-d₆): 1,54 (d, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,91 (bs, 3H), 3,00 (bs, 3H), 3,24-3,31 (m delvis skjult av H₂O, 2H), 3,33-3,42 (m delvis skjult av H₂O, 2H), 3,45-3,52 (m, 2H), 3,52-3,60 (m, 2H), 5,55 q, 1H), 5,56 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,89 (d, 1H).

15

Eksempel 3.39

N,N-dimetyl-8-(1-(metyl(2,3,5-trifluorfenyl)amino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid

20



25

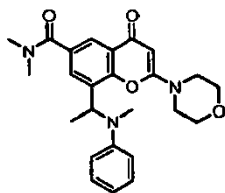
2,3,5-trifluor-N-metylanilin (197 mg, 1,22 mmol) fikk reagere med 8-(1-brometyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-hydrobromid (150 mg, 0,31 mmol) ved hjelp av en tilsvarende prosedyre som den beskrevet i eksempel 3.03

for å gi N,N-dimetyl-8-(1-(metyl(2,3,5-trifluorfenyl)amino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (12 mg, 8 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 490.

- 5 NMR Spectrum (DMSOd6): 1,63 (d, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,92 (bs, 3H), 3,02 (bs, 3H), 3,18-3,26 (m, 2H), 3,22-3,37 (m delvis skjult av H₂O, 2H), 3,49-3,56 (m, 2H), 3,56-3,63 (m, 2H), 5,38 (q, 1H), 5,53 (s, 1H), 6,68-6,75 (m, 1H), 6,88-6,96 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,86 (d, 1H).

10 Eksempel 3.40

N,N-dimetyl-8-(1-(metyl(fenyl)amino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid



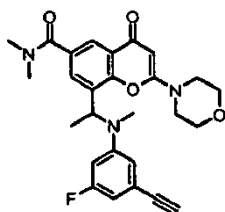
15

- N-metylanilin (153 mg, 1,43 mmol) fikk reagere med 8-(1-brometyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-hydrobromid (175 mg, 0,36 mmol) ved hjelp av en tilsvarende prosedyre som den beskrevet i eksempel 3.03 for å gi N,N-
- 20 dimetyl-8-(1-(metyl(fenyl)amino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (57 mg, 37 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 436. NMR Spectrum (DMSOd6): 1,57 (d, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,90 (bs, 3H), 3,00 (bs, 3H), 3,16-3,22 (m, 2H), 3,23-3,31 (m delvis skjult av H₂O, 2H), 3,36-3,42 (m, 2H), 3,42-3,49 (m, 2H), 5,52 (s, 1 H), 5,55 (q, 1 H), 6,66 (t, 1H), 6,84 (d, 2H), 7,19 (t, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,87 (d, 1H).

25

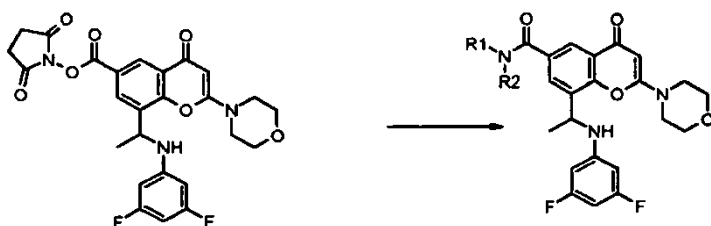
Eksempel 3.41

8-(1-((3-etynyl-5-fluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid



8-(1-brometyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (185 mg,
 0,37 mmol), N,N-dietylanilin (174 μ l, 1,10 mmol) og 3-etynyl-5-fluor-N-metylanilin
 (60 mg, 0,40 mmol) i DMF (1043 μ l) ble omrørt ved 50 °C i 2 dager. Rensing ble gjort
 ved hjelp av en tilsvarende prosedyre som den beskrevet i eksempel 3.03 for å gi 8-(1-
 ((3-etynyl-5-fluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-
 kromen-6-karboksamid (60 mg, 34 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$
 478. NMR Spectrum (DMSO-d₆): 1,55 (d, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,92 (bs, 3H), 3,01 (bs,
 3H), 3,18-3,27 (m, 2H), 3,28-3,33 (m delvis skjult av H₂O, 2H), 3,40-3,48 (m, 2H),
 3,48-3,57 (m, 2H), 4,21 (s, 1H), 5,54 (q, 1H), 5,62 (s, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,73 (d, 1H),
 6,80 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,89 (d, 1H).

Eksempel 4.01–4.26



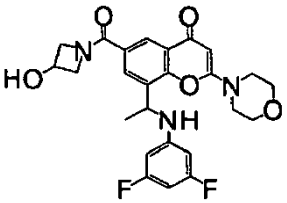
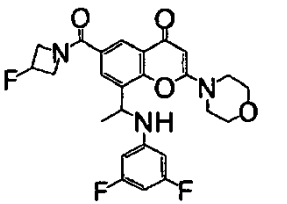
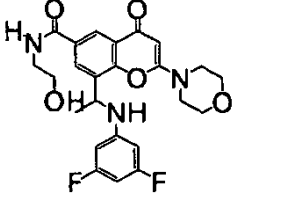
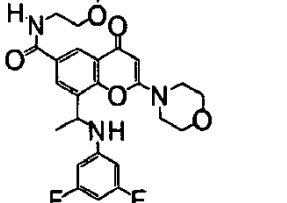
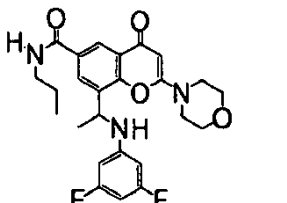
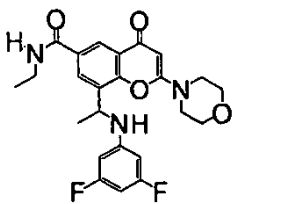
0,17 mmol av en tidligere fremstilt løsning av 2,5-dioksopyrrolidin-1-yl 8-(1-(3,5-
 difluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksylat ble innført i 26
 flasker, hver inneholdende der passende aminet (0,51 mmol) for hver eksempel-
 forbindelse (som vist under kolonnen kalt "Reagensnavn" i tabell II). Den resulterende
 løsningen ble omrørt ved 35 °C i 2 timer, konsentrert til tørr tilstand og fortynnet med
 DMF (1,5 ml). Reaksjonsblandingen ble rensset ved forberedende HPLC ved hjelp av
 en Waters X-Bridge omvendt-fase-kolonne (C-18, 5 mikrons silika, 19 mm diameter,
 100 mm lengde, gjennomstrømningsmengde på 40 ml/minutt) og stadig mindre polare

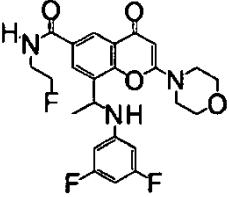
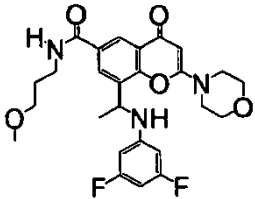
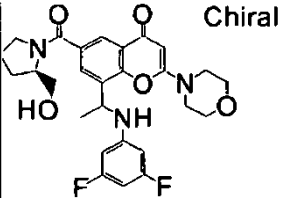
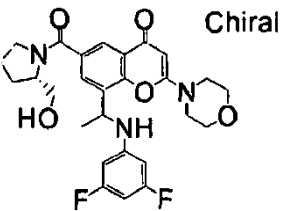
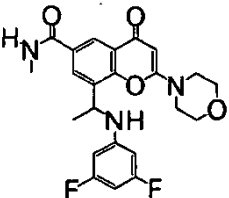
blandinger av vann (inneholdende 0,2 % ammoniumkarbonat) og acetonitril som ekstraksjonsmiddel. Fraksjonene inneholdende den ønskede

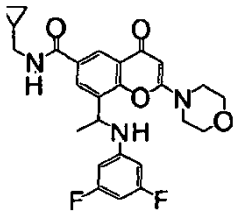
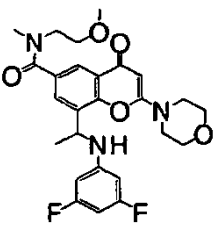
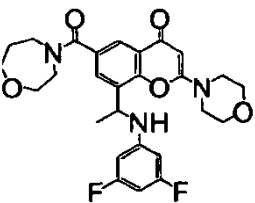
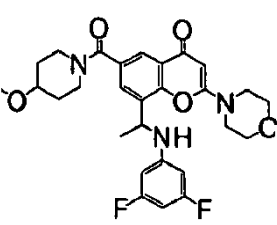
Tabell II

EKS.	Struktur	Reagensnavn	Produkt	Produktmasse (mg)	Utbytte-%	MH+
4.01		dietylamin	8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dietyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid	46	56,2	486
4.02		pyrrolidin	8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-6-(pyrrolidin-1-karbonyl)-4H-kromen-4-on	54	65,1	484
4.03		1-metyl-piperazin	8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-6-(4-metyl-piperazin-1-karbonyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on	60	68,3	513
4.04		tert-butyl-piperazin-1-karboksylat (2 trinn)	8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-6-(piperazin-1-karbonyl)-4H-kromen-4-on	39	46,0	499
4.05		tiomorfolin	8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-6-(tiomorfolin-4-karbonyl)-4H-kromen-4-on	52	58,6	516
4.06		azepan	6-(azepan-1-karbonyl)-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-	56	64,1	512

EKS.	Struktur	Reagensnavn	Produkt	Produktmasse (mg)	Utbytte-%	MH+
			2-morfolino-4H-kromen-4-on			
4.07		2-(metylamino)-etanol	8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N-(2-hydroksyetyl)-N-metyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid	52	62,5	488
4.08		azetidin	6-(azetidin-1-karbonyl)-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on	48	59,8	470
4.09		piperidin-4-ol	8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-6-(4-hydroksypiperidin-1-karbonyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on	55	63,3	514
4.10		piperidin	8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-6-(piperidin-1-karbonyl)-4H-kromen-4-on	51	60,3	498
4.11		N-metyl-etanamin	8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N-etyl-N-metyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid	51	63,9	472

EKS.	Struktur	Reagensnavn	Produkt	Produktmasse (mg)	Utbytte-%	MH+
4.12		azetidin-3-ol-hydroklorid	8-(1-(3,5-difluorfenylamino)ethyl)-6-(3-hydroxyazetidin-1-karbonyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on	50	60,9	486
4.13		3-fluorazetidin-hydroklorid	8-(1-(3,5-difluorfenylamino)ethyl)-6-(3-fluorazetidin-1-karboksyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on	49	58,9	488
4.14		2-aminoetanol	8-(1-(3,5-difluorfenylamino)ethyl)-N-(2-hydroxyetyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid	49	61,0	474
4.15		2-metoksyetanamin	8-(1-(3,5-difluorfenylamino)ethyl)-N-(2-metoksyetyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid	53	63,5	488
4.16		propan-1-amin	8-(1-(3,5-difluorfenylamino)ethyl)-2-morfolino-4-okso-N-propyl-4H-kromen-6-karboksamid	44	54	472
4.17		etanamin-hydroklorid	8-(1-(3,5-difluorfenylamino)ethyl)-N-etyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid	33	42	458
4.18		2-fluoretanami n-	8-(1-(3,5-	43	53,3	476

EKS.	Struktur	Reagensnavn	Produkt	Produktmasse (mg)	Utbytte-%	MH+
		hydroklorid	difluorfenylamino)etyl)-N-(2-fluoretyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid			
4.19		3-metoksypropan-1-amin	8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N-(3-metoksypropyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid	40	46,5	502
4.20		(R)-pyrrolidin-2-ylmetanol	8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-6-((R)-2-(hydroksymetyl)pyrrolidin-karbonyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on	53	60,7	514
4.21		(S)-pyrrolidin-2-ylmetanol	8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-6-((S)-2-(hydroksymetyl)pyrrolidin-1-karbonyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on	52	59,3	514
4.22		metanamin	8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N-metyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid	22	29,5	444
4.23		syklopropylmetanamin	N-(syklopropylmetyl)-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid	53	63,8	484

EKS.	Struktur	Reagensnavn	Produkt	Produktmasse (mg)	Utbytte-%	MH+
						
4.24		2-metoksy-N-metyl-etanamin	8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N-(2-metoksyetyl)-N-metyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid	53	62,4	502
4.25		1,4-oksazepan-hydroklorid	8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-6-(1,4-oksazepan-4-karbonyl)-4H-kromen-4-on	49	56,3	514
4.26		4-metoksy-piperidin	8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-6-(4-metoksypiperidin-1-karbonyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on	58	64,9	528
<u>Merknader</u> Ytterligere karakteriseringsdata for produktene gis nedenfor.						

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

5

Eksempel 4.02: NMR spektrum: (DMSO_d₆) ved 323 °K: 1,52 (d, 3H), 1,66-1,78 (m, 2H), 1,78-1,91 (m, 2H), 3,07-3,23 (m, 2H), 3,37-3,49 (m delvis skjult av H₂O, 2H), 3,51-3,64 (m, 4H), 3,69-3,81 (m, 4H), 4,98-5,08 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 6,16 (dd, 2H), 6,24 (ddd, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,93 (d, 1H).

Eksempel 4.03: NMR spektrum: (DMSOd₆) 1,52 (d, 3H), 1,93 (bs, 1H), 2,08 (bs, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,41 (bs, 2H), 3,05 (bs, 2H), 3,50-3,64 (m, 5H), 3,68 (bs, 1H), 3,72-3,80 (ms, 4H), 4,98-5,06 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 6,15 (dd, 2H), 6,25 (ddd, 1 H), 6,98 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,78 (d, 1H).

5

Eksempel 4.04: NMR spektrum: (DMSOd₆) 1,52 (d, 3H), 2,43 (bs, 2H), 2,69 (bs, 2H), 3,00 (bs, 2H), 3,46 (bs delvis skjult av H₂O, 2H), 3,50-3,65 (m, 5H), 3,70-3,79 (m, 4H), 4,97-5,05 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 6,14 (dd, 2H), 6,24 (ddd, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,78 (d, 1H).

10

Fjerningen av den tert-butyl-karboksyilat-beskyttende gruppen ble gjort som følger: Den ubearbeidede løsningen ble vasket med en 10 % løsning av sitronsyre (pH~4), vann, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert. HCl (4N i dioksan; 1066 µl, 4,27 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 minutter. De flyktige stoffene ble fjernet under vakuum og resten oppløst i en 10 % metanolisk ammoniakk i DCM (5 ml). De uoppløselige stoffene ble fjernet ved filtrering, filtratet ble konsentrert, og det ubearbeidede produktet ble rensset ved forberedende HPLC som beskrevet ovenfor.

15

Eksempel 4.05: NMR spektrum: (DMSOd₆) 1,52 (d, 3H), 2,32 (bs, 2H), 2,66 (bs, 2H), 3,45 (bs delvis skjult av H₂O, 1H), 3,50-3,64 (m, 5H), 3,68 (bs, 1H), 3,70-3,81 (m, 4H), 3,96 (bs, 1H), 4,96-5,06 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 6,14 (dd, 2H), 6,25 (ddd, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,80 (d, 1H).

20

Eksempel 4.06: NMR spektrum: (DMSOd₆) 1,11-1,22 (m, 1H), 1,22-1,32 (m, 1H), 1,32-1,43 (m, 2H), 1,44-1,55 (m, 2H), 1,52 (d, 3H), 1,62-1,73 (m, 2H), 3,03-3,12 (m, 2H), 3,37-3,45 (m delvis skjult av H₂O, 1H), 3,51-3,70 (m, 5H), 3,71-3,79 (m, 4H), 4,97-5,06 (m, 1 H), 5,61 (s, 1H), 6,14 (dd, 2H), 6,23 (ddd, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,73 (d, 1H).

25

30

Eksempel 4.07: NMR spektrum: (DMSOd₆) ved 323 °K: 1,54 (d, 3H), 2,90 (bs, 3H), 3,20 (bs delvis skjult av H₂O, 2H), 3,47 (bs, 2H), 3,51-3,64 (m, 4H), 3,71-3,79 (m,

4H), 4,61 (bs, 1 H), 4,97-5,05 (m, 1H), 5,58 (s, 1 H), 6,15 (dd, 2H), 6,20 (ddd, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,84 (d, 1H).

Eksempel 4.08: NMR spektrum: (DMSOd₆) 1,51 (d, 3H), 2,17-2,28 (m, 2H), 3,49-

3,64 (m, 4H), 3,70-3,79 (m, 4H), 3,97-4,09 (m, 2H), 4,09-4,20 (m, 2H), 4,97-5,06 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 6,15 (dd, 2H), 6,23 (ddd, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,03 (d, 1H).

Eksempel 4.09: NMR spektrum: (DMSOd₆) ved 323 °K: 1,27 (bs, 2H), 1,54 (d, 3H),

1,64 (bs, 2H), 3,04 (bs, 2H), 3,49 (bs, 1H), 3,52-3,62 (m, 4H), 3,63 (bs, 1H), 3,66-3,74 (bs, 1H), 3,72-3,80 (m, 4H), 4,66 (d, 1H), 4,97-5,05 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 6,15 (dd, 2H), 6,20 (ddd, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,80 (d, 1H).

Eksempel 4.10: NMR spektrum: (DMSOd₆) ved 323 °K: 1,39 (bs, 4H), 1,54 (d, 3H),

1,54-4,64 (m, 2H), 3,31 (bs delvis skjult av H₂O, 4H), 3,49-3,66 (m, 4H), 3,68-3,84 (m, 4H), 4,96-5,07 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 6,14 (dd, 2H), 6,20 (ddd, 1 H), 6,86 (d, 1 H), 7,52(d, 1 H), 7,79 (d, 1H).

Eksempel 4.11: NMR spektrum: (DMSOd₆) ved 323 °K: 0,96 (bs, 3H), 1,54 (d, 3H),

2,85 (bs, 3H), 3,23 (bs delvis skjult av H₂O, 2H), 3,51-3,65 (m, 4H), 3,75-3,82 (m, 4H), 4,97-5,06 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 6,15 (dd, 2H), 6,20 (ddd, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,79 (d, 1H).

Eksempel 4.12: NMR spektrum: (DMSOd₆) ved 323 °K: 1,53 (d, 3H), 3,51-3,64 (m,

4H), 3,71-3,80 (m, 4H), 3,84 (bs, 2H), 4,19-4,32 (m, 2H), 4,43-4,52 (m, 1H), 4,97-5,06 (m, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,63 (d, 1H), 6,16 (dd, 2H), 6,20 (ddd, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,05 (d, 1H).

Eksempel 4.13: NMR spektrum: (DMSOd₆) 323 °K: 1,53 (d, 3H), 3,52-3,66 (m, 4H),

3,71-3,82 (m, 4H), 4,04-4,24 (m, 2H), 4,29-4,51 (m, 2H), 4,98-5,09 (m, 1H), 5,39 (dddd, 1H), 5,59 (s, 1H), 6,17 (dd, 2H), 6,20 (ddd, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,06 (d, 1H).

Eksempel 4.14: NMR spektrum: (DMSOd₆) 1,53 (d, 3H), 3,27-3,33 (m, 2H), 3,47-3,52 (m, 2H), 3,52-3,63 (m, 4H), 3,70-3,79 (m, 4H), 4,73 (t, 1H), 4,96-5,04 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 6,15 (dd, 2H), 6,22 (ddd, 1H), 7,03 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,69 (t, 1H).

Eksempel 4.15: NMR spektrum: (DMSOd₆) 1,52 (d, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,35-3,42 (m delvis skjult av H₂O, 2H), 3,42-3,48 (m, 2H), 3,50-3,64 (m, 4H), 3,70-3,79 (m, 4H), 4,96-5,05 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 6,14 (dd, 2H), 6,22 (ddd, 1H), 7,03 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,78 (t, 1H).

Eksempel 4.16: NMR spektrum: (DMSOd₆) 0,88 (t, 3H), 1,47-1,58 (m, 2H), 1,52 (d, 3H), 3,13-3,24 (m, 2H), 3,50-3,64 (m, 4H), 3,70-3,79 (m, 4H), 4,96-5,05 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 6,14 (dd, 2H), 6,22 (ddd, 1H), 7,03 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,73 (t, 1H).

Eksempel 4.17: NMR spektrum: (DMSOd₆) 1,11 (t, 3H), 1,51 (d, 3H), 3,21-3,30 (m, 2H), 3,50-3,64 (m, 4H), 3,69-3,80 (m, 4H), 4,96-5,04 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 6,14 (dd, 2H), 6,22 (ddd, 1H), 7,03 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,74 (t, 1H).

Eksempel 4.18: NMR spektrum: (DMSOd₆) 1,52 (d, 3H), 3,48-3,64 (m, 6H), 3,70-3,78 (m, 4H), 4,53 (dt, 2H), 4,96-5,04 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 6,14 (dd, 2H), 6,22 (ddd, 1H), 7,03 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,96 (t, 1H).

Eksempel 4.19: NMR spektrum: (DMSOd₆) 1,52 (d, 3H), 1,70-1,79 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,24-3,30 (m, 2H), 3,36-3,42 (m delvis skjult av H₂O, 2H), 3,50-3,63 (m, 4H), 3,71-3,78 (m, 4H), 4,96-5,04 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 6,14 (dd, 2H), 6,22 (ddd, 1H), 7,03 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,73 (t, 1H).

Eksempel 4.20: NMR spektrum: (DMSOd₆) 1,54 (d, 3H), 1,56-1,98 (m, 4H), 2,75-3,47 (m, 2H), 3,48-3,65 (m, 6H), 3,68-3,82 (m, 4H), 4,11 (bs, 1H), 4,76-4,86 (m, 1H),

4,95-5,07 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 6,15 (dd, 2H), 6,23 (ddd, 1H), 6,93-7,02 (m, 1H) 7,64 (s, 0,5H), 7,68 (s, 0,5H), 7,95 (s, 1H).

Eksempel 4.21: NMR spektrum: (DMSOd₆) 1,54 (d, 3H), 1,56-1,98 (m, 4H), 2,75-

3,47 (m, 2H), 3,48-3,65 (m, 6H), 3,68-3,82 (m, 4H), 4,11 (bs, 1H), 4,76-4,86 (m, 1H), 4,95-5,07 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 6,15 (dd, 2H), 6,23 (ddd, 1H), 6,93-7,02 (m, 1H) 7,64 (s, 0,5H), 7,68 (s, 0,5H), 7,95 (s, 1H).

Eksempel 4.22: NMR spektrum: (DMSOd₆) 1,51 (d, 3H), 1,75 (d, 3H), 3,51-3,62 (m,

4H), 3,71-3,78 (m, 4H), 4,96-5,04 (m, 1H), 5,61 (s, 1 H), 6,14 (dd, 2H), 6,22 (ddd, 1H), 7,03 (d, 1 H), 8,07 (d, 1 H), 8,33 (d, 1H), 8,67 (q, 1H).

Eksempel 4.23: NMR spektrum: (DMSOd₆) 0,18-0,27 (m, 2H), 0,39-0,48 (m, 2H),

0,98-1,08 (m, 1H), 1,51 (d, 3H), 3,08-3,16 (m, 2H), 3,51-3,64 (m, 4H), 3,71-3,80 (m, 4H), 4,97-5,06 (m, 1H), 5,63 (s, 1H), 6,15 (dd, 2H), 6,23 (ddd, 1H), 7,05 (d, 1H), 8,09(d, 1H), 8,38 (d, 1 H), 8,86 (t, 1H).

Eksempel 4.24: NMR spektrum: (DMSOd₆) ved 323 °K: 1,52 (d, 3H), 2,89 (s, 3H),

3,02-3,50 (m delvis skjult av H₂O, 7H), 3,50-3,68 (m, 4H), 3,71-3,80 (m, 4H), 5,01 (bs, 1H), 5,63 (s, 1H), 6,14 (dd, 2H), 6,23 (ddd, 1H), 6,98 (d, 1 H), 7,52(d, 1H), 7,78 (d, 1H).

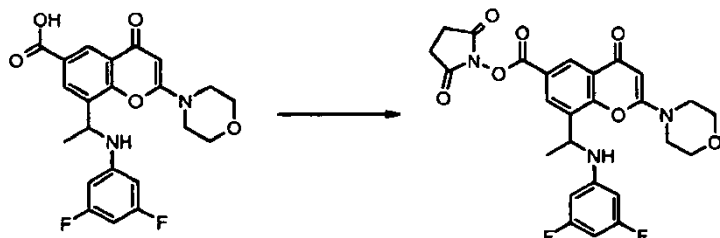
Eksempel 4.25: NMR spektrum: (DMSOd₆) ved 323 °K: 1,43 (bs, 2H), 1,55 (d, 3H),

1,87 (bs, 1H), 3,27-3,89 (m, 15H), 4,97-5,06 (m, 1H), 5,59(s, 1H), 6,15 (dd, 2H), 6,21 (ddd, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,54(d, 1H), 7,80 (d, 1H).

Eksempel 4.26: NMR spektrum: (DMSOd₆) ved 323 °K: 1,34 (bs, 2H), 1,51 (d, 3H),

1,72 (bs, 2H), 3,08 (bs, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,36-3,44 (m, 1H), (m, 4H), 3,67 (bs, 2H), 3,69-3,82 (m, 4H), 4,97-5,07 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 6,15 (dd, 2H), 6,21 (ddd, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,52(d, 1H), 7,80 (d, 1H).

2,5-dioksopyrrolidin-1-yl 8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksylatet som ble anvendt som utgangsmateriale for fremstillingen av forbindelser i eksempel 4.01– 4.26, ble dannet som følger:-



5

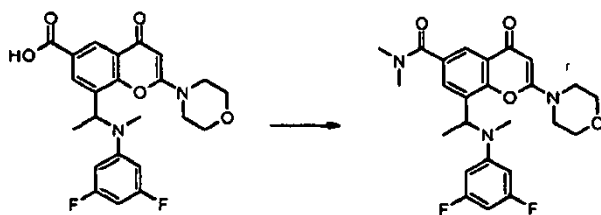
TSTU (2,98 g, 6,97 mmol) ble tilsatt ved romtemperatur i 8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksylsyre (dannet ved hjelp av en lignende prosedyre som den beskrevet for syntesen av 8-(1-(3-klor-2-fluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksylsyre i eksempel 2,00; 2,5 g, 3,49 mmol) og DIPEA (1,214 ml, 6,97 mmol) i DCM (25 ml). Den resulterende løsningen ble omrørt i 2 timer. Denne løsningen av mellomprodukt ble anvendt som sådan for det påfølgende trinnet.

10

Eksempel 5.0

15

8-(1-((3,5-difluorfenyl)(metyl) amino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid



20

2-(2,5-dioksopyrrolidin-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouronium tetrafluorborat (2,134 g, 7,09 mmol), ble tilsatt i én porsjon i en omrørt løsning av 8-(1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksylsyre (2,1 g, 4,73 mmol) og N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (1,646 ml, 9,45 mmol) i DCM (20 ml) ved RT og omrørt ved RT i 90 min. Dimetylamin (4,73 ml, 9,45 mmol) ble

25

deretter tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved RT i 30 min. Vann og DCM ble tilsatt, den organiske fasen ble vasket med saltløsning, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved flash-kromatografi på silikagel ved elusjon med DCM/MeCN (1:1) deretter 0 til 10 % MeOH i DCM. Løsemiddelet ble fordampet til tørr tilstand for å frembringe et skum som krystalliserte fra etylacetat (10 ml). Eter (10 ml) ble tilsatt for å fullføre krystalliseringen, og det hvite faststoffet ble samlet opp ved filtrering og tørket for å gi 8-(1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (1,65 g, 74 %). Massespektrum: $M+H^+$ 472. NMR Spectrum (DMSO-d₆): 1,55 (d, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,92 (bs, 3H), 3,01 (bs, 3H), 3,21-3,29 (m, 2H), 3,31-3,39 (m delvis skjult av H₂O, 2H), 3,41-3,49 (m, 2H), 3,49-3,57 (m, 2H), 5,55 (s, 1H), 5,58 (q, 1H), 6,40 (t, 1H), 6,53 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,89 (d, 1H).

Denne rasemiske forbindelsen ble oppløst ved kiral forberedende HPLC ved hjelp av følgende betingelser:

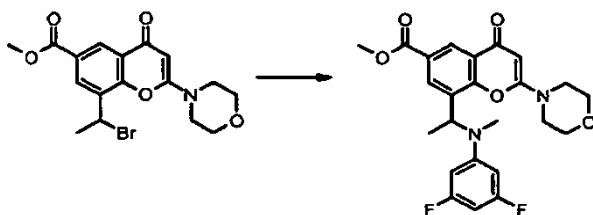
Kolonne	Chiralpak IA ; 21 x 250 mm, 5 μ
Ekstraksjonsmiddel	CO ₂ /MeOH 75:25
Ovnstemperatur	40°C
Gjennomstrømningsmengde	60 ml/min
Bølgelengde	220 nm
Prøvekons.	50 mg/ml i MeOH
Injeksjon	50 mg

1,5 g rasemisk stoff ble separert ved hjelp av betingelsene ovenfor for å gi:

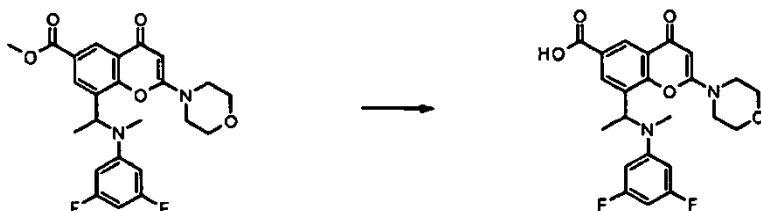
Første eluerende enantiomer 0,7 g (ee > 98 %) (**eksempel 5.0a**) $[\alpha]_{20}^D$: +5° i MeCN

Andre eluerende enantiomer 0,7 g (ee > 98 %) (**eksempel 5.0b**) $[\alpha]_{20}^D$: -5° i MeCN

8-(1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksytsyren som ble anvendt som utgangsmateriale, ble dannet som følger:-



Kaliumjodid (1,521 g, 9,16 mmol) ble tilsatt i en suspensjon av metyl-8-(1-brometyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksylat (3,3 g, 8,33 mmol, som beskrevet i eksempel 2.00), og 3,5-difluor-N-metylanilin (3,58 g, 24,99 mmol) i CHCl₃ (16 ml) og MeOH (4 ml). Blandingen ble omrørt ved RT over helgen. Reaksjonsblandingen ble konsentrert til tørr tilstand, og den resulterende mørke oljen ble tritureert med dietyleter for å gi et faststoff som ble samlet opp ved filtrering. Dette faststoffet ble suspendert i vann, og pH-verdien ble justert til 6–7 med 2N NaOH. Det ubearbeidede produktet ble filtrert og vasket med eter, tørket og rensset ved flash-kromatografi på silikagel ved elusjon med 0 til 10 % MeOH i DCM. Løsemiddelet ble fordampet til tørr tilstand for å frembringe metyl-8-(1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksylat (3,1 g, 81 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: M+H⁺ 459.



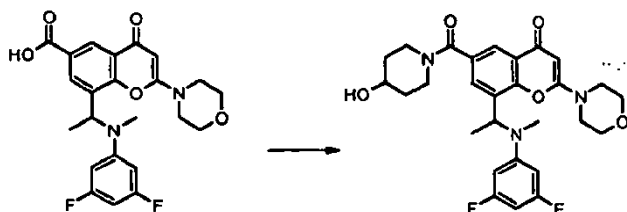
2N NaOH (6,54 ml, 13,1 mmol), ble dråpevis tilsatt i en omrørt suspensjon av metyl-8-(1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksylat (3 g, 6,54 mmol), i THF (30 ml) / MeOH (30 ml). Den resulterende løsningen ble omrørt ved RT over natten. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann, pH-verdien ble justert til 3 med en 2M aq. løsn. HCl. Løsemiddelets ble fjernet, og den hvite utfellingen ble samlet opp ved filtrering, vasket med vann og tørket, deretter vasket med etylacetat og eter for å frembringe 8-(1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksylsyre (2,5 g, 86 %), som ble anvendt uten ytterligere rensing. Massespektrum: M+H⁺ 445.

Forbindelsen i eksempel 5.0a vil også kunne dannes ved hjelp av følgende alternative fremgangsmåte:

Litium-bis(trimetylsilyl)amid (1N i THF) (26,2 ml, 26,23 mmol) ble tilsatt i en omrørt
 5 løsning av 8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (6 g, 13,12 mmol, fremstilt som beskrevet i eksempel 3.06b; $[\alpha]_{20}^D = -122,6^\circ$ i EtOH) oppløst i vannfri THF (60 ml) ved -60°C under argon. Den lyserøde løsningen fikk varme seg til -10°C over et tidsrom på 15 minutter, ble deretter kjølt ned til -60°C før tilsetning av dimetylsulfat (2,482 ml, 26,23 mmol). Den
 10 resulterende lysegule løsningen fikk varme seg til 0°C og ble omrørt i 15 minutter. Reaksjonsblandingen ble avkjølt tilbake til -10°C forut for tilsetning av en mett. aq. løsn. av NH_4Cl (30 ml) etterfulgt av ekstraksjon med DCM. Det ubearbeidede produktet (7 g) ble rensert ved flash-kromatografi på silikagel ved elusjon med 0 til 15 % EtOH i DCM/etylacetat (1/1), deretter 15 % EtOH i DCM. Løsemiddelet ble
 15 fordampet til tørr tilstand for å frembringe (4,2 g, 8,91 mmol, 67,9 %) som et off-white skum.

Eksempel 5.01

20 **8-(1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-6-(4-hydroksypiperidin-1-karbonyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on**

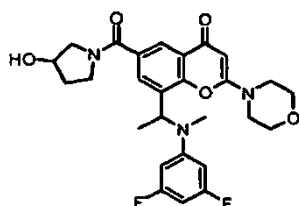


25 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouronium-tetrafluorborat (113 mg, 0,35 mmol) ble tilsatt i en omrørt løsning av 8-(1-((3,5-difluorfenyl)-(metyl)amino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksytsyre (130 mg, 0,29 mmol), 4-metylmorfolin (0,080 ml, 0,73 mmol) og piperidin-4-ol (36 mg, 0,35 mmol) oppløst i NMP (1,2 ml). Den resulterende løsningen ble omrørt ved 23°C i

2 timer. Reaksjonsblandingen ble renset ved forberedende HPLC ved hjelp av et Waters SunFire-system. Fraksjonene inneholdende den ønskede forbindelsen ble fordampet, tritureret med eter og tørket for å frembringe 8-(1-((3,5-difluorfenyl)-(metyl)amino)etyl)-6-(4-hydroksypiperidin-1-karbonyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on (90 mg, 58 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 528. NMR Spectrum (DMSOd6 ved 323 °K): 1,38 (bs, 2H), 1,57 (d, 3H), 1,75 (bs, 2H), 2,66 (s, 3H), 3,23-3,30 (m, 2H), 3,30-3,38 (m, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,65 (bs, 4H), 3,71-3,79 (m, 1H), 4,66 (d, 1 H), 5,52 (s, 1H), 5,54 (q, 1 H), 6,36 (t, 1H), 6,50 (d, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,87 (d, 1H).

Eksempel 5.02

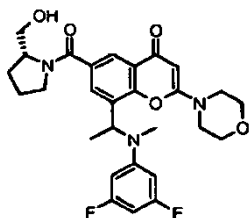
8-(1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-6-(3-hydroksypyrrolidin-1-karbonyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on



Denne forbindelsen ble fremstilt ved hjelp av en tilsvarende prosedyre som den beskrevet i eksempel 5.01. Pyrrolidin-3-ol (0,028 ml, 0,35 mmol) ble anvendt i stedet for piperidin-4-ol for å gi 8-(1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-6-(3-hydroksypyrrolidin-1-karbonyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on (80 mg, 53 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 514. NMR Spectrum (DMSOd6 ved 323 °K): 1,57 (d, 3H), 1,82 (bs, 1H), 1,96 (bs, 1H), 2,63 (s, 1,5H), 2,65 (s, 1,5H), 3,22-3,62 (m, 12H), 4,25 (bs, 0,5H), 4,33 (bs, 0,5H), 4,86 (bs, 0,5H), 4,92 (bs, 0,5H), 5,51 (s, 1H), 5,56 (q, 1H), 6,36 (t, 1H), 6,51 (d, 2H), 7,76 (d, 0,5H), 7,78 (bs, 0,5H), 8,02 (bs, 1H).

Eksempel 5.03

8-(1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-6-((R)-2-(hydroksymetyl)pyrrolidin-1-karbonyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on



5

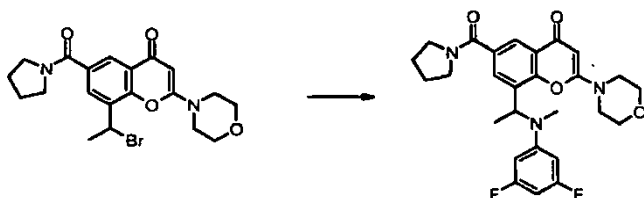
Denne forbindelsen ble fremstilt ved hjelp av en lignende prosedyre som den beskrevet i eksempel 5.01. (R)-pyrrolidin-2-ylmetanol (0,035 ml, 0,35 mmol) ble anvendt i stedet for piperidin-4-ol for å gi 8-(1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-6-((R)-2-(hydroksymetyl)pyrrolidin-1-karbonyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on (81 mg, 53 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 528. NMR Spectrum (DMSO-d₆ ved 323 °K): 1,57 (d, 3H), 1,72 (bs, 1H), 1,83-2,01 (m, 3H), 2,61 (s, 1,5H), 2,65 (s, 1,5H), 3,22-3,68 (m, 12H), 4,17 (bs, 1H), 4,68 (bs, 1H), 5,51 (s, 0,5H), 5,52 (s, 0,5H), 5,53-5,60 (m, 1H), 6,36 (t, 1H), 6,47-6,55 (m, 2H), 6,74 (s, 0,5H), 6,78 (s, 0,5H), 8,01 (bs, 1H).

15

Eksempel 6.0

8-(1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-2-morfolino-6-(pyrrolidin-1-karbonyl)-4H-kromen-4-on

20



3,5-difluor-N-metylanilin (222 mg, 1,55 mmol), 8-(1-brometyl)-2-morfolino-6-(pyrrolidin-1-karbonyl)-4H-kromen-4-on hydrobromid (200 mg, 0,39 mmol) og kalium jodid (64,3 mg, 0,39 mmol) i CHCl₃ (0,8 ml) og MeOH (0,2 ml) ble omrørt ved 20 °C i 25 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert til tørr tilstand, fortynnet med DCM

25

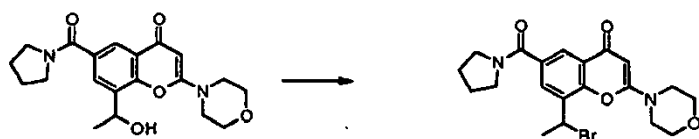
(30 ml), vasket med vann, saltløsning, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert for å frembringe det ubearbeidede produktet. Rensing ble gjort ved flash-kromatografi på silikagel ved elusjon med 2 til 4 % MeOH i DCM. Løsemiddelet ble fordampet til tørr tilstand for å frembringe et skum som ble oppløst i acetonitril-vann og konsentrert under vakuum for å gi 8-(1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-2-morfolino-6-

(pyrrolidin-1-karbonyl)-4H-kromen-4-on (115 mg, 60 %) som et hvitt faststoff.
Massespektrum: $M+H^+$ 498. NMR Spectrum (DMSO-d₆): 1,56 (d, 3H), 1,78-1,93 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 3,23-3,29 (m, 2H), 3,35-3,56 (m, 10H), 5,55 (s, 1H), 5,59 (q, 1H), 6,40 (t, 1H), 6,53 (d, 2H), 7,79 (d, 1H), 8,01 (d, 1H).

8-(1-brometyl)-2-morfolino-6-(pyrrolidin-1-karbonyl)-4H-kromen-4-on-hydrobromidet som ble anvendt som utgangsmateriale, ble dannet som følger:-



2-(2,5-dioksopyrrolidin-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouronium tetrafluorborat (3,34 g, 11,09 mmol) ved 25 °C ble tilsatt porsjonsvis i 8-(1-hydroksyetyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksytsyre (1,77 g, 5,54 mmol) og N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (2,028 ml, 11,64 mmol) suspendert i DCM (15 ml) under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt ved 25 °C i 5 timer. Pyrrolidin (1,388 ml, 16,63 mmol) ble deretter tilsatt i blandingen, og den resulterende blandingen ble omrørt ved 25 °C over natten. Blandingen ble helt i en silikagelkolonne og renses ved flash-kromatografi ved elusjon med 2 til 7 % metanolisk ammoniakk (7 N) i DCM. Løsemiddelet ble fordampet til tørr tilstand, resten ble tritureret i etylacetat (10 ml), samlet opp ved filtrering og tørket for å frembringe 8-(1-hydroksyetyl)-2-morfolino-6-(pyrrolidin-1-karbonyl)-4H-kromen-4-on (1,66 g, 80 %) som et beige faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 373.



En løsning avtribromfosfin (0,491 ml, 5,22 mmol) i 1,2-diklorethan (4 ml) ved 10 °C, ble dråpevis tilsatt i 8-(1-hydroksyetyl)-2-morfolino-6-(pyrrolidin-1-karbonyl)-4H-kromen-4-on (1,62 g, 4,35 mmol) suspendert i 1,2-diklorethan (18 ml) under nitrogen.

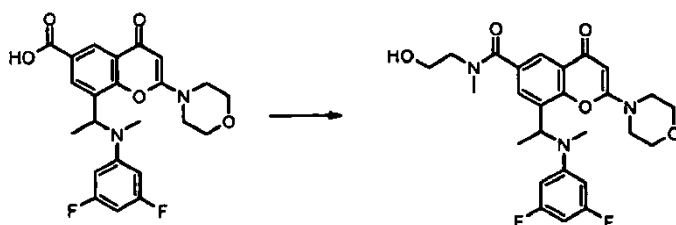
Den resulterende suspensjonen ble omrørt ved 50 °C i 1 time. Reaksjonsblandingen

fikk avkjøle seg til RT under omrøring og ble fortynnet med dietyler (18 ml).

Utfellingen ble samlet opp ved filtrering, vasket med dietyler og tørket til en konstant vekt for å frembringe 8-(1-brometyl)-2-morfolino-6-(pyrrolidin-1-karbonyl)-4H-kromen-4-on (2,45 g, 100 %) hydrobromid som et hvitt faststoff, som ble anvendt uten ytterligere rensing. NMR Spectrum (DMSOd6): 1,79-1,93 (m, 4H), 2,11 (d, 3H), 3,37-3,44 (m, 2H), 3,46-3,53 (m, 2H), 3,57-3,70 (m, 4H), 3,73-3,80 (m, 4H), 5,66 (s, 1 H), 5,92 (q, 1H), 7,99-8,03 (m, 2H).

Eksempel 7.0

8-(1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-N-(2-hydroksyetyl)-N-metyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid

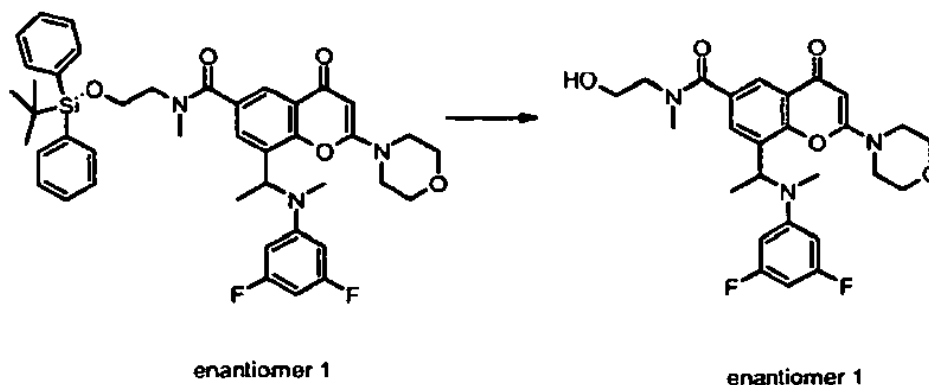


TBTU (108 mg, 0,34 mmol) ble tilsatt i én porsjon i en omrørt løsning av 8-(1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksylsyre (125 mg, 0,28 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,103 ml, 0,59 mmol) og 2-(metylamino)etanol (0,027 ml, 0,34 mmol) i DMF (1 ml). Den resulterende løsningen ble omrørt ved RT i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert og renset ved forberedende HPLC ved hjelp av en omvendt-fase-kolonne (C-18, 5 mikrons silika, 19 mm diameter, 100 mm lengde, gjennomstrømningsmengde på 40 ml/minutt) og stadig mindre polare blandinger av vann (inneholdende 0,2 % ammoniumkarbonat) og acetonitril som ekstraksjonsmiddel. Fraksjonene inneholdende den ønskede forbindelsen ble fordampet til tørr tilstand for å frembringe 8-(1-((3,5-difluorfenyl)-

(metyl)amino)etyl)-N-(2-hydroksyetyl)-N-metyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (90 mg, 64 %) som et off-white faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 502. NMR Spectrum (DMSOd6 ved 323 °K): 1,58 (d, 3H), 2,65 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,23-3,40 (m, 5H), 3,4-3,71 (m, 7H), 4,74 (bs, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,57 (q, 1H), 6,38 (t, 1H),
 5 6,53 (d, 2H), 7,74 (bs, 1 H), 7,93 (s, 1H).

Eksempel 7.0a

8-(1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-N-(2-hydroksyetyl)-N-metyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (enantiomer 1)



Tetrabutylammoniumfluorid (0,568 ml, 0,57 mmol) ble tilsatt i en omrørt løsning, av
 15 N-(2-(tert-butyldifenylsilyloxy)etyl)-8-(1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-N-metyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-enantiomer 1 (210 mg, 0,28 mmol) oppløst i THF (2 ml) ved RT under nitrogen, og den resulterende løsningen omrørt i 16 timer. Blandingen ble fordampet til tørr tilstand, fortynnet med DCM og vasket med vann, saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert. Det
 20 ubearbeidede produktet ble rensert ved flash-kromatografi på silikagel ved elusjon med 5 til 7% MeOH i DCM. Løsemiddelet ble fordampet til tørr tilstand, gummien ble triturerert i eter/pentan, faststoffet ble samlet opp ved filtrering og tørket for å gi 8-(1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-N-(2-hydroksyetyl)-N-metyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-enantiomer 1 (79 mg, 56 %) som et hvitt faststoff.
 25 Massespektrum: $M+H^+$ 502. $[\alpha]_{20}^D$: -9° i MeCN.

N-(2-(tert-butyldifenylsilyloxy)etyl)-8-(1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino) etyl)-N-metyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-enantiomer 1 som ble anvendt som utgangsmateriale, ble dannet som følger:-



5

I en løsning av 2-(metylamin)etanol (2,14 ml, 26,6 mmol) i DCM (60 ml) ble det tilsatt trietylamin (4,1 ml, 29,3 mmol), N,N-dimetylpyridin-4-amin (1,63 g, 13,3 mmol) og tert-butyldifenyldisilan (7,6 ml, 29,3 mmol). Reaksjonen ble omrørt over natten ved 40 °C. Etter avkjøling til RT ble reaksjonen bråkjølt med vann (20 ml) og eter
 10 (100 ml). Den organiske fasen ble vasket med vann, saltløsning, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert for å frembringe det ubearbeidede produktet, som ble rensert ved flash-kromatografi på silikagel ved elusjon med 0 til 10 % MeOH i DCM. Løsemiddelet ble fordampet til tørr tilstand for å frembringe 2-(tert-butyldifenyloksy)-N-metyletanamin (4,4 g, 53 %) som en fargeløs olje. NMR Spectrum
 15 (DMSOd6): 0,99 (s, 9H), 2,27 (s, 3H), 2,63 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 7,40-7,49 (m, 6H), 7,60-7,65 (m, 4H).

8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksylysyre ble fremstilt som beskrevet i eksempel 2.00, de to enantiomerene ble separert ved kiral
 20 forberedende HPLC ved å anvende følgende betingelser:

Instrument	Kronlab
Kolonne	100 mm Chiralpak IC 20 µm
Ekstraksjonsmiddel	DCM/1PA/HOAC/TEA 50/50/0,2/0,1
Ovnstemperatur	Omgivelsesbet.
Gjennomstrømningsmengde	350ml/min
Bølgelengde	254 nm, 280 nm
Prøvekons.	4,5 g/100ml i DCM/IPA 50/50

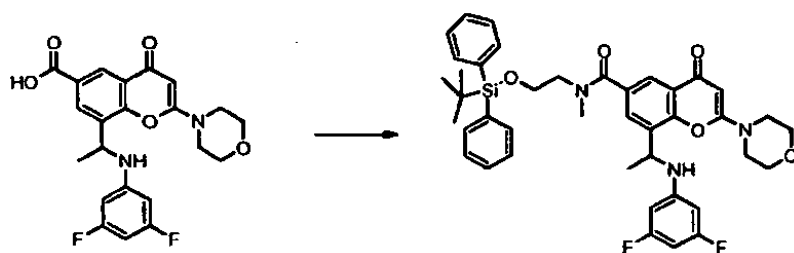
Injeksjonsvolum	100 ml
Kjøretid	40 min

48,1 g rasemisk forbindelse ble separert ved hjelp betingelsene ovenfor for å gi:

Første eluerende enantiomer 24 g (styrke 76 %) $[\alpha]_{20}^D$: +115° i MeCN (enantiomer 1)

Andre eluerende enantiomer 24,1 g (styrke 81 %) $[\alpha]_{20}^D$: -102° i MeCN (enantiomer 2)

5

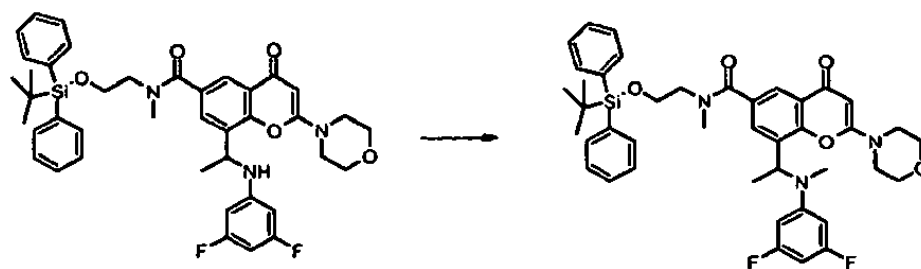


enantiomer 1

enantiomer 1

1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (135 mg, 0,71 mmol) ble tilsatt i én porsjon i 8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksylysyre (200 mg, 0,35 mmol, enantiomer 1; $[\alpha]_{20}^D$: +115°), 2-(tert-butylidifenylsilyloksy)-N-metyletanamin (221 mg, 0,71 mmol) og 2-hydroksy-pyridin N-oksid (78 mg, 0,71 mmol) oppløst i DCM (2 ml) under argon. Den resulterende løsningen ble omrørt ved RT over natten. Løsningen ble fordampet til tørr tilstand, vann ble tilsatt og produkt ble ekstrahert med DCM. Den organiske fasen ble vasket med saltløsning og tørket over magnesiumsulfat, løsemiddelet ble fordampet for å frembringe N-(2-(tert-butylidifenylsilyloksy)etyl)-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N-metyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (94 %) som et hvitt faststoff.

Massespektrum: $M+H^+$ 726.



enantiomer 1

enantiomer 1

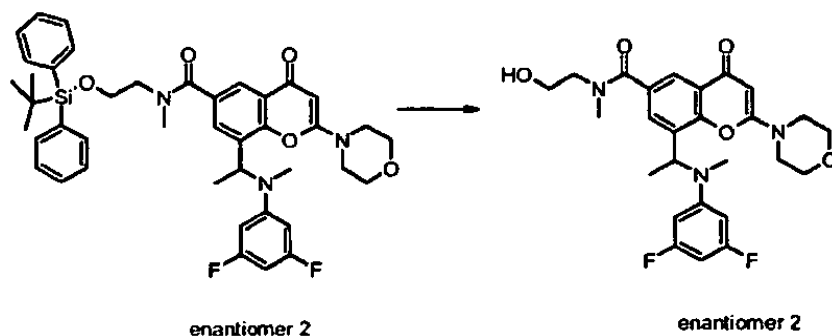
Litium-bis(trimetylsilyl)amid (0,539 ml, 0,54 mmol) ble tilsatt i en omrørt løsning av N-(2-(tert-butyldifenylsilyloksy)etyl)-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N-metyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (230 mg, 0,32 mmol) oppløst i tørr THF (3 ml). Løsningen ble omrørt over et tidsrom på 10 minutter ved -20 °C under nitrogen.

5 Dimetylsulfat (0,051 ml, 0,54 mmol) ble tilsatt i blandingen, og den resulterende suspensjonen ble satt til å stige til RT i 1,5 t under nitrogen. A mett. aq. løsn. av N_H4Cl ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble ekstrahert med DCM. De kombinerte organiske fasene ble vasket med saltløsning, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert. Det ubearbeidede produktet ble fortynnet med DCM og renset ved flash-kromatografi på

10 silikagel ved elusjon med 4 % etylalkohol i DCM. Løsemiddelet ble fordampet til tørr tilstand for å frembringe N-(2-(tert-butyldifenylsilyloksy)etyl)-8-(1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-N-metyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-enantiomer 1 (210 mg, 90 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 740.

Eksempel 7.0b

8-(1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-N-(2-hydroksyetyl)-N-metyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (enantiomer 2)



Denne forbindelsen ble fremstilt ved hjelp av en tilsvarende prosedyre som den beskrevet for Eksempel 7.0a, men i stedet ved hjelp av enantiomer 2 av (1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksytsyre ($[\alpha]_{20}^D$: -102°). Således ga N-(2-(tert-butyldifenylsilyloksy)etyl)-8-(1-((3,5-

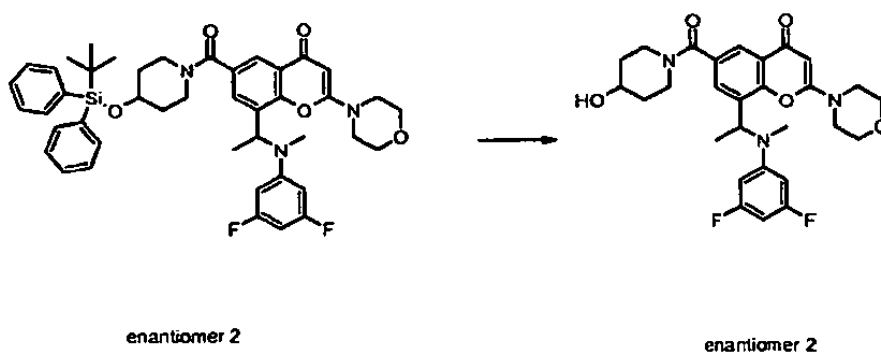
25 difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-N-metyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-

karboksamid-enantiomer 2 (1,8 g, 2,43 mmol) 8-(1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-N-(2-hydroksyetyl)-N-metyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-enantiomer 2 (0,985 g, 80 %) som et hvitt faststoff $[\alpha]_{20}^D$: +10° i MeCN.

Massespektrum: $M+H^+$ 502. NMR Spectrum (DMSOd6): 1,54 (bs, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,96 (s, 1,5H), 3,01 (s, 1,5H), 3,20-3,30 (m, 4H), 3,41-3,58 (m, 7H), 3,65 (bs, 1 H), 4,68 (bs, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,58 (q, 1H), 6,40 (d, 2H), 6,54 (t, 1H), 7,70 (bs, 0,5H), 7,77 (bs, 0,5H), 7,90 (bs, 0,5H) 7,93 (bs, 0,5H).

Eksempel 7.01a

8-(1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-6-(4-hydroksypiperidin-1-karbonyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on (enantiomer 2)



Tetrabutylammoniumfluorid (1N i THF) (7,83 ml, 7,83 mmol) ble dråpevis tilsatt i en omrørt løsning av 6-(4-(tert-butyldifenylsilyloksy)piperidin-1-karbonyl)-8-(1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on (3 g, 3,92 mmol, enantiomer 2 i eksempel 7.0a, $[\alpha]_{20}^D$: -102°) oppløst i THF (20 ml) ved RT under nitrogen og omrørt i 2 timer. Blandingen ble fordampet til tørr tilstand, fortynnet med DCM, vasket med vann. Den organiske fasen ble vasket med saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert. Det ubearbeidede produktet ble rensed ved flash-kromatografi på silikagel (80 g) ved elusjon med 3 til 7 % MeOH i DCM. Løsemiddelet ble fordampet til tørr tilstand for å gi et skum som ble trituret i eter (2–5 ml) Det resulterende hvite faststoffet ble samlet opp ved filtrering og tørket for å gi 8-(1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-6-(4-hydroksypiperidin-1-karbonyl)-2-

morfolino-4H-kromen-4-on enantiomer 2 (1,7 g, 82 %) som et hvitt faststoff.

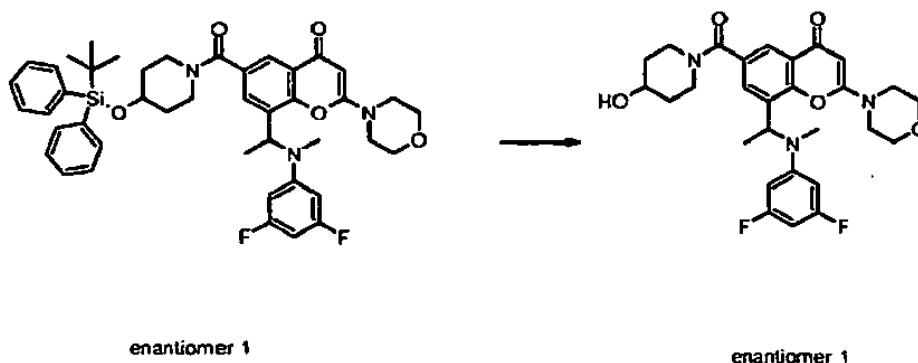
Massespektrum: $M+H^+$ 528. $[\alpha]_{20}^D$: +7° i MeCN.

Fremstillingen av det rasemiske 8-(1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-6-(4-hydroksypiperidin-1-karbonyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-onet er beskrevet i **eksempel 5.01**.

6-(4-(tert-butyldifenylsilyloksy)piperidin-1-karbonyl)-8-(1-((3,5-difluorfenyl)-(metyl)amino)etyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on-enantiomer 2 som ble anvendt som utgangsmateriale, ble dannet ved hjelp av en tilsvarende prosedyre som den beskrevet for syntesen av utgangsmaterialet i eksempel 7.0a. Massespektrum: $M+H^+$ 766.

Eksempel 7.01b

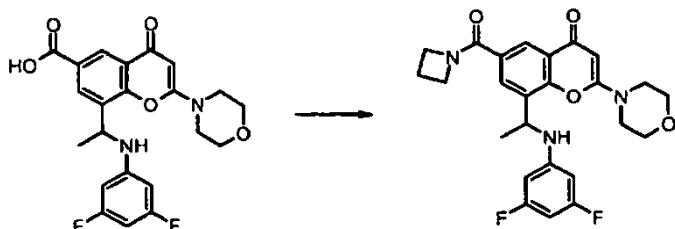
8-(1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-6-(4-hydroksypiperidin-1-karbonyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on (enantiomer 1)



Denne forbindelsen ble fremstilt ved hjelp av en tilsvarende prosedyre som den beskrevet i eksempel 7.01 a, bortsett fra at det kirale syreutgangsmaterialet var 8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksytsyre-enantiomer 1 ($[\alpha]_{20}^D$: +115°) fra eksempel 7.0a. Det ble således oppnådd: 8-(1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-6-(4-hydroksypiperidin-1-karbonyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on-enantiomer 1 (45 mg, 69 %) som et hvitt faststoff. $[\alpha]_{20}^D$: -3° i MeCN. Massespektrum: $M+H^+$ 528.

Eksempel 7.02**6-(azetidin-1-karbonyl)-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on (enantiomer 2)**

5



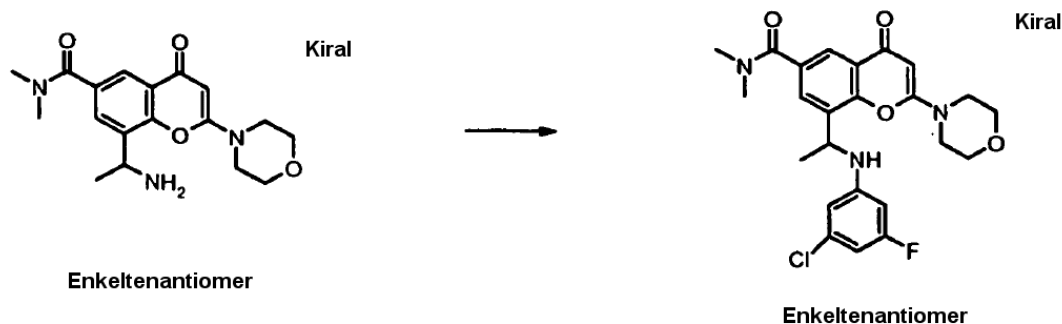
2-(2,5-dioksopyrrolidin-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouronium-tetrafluorborat (409 mg, 1,36 mmol) ble tilsatt porsjonsvis i en suspensjon av enantiomer 2 av 8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksylsyre ($[\alpha]_{20}^D$: -102°, enantiomer 2, se eksempel 7.0a) (450 mg, 1,05 mmol) og N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,310 ml, 1,78 mmol) i DCM (5 ml) ved RT under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt ved RT i 4 timer. Azetidin (0,211 ml, 3,14 mmol) ble deretter tilsatt i blandingen, og omrøring ble opprettholdt over natten.

Blandingen ble fortynnet med DMF og konsentrert for å fjerne DCM. Reaksjonsblandingene ble renset ved forberedende HPLC på et Waters X-Bridge-system. Fraksjonene ble fordampet til tørr tilstand for å frembringe et hvitt faststoff 6-(azetidin-1-karbonyl)-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-2-morfolino-4H-kromen-4-on (300 mg, 61 %). Massespektrum: $M+H^+$ 470. $[\alpha]_{20}^D$: -113° i MeCN. NMR Spectrum (DMSOd6): 1,50 (d, 3H), 2,18-2,28 (m, 2H), 3,50-3,63 (m, 4H), 3,69-3,78 (m, 4H), 3,98-4,07 (m, 2H), 4,09-4,19 (m, 2H), 4,97-5,05 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 6,15 (d, 2H), 6,21 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,02 (d, 1H).

Eksempel 8.0

25

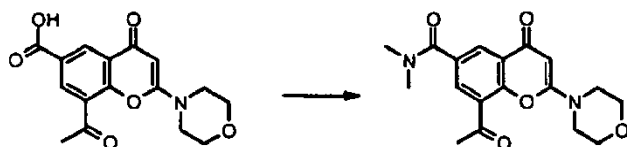
8-(1-(3-klor-5-fluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (enkelt enantiomer)



I en blanding av 8-(1-aminoetyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (350 mg, 1,01 mmol, enkeltenantiomer, $[\alpha]_{20}^D$: +35° i acetonitril), cesiumkarbonat (1288 mg, 3,95 mmol), (9,9-dimetyl-9H-xanten-4,5-diyl)bis(difenylfosfin) (147 mg, 0,25 mmol) og 1-brom-3-klor-5-fluorbenzen (467 mg, 2,23 mmol) i avgasset 1,4-dioksan (2 ml), ble tilsatt

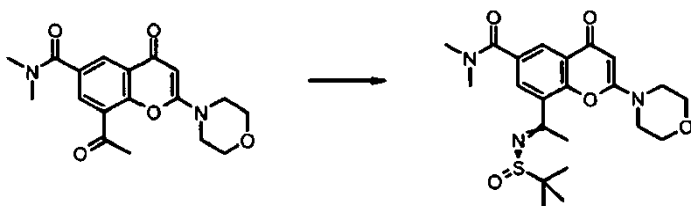
tris(dibenzylidenaceton)dipalladium (70 mg, 0,08 mmol). Suspensjonen ble varmet opp ved 95 °C i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom et kort dikalittsjikt og konsentrert under redusert trykk. Det ubearbeidede produktet ble rensert ved flash-kromatografi på silikagel ved elusjon med 0 til 8 % isopropanol i DCM. Løsemiddelet ble fordampet til tørr tilstand, produktet triturert med dietyleter - DCM (9:1), samlet opp ved filtrering og tørket for å frembringe 8-(1-(3-klor-5-fluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (320 mg; 67 %) som et klart gult faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 474. $[\alpha]_{20}^D$: -138°. NMR Spectrum (DMSOd6): 1,52 (d, 3H), 2,75 (bs, 3H), 2,95 (bs, 3H), 3,49-3,63 (m, 4H), 3,70-3,79 (m, 4H), 4,98-5,07 (m, 1H), 5,60 (s, 1H), 6,23 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,43 (ddd, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,80 (d, 1H).

8-(1-aminoetyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamidet (enkeltenantiomer, $[\alpha]_{20}^D$: +35° i acetonitril) som ble anvendt som utgangsmateriale, ble dannet som følger:-



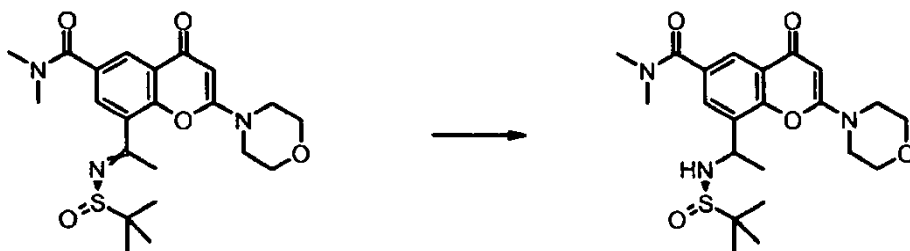
N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (9,4 ml, 53,9 mmol) ble tilsatt i 8-acetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksylsyre (5,7 g, 18 mmol) i DCM (100 ml). Fem minutter senere ble dimetylamin-hydroklorid (2,9 g, 35,9 mmol) og 2-(1H-
 5 benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouronium-tetrafluorborat (6,92 g, 21,6 mmol) tilsatt. Blandingen ble fortynnet med DCM, vasket med NaHCO₃, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert for å frembringe det ubearbeidede produktet, som ble rensed ved flash-kromatografi på silikagel ved elusjon med 0 til 5 % MeOH / DCM. Løsemiddelet ble fordampet til tørr tilstand for å frembringe 8-acetyl-N,N-dimetyl-2-
 10 morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (2,75 g, 46 %) som et gult faststoff.

Massespektrum: M+H⁺ 345.



Tetraetoksyttitanium (12,5 g, 46,5 mmol) ble tilsatt i en omrørt løsning av 8-acetyl-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (4 g, 11,6 mmol) og (R)-2-metylpropan-2-sulfinamid (2,48 g, 20,4 mmol) i THF (100 ml) under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt under tilbakeløp i 24 timer. Reaksjonsblandingen fikk avkjøle seg til RT, ble bråkjølt med saltløsning (100 ml) og fortynnet med
 20 etylacetat. Utfellingen ble fjernet ved filtrering over celitt og vasket med etylacetat. Fasene ble separert, og den vandige fasen ble ekstrahert med etylacetat. De organiske fasene ble kombinert, vasket med vann (to ganger), saltløsning, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert til tørr tilstand for å frembringe 2 g av det ønskede produktet. Mer produkt (2,8 g) ble gjenvunnet fra den vandige fasen ved DCM-
 25 ekstraksjon. De 2 partiene ble kombinert for å gi 8-(1-(tert-butylsulfinylimino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (4,5 g, 87 %) som et gult skum, som ble anvendt i det påfølgende trinnet uten ytterligere rensing.

Massespektrum: M+H⁺ 448.



8-(1-(tert-butylsulfinylimino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamidet ble fortynnet i DCM (35 ml) og MeOH (35 ml), eddiksyre (4,6 ml,

80,4 mmol) og natrium-cyanotrihydroborat (1,9 g, 30,2 mmol) ble tilsatt ved -15 °C.

Den resulterende blandingen ble omrørt ved -15 °C i 5 timer, og fikk deretter varme

seg til 0 °C. En mett. løsn. av Na₂CO₃ ble tilsatt ved 0 °C til pH~ 8-9 og ekstrahert

med DCM (x2). Den organiske fasen ble vasket med saltløsning, tørket over

magnesiumsulfat og konsentrert. Det ubearbeidede produktet ble renset ved flash-

kromatografi på silikagel (kolonne SiO₂, 15–40 µm - 150 g Merck) ved elusjon med 5

til 15 % EtOH i DCM. Fraksjonene inneholdende urent produkt ble konsentrert ned og

renset på nytt ved hjelp av det samme systemet. Fraksjonene inneholdende rent 8-(1-

((R)-1,1-dimetyletylsulfonamido)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-

karboksamid ble kombinert, og løsemiddelet ble fordampet til tørr tilstand for å

frembringe 2,48 g, (5,52 mmol, 54,9 %) som et hvitt skum. Fraksjonene inneholdende

en blanding av diastereoisoimerer ble kombinert, konsentrert og renset ved

forberedende HPLC på et Waters X-Bridge-system. Fraksjonene inneholdende den

ønskede forbindelsen ble fordampet til tørr tilstand for å frembringe en ytterligere

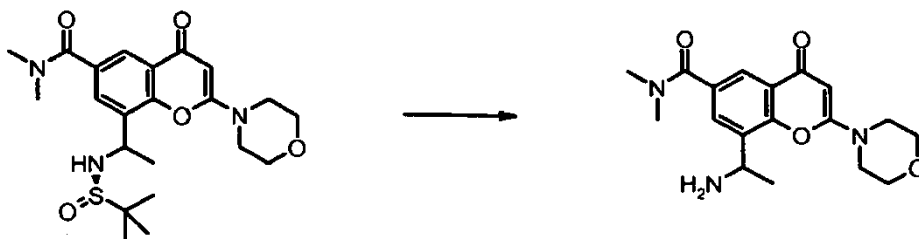
mengde 8-(1-((R)-1,1-dimetyletylsulfonamido)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-

4H-kromen-6-karboksamid (0,25 g, 0,556 mmol, 5,53 %) som et hvitt skum. Disse 2

partiene (2,48 g) og (0,25 g) ble kombinert for å gi 8-(1-((R)-1,1-dimetyletylsulfon-

amido)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (2,73 g,

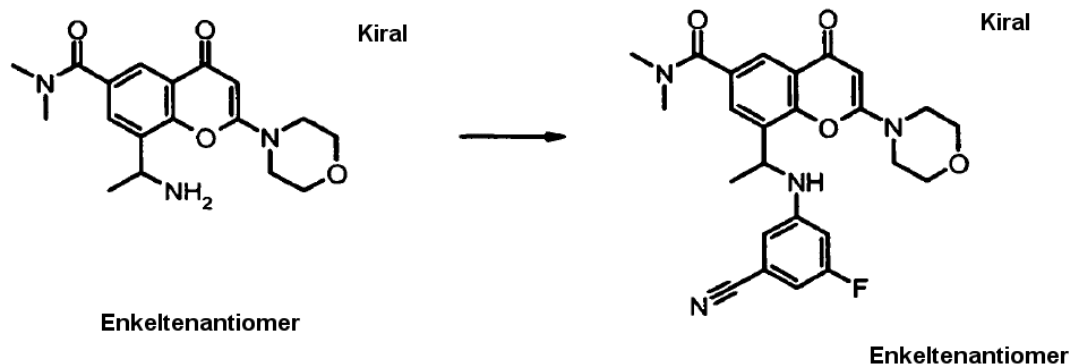
60 %, diastereomerisk overskudd > 95 %). Massespektrum: M+H⁺ 450.



Hydrogenklorid i dioksan 4M (15 ml, 60,1 mmol) ble tilsatt i 8-(1-((R)-1,1-dimetyletylsulfinamido)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (2,7 g, 6,0 mmol) oppløst i dioksan (40 ml). Den resulterende hvite suspensjonen ble omrørt ved RT i 1 time, samlet opp ved filtrering, vasket med
 5 dietyleter og tørket. Den ble oppløst i en 5 % metanolisk ammoniakk (7 N) løsn. i DCM (200 ml) og omrørt i 5 minutter. Utfellingen (NH₄Cl) ble fjernet ved filtrering, og filtratet ble konsentrert til tørr tilstand for å frembringe 8-(1-aminoetyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (enkeltenantiomer, 1,85 g, 89 %) som et off-white faststoff. Massespektrum: M+H⁺ 346. $[\alpha]_{20}^D$: +35° i acetonitril.

Eksempel 8.01

8-(1-(3-cyano-5-fluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (enkelt enantiomer)

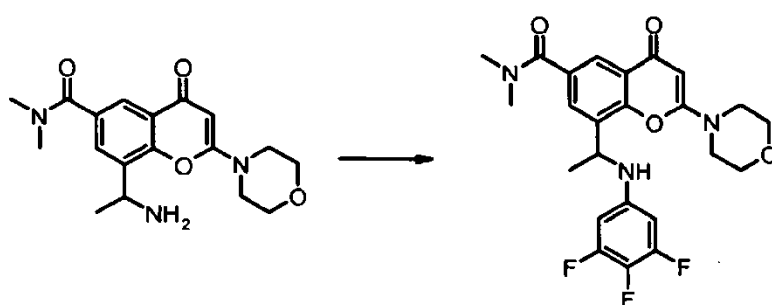


8-(1-aminoetyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (300 mg, 0,87 mmol, $[\alpha]_{20}^D$: +35° i acetonitril) fikk reagere med 3-brom-5-fluorbenzonitril (382 mg, 1,91 mmol) ved hjelp av en lignende prosedyre som den
 20 beskrevet i eksempel 8,00. Rensing ble gjort ved flash-kromatografi på silikagel ved elusjon med 0 til 5 % MeOH i DCM etterfulgt av forberedende HPLC på et Waters X-Bridge-system. Fraksjonene inneholdende den ønskede forbindelsen ble fordampet til tørr tilstand for å frembringe 8-(1-(3-cyano-5-fluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (330 mg, 82 %) som et klart hvitt
 25 faststoff. Massespektrum: M+H⁺ 465.

$[\alpha]_{20}^D$: -128° i MeCN. NMR Spectrum (CDCl_3): 1,51 (d, 3H), 2,91 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,44-3,60 (m, 4H), 3,78-3,93 (m, 4H), 4,85-4,94 (m, 1H), 5,17 (d, 1H), 5,56 (s, 1H), 6,38 (ddd, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,61 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,12 (d, 1H).

5 **Eksempel 8.02**

N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-8-(1-(3,4,5-trifluorfenylamino)etyl)-4H-kromen-6-karboksamid (enkelt enantiomer)



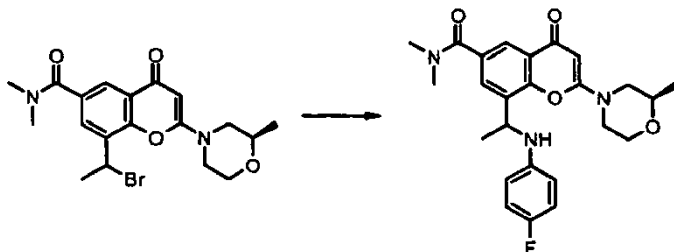
Enkeltenantiomer

Enkeltenantiomer

8-(1-aminoetyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (232 mg, 0,67 mmol, $[\alpha]_{20}^D$: $+35^\circ$ i acetonitril), 3,4,5-trifluorfenylboronsyre (236 mg, 1,34 mmol), diacetoksykobberhydrat (148 mg, 0,74 mmol) og molekylsiler 4A (1 g) ble veid ut i en kolbe. Dikloretan (4 ml), deretter pyridin (0,109 ml, 1,34 mmol) ble tilsatt, og den resulterende blandingen ble omrørt ved RT i 2 dager under en oksygenatmosfære. Blandingen ble fortynnet med DCM, filtrert gjennom et celittsjikt, filtratet ble vasket med en 0,5N NaOH aq. løsn., og den vandige fasen ekstrahert med DCM. De kombinerte organiske stoff ble tørket over magnesiumsulfat og konsentrert ned. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved flash-kromatografi på silikagel ved elusjon med 0 til 10 % MeOH i etylacetat/DCM (1:1). Løsemiddelet ble fordampet til tørr tilstand for å frembringe N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-8-(1-(3,4,5-trifluorfenylamino)etyl)-4H-kromen-6-karboksamid-enkeltenantiomer (100 mg, 31 %) som et hvitt skum. Massespektrum: $M+H^+$ 476. $[\alpha]_{20}^D$: -108° i MeCN. NMR Spectrum (CDCl_3): 1,56 (d, 3H), 2,91 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,47-3,56 (m, 4H), 3,82-3,90 (m, 4H), 4,35 (d, 1 H), 4,79-4,88 (m, 1 H), 5,56 (s, 1H), 6,03 (dd, 2H), 7,70 (d, 1 H), 8,12 (d, 1H).

Eksempel 9.0**8-(1-(4-fluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-((R)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid**

5



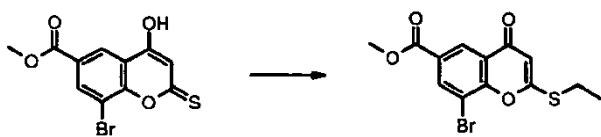
8-(1-brometyl)-N,N-dimetyl-2-((R)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-hydrobromid (150 mg, 0,30 mmol) og 4-fluoranilin (0,113 ml, 1,19 mmol) i DMA (1ml) ble omrørt ved RT i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert og renset ved forberedende HPLC ved hjelp av en omvendt-fase-kolonne (C-18, 5 mikrons silika, 19 mm diameter, 100 mm lengde, gjennomstrømningsmengde på 40 ml/minutt) og stadig mindre polare blandinger av vann (inneholdende 0,2 % ammoniumkarbonat) og acetonitril som ekstraksjonsmiddel. En ytterligere rensing ble gjort ved flash-kromatografi på silikagel ved elusjon med 0 til 10 % MeOH i DCM. Løsemiddelet ble fordampet til tørr tilstand for å frembringe en olje som ble tritureret med pentan for å gi 8-(1-(4-fluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-((R)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (80 mg, 59 %) som et hvitt faststoff. NMR Spectrum (DMSOd6): 1,16 (d, 3H), 1,50 (d, 3H), 2,66 (bs, 3H), 2,81 (ddd, 1H), 2,93 (bs, 3H), 3,14 (ddd, 1H), 3,57-3,70 (m, 2H), 3,87-4,03 (m, 3H), 4,93-5,01 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 6,24-6,29 (m, 1H), 6,43-6,50 (m, 2H), 6,85 (t, 2H), 7,55 (d, 0,5H), 7,56 (d, 0,5H), 7,77 (d, 1H).

8-(1-brometyl)-N,N-dimetyl-2-((R)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-hydrobromidet som ble anvendt som utgangsmateriale, ble dannet som følger:-



I en suspensjon av metyl-3-acetyl-5-brom-4-hydroksybenzoat (75 g, 258 mmol) i THF (350 ml) ved -50 °C under nitrogen ble det tilsatt natrium-bis(trimetylsilyl)amid (1M i THF) (904 ml, 903,58 mmol) over et 15 minutters tidsrom. Den mørke løsningen fikk varme seg til - 5–0 °C og ble omrørt i 1 t. Karbondisulfid (24,8 ml, 413 mmol) ble tilsatt i én porsjon i løsningen ved -20 °C. Blandingen fikk varme seg til RT og ble omrørt i 24 timer.

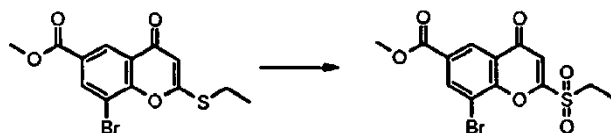
Reaksjonsblandingen ble avkjølt til -50 °C, bråkjølt sakte med en 15 % aq. løsn. H₂SO₄ (750 ml) (behov for å fange dannet H₂S). Reaksjonen ble ekstrahert 3 ganger med etylacetat. Den organiske fasen ble vasket med saltløsning, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert. Denne resten ble tritureert med DCM (500 ml), samlet opp ved filtrering, vasket med eter og tørket under vakuum for å gi metyl-8-brom-4-hydroksy-2-tiokso-2H-kromen-6-karboksylat (33,5 g, 41 %) som et gult faststoff. Filtratet ble fordampet, og den resulterende mørke gummien ble tritureert med etylacetat (300 ml) for å gi et faststoff som ble samlet opp ved filtrering, vasket med eter og tørket under vakuum for å gi et andre parti metyl-8-brom-4-hydroksy-2-tiokso-2H-kromen-6-karboksylat (17,5 g, 22 %) som et oransje faststoff. Massespektrum: [M-H]⁻ 314 for begge partier.



Jodetan (2,04 ml, 25,54 mmol), ble tilsatt i en omrørt suspensjon av metyl-8-brom-4-hydroksy-2-tiokso-2H-kromen-6-karboksylat (2,3 g, 7,30 mmol) og kaliumkarbonat (1,21 g, 8,76 mmol) i aceton (100 ml) under argon. Den resulterende blandingen ble omrørt ved 60 °C i 2 timer. Blandingen ble konsentrert in vacuo, og resten ble fordelt mellom vann og DCM. Det vandige laget ble ekstrahert i DCM, og de organiske ekstraktene ble kombinert, vasket med saltløsning, tørket over magnesiumsulfat og

fordampet. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved flash-kromatografi på silikagel ved elusjon med 0 til 10 % etylacetat i DCM. Løsemiddelet ble fordampet til tørr tilstand for å frembringe metyl-8-brom-2-(etyltio)-4-okso-4H-kromen-6-karboksylat (1,8 g, 72 %) som et oransje faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 343.

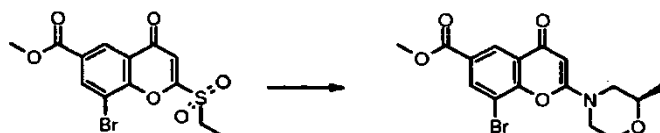
5



10

I en omrørt løsning av metyl-8-brom-2-(etyltio)-4-okso-4H-kromen-6-karboksylat (1,8 g, 5,24 mmol) i DCM (40 ml) ble det dråpevis tilsatt 3-klorbenzoperoksyre (2,59 g, 10,49 mmol) mens temperaturen ble holdt rundt 20 °C med et kaldt bad, deretter satt til omrøring RT i 2 timer. Løsningen ble avkjølt til -15 °C, faststoffet ble filtrert av skylt med kald DCM. Filtratet ble deretter vasket med en løsning av natrium-sulfotioat-pentahydrat (0,651 g, 2,62 mmol) i 30 ml H₂O, og to ganger med en løsning av NaHCO₃. Det organiske stoffet ble tørket over magnesiumsulfat og fordampet for å frembringe metyl-8-brom-2-(etylsulfonyl)-4-okso-4H-kromen-6-karboksylat (1,85 g, 94 %) som et rødt pulver bestående tilnærmet av en 70:30 sulfon-/sulfoksidblanding som ble anvendt som sådan for det påfølgende trinnet.

15



20

En blanding av (R)-2-metylmorfolin-hydroklorid (0,436 g, 3,17 mmol) og N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (1,184 ml, 6,80 mmol) i DCM (5 ml) ble dråpevis tilsatt i en omrørt løsning av metyl-8-brom-2-(etylsulfonyl)-4-okso-4H-kromen-6-karboksylat (0,85 g, 2,27 mmol) i DCM (10 ml) ved 10 °C under argon. Den resulterende løsningen ble omrørt ved RT i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble bråkjølt med 1 M HCl, fasene ble separert, den organiske fasen ble vasket med saltløsning tørket over magnesiumsulfat og konsentrert for å frembringe det ubearbeidede produktet, som ble rensset ved flash-kromatografi på silikagel ved elusjon med 0 til 10 % MeOH i DCM. Løse- middelet ble fordampet til tørr tilstand for å frembringe, etter en triturerings med eter, metyl-8-brom-2-((R)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksylat (0,760 g,

25

88 %) som et blekgult skum. Massespektrum: $M+H^+$ 382. Reaksjonen ble gjentatt i en lignende skala før fortsettelse til det påfølgende trinnet.



- 5 Metyl-8-brom-2-((R)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksylat (1,45 g, 3,79 mmol), bis(trifenylfosfin)-palladium-(II)-klorid (0,107 g, 0,15 mmol) og tributyl(1-etoksyvinyl)stannan (1,346 ml, 3,98 mmol) i 1,4-dioksan (20 ml) ble avgasset, spylt med argon og varmet opp til 90 °C i 4 timer. Etter avkjøling til RT ble HCl 2N (1,9 ml, 3,79 mmol) tilsatt, og blandingen satt til omrøring i 1 t. Reaksjons-
- 10 blandingen ble konsentrert, suspendert i vann, nøytralisert med NaHCO_3 og ekstrahert med DCM. De kombinerte organiske fasene ble vasket med vann, saltløsning, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert. Det ubearbeidede produktet ble trituret med n-heptan, filtrert og trituret på nytt med eter, filtrert og tørket for å gi metyl-8-acetyl-2-((R)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksylat (1,15 g, 88 %) som et grått
- 15 faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 346.



- I en løsning av metyl-8-acetyl-2-((R)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksylat (1,15 g, 3,33 mmol) i MeOH (20 ml) / DCM (10 ml) ble det tilsatt
- 20 natriumtetrahydroborat (0,139 g, 3,66 mmol) ved -10 °C. Reaksjonsblanding ble bråkjølt med vann (50 ml) 15 min senere. De flyktige stoffene ble fjernet, og det vandige laget ble ekstrahert to ganger med DCM. Kombinerte organiske faser ble vasket med saltløsning, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert. Resten ble trituret med MTBE/DCM (9/1) og samlet opp ved filtrering for å gi metyl-8-(1-hydroksyetyl)-
- 25 2-((R)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksylat (1,0 g, 86 %) som et grått faststoff, som ble anvendt i det påfølgende trinnet uten ytterligere rensing.

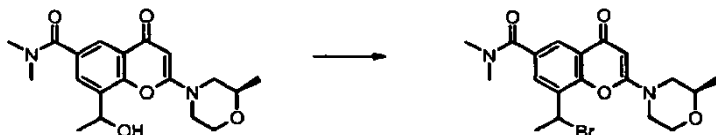
Massespektrum: $M+H^+$ 348.



NaOH (3,56 ml, 7,11 mmol) ble tilsatt i en omrørt suspensjon av metyl-8-(1-hydroksyetyl)-2-((R)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksylat (988 mg, 2,84 mmol) i MeOH (10 ml) / vann (10 ml). Den resulterende blandingen ble omrørt ved RT i 1 time, deretter forsuret til pH 2–3 med en 2N aq. HCl (7,68 ml, 7,68 mmol). Den resulterende utfellingen ble samlet opp ved filtrering, vasket med dietyleter og tørket for å frembringe 8-(1-hydroksyetyl)-2-((R)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksylsyre (900 mg, 95 %) som et grått faststoff, som ble anvendt uten ytterligere rensing. Massespektrum: $M+H^+$ 334.



2-(2,5-dioksopyrrolidin-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouronium-tetrafluorborat (2,38 g, 3,96 mmol) ble tilsatt porsjonsvis i 8-(1-hydroksyetyl)-2-((R)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksylsyre (0,88 g, 2,64 mmol) og N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (1,380 ml, 7,92 mmol) suspendert i DCM (15 ml) ved 10 °C under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt ved RT i 2 timer. Dimetylammin (3,96 ml, 7,92 mmol) ble deretter tilsatt ved 10 °C, og den resulterende blandingen ble omrørt ved RT over natten. Blandingen ble helt i en silikagelkolonne og rensset ved flash-kromatografi ved elusjon med 0 til 10% metanolisk ammoniakk (7 N) i DCM. Løsemiddelet ble fordampet til tørr tilstand for å frembringe et skum som krystalliserte fra etylacetat, faststoffet ble samlet opp ved filtrering og tørket til en konstant vekt i en vakuumovn for å frembringe 8-(1-hydroksyetyl)-N,N-dimetyl-2-((R)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (0,800 g, 84 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 361.



En løsning av tribromfosfin (0,215 ml, 2,29 mmol) i 1,2-dikloretan (1 ml) ved 10 °C ble dråpevis tilsatt i 8-(1-hydroksyetyl)-N,N-dimetyl-2-((R)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (750 mg, 2,08 mmol) suspendert i 1,2-dikloretan (9 ml) under nitrogen. Den resulterende suspensjonen ble omrørt ved 50 °C i 1 time.

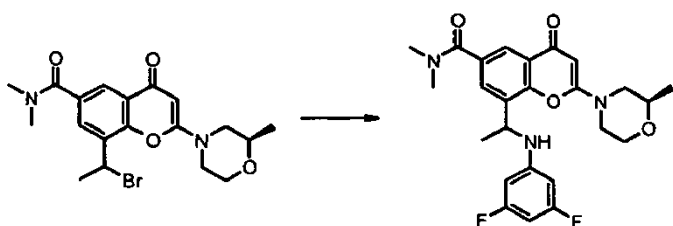
- 5 Reaksjonsblandingen fikk avkjøle seg til RT under omrøring og ble fortynnet med dietyleter (40 ml). Utfellingen ble samlet opp ved filtrering, vasket med dietyleter og tørket til en konstant vekt for å frembringe 8-(1-brometyl)-N,N-dimetyl-2-((R)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-hydrobromid (1,3 g, 124 %) som et hvitt faststoff, som ble anvendt uten ytterligere rensing. Massespektrum: $M+H^+$ 424.

10

Eksempel 9.01

8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-((R)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid

15



8-(1-brometyl)-N,N-dimetyl-2-((R)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid-hydrobromid (1 g, 1,98 mmol) og 3,5-difluoranilin (1,024 g, 7,93 mmol) i

- 20 DMA (5 ml) fikk reagere som beskrevet i **eksempel 9.0** for å gi 8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-((R)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (0,550 g, 57 %). Massespektrum: $M+H^+$ 472. NMR Spectrum

(DMSOd6): 1,16 (d, 3H), 1,52 (d, 3H), 2,74 (bs, 3H), 2,75-2,84 (m, 1H), 2,95 (bs, 3H), 3,08-3,16 (m, 1H), 3,56-3,68 (m, 2H), 3,86-4,04 (m, 3H), 4,97-5,08 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 6,12-6,19 (m, 2H), 6,22 (t, 1H), 6,93 (d, 0,5H), 6,94 (d, 0,5H), 6,54 (d, 0,5H), 6,55 (d, 0,5H), 7,81 (s, 1H).

25

Den ovennevnte blandingen av diastereoisomerer (495 mg) ble rensset ved kiral preparativ HPLC ved hjelp av følgende betingelser:

Kolonne	CelluCoat 250 x 50 10 µm
Ekstraksjonsmiddel	Heptan/IPA/TEA 50/50/0,1
Ovnstemperatur	Omgivelsesbet.
Gjennomstrømningsmengde	120 ml/min
Bølgelengde	270 nm
Prøvekons.	50 mg/ml EtOH/DCM 1:1
Injeksjonsmengde	495 mg

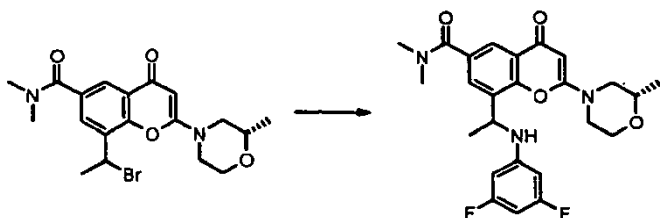
Første eluerende diastereoisomer 234 mg (**eksempel 9,01a**) $[\alpha]_{20}^D$: +136° i MeCN.

Andre eluerende diastereoisomer 240 mg (**eksempel 9,01b**) $[\alpha]_{20}^D$: -99° i MeCN.

Eksempel 9.02

5

8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-((S)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid



10

En løsning av 8-(1-brometyl)-N,N-dimetyl-2-((S)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (670 mg, 1,42 mmol) og 3,5-difluoranilin (736 mg, 5,70 mmol) i DMA (4 ml) ble omrørt ved 50 °C i 4 timer deretter ved rt over helgen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med a met. aq. løsn. av natriumhydrogenkarbonat, vann saltløsning, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert for å frembringe det ubearbeidede produktet, som ble renset ved flash-kromatografi på silikagel ved elusjon med 0 til 10 % MeOH i DCM. Løsemiddelet ble fordampet til tørr tilstand, og det oppnådde skummet ble tritureert med dietyleter for å gi et hvitt faststoff som ble samlet opp ved filtrering og tørket under vakuum for å gi 8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-((S)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-

20

karboksamid (400 mg, 60 %). Massespektrum: $M+H^+$ 472. NMR Spectrum ($CDCl_3$): 1,25 (d, 3H), 1,61 (d delvis skjult av H_2O , 3H), 2,83 (ddd, 1H), 2,90 (bs, 3H), 3,08 (bs, 3H), 3,18 (dddd, 1H), 3,63-3,82 (m, 4H), 4,02 (ddd, 1H), 4,37 (bs, 1H), 4,88-4,97 (m, 1H), 5,55 (s, 1 H), 5,97 (d, 2H), 6,13 (t, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,12 (d, 1H).

5

Den ovennevnte blandingen av diastereoisomerer (370 mg) ble renset ved kiral preparativ HPLC ved hjelp av følgende betingelser:

Kolonne	Chiralpak IC 20 x 250 mm, 10 μ m
Ekstraksjonsmiddel	DCM/IPA 6:4
Ovnstemperatur	Omgivelsesbet.
Gjennomstrømningsmengde	20 ml/min
Bølgelengde	280 nm
Prøvekons.	110 mg/ml i DCM/MeOH 6:4
Injeksjon	55 mg

Første eluerende diastereomer 122 mg (**eksempel 9.02a**) $[\alpha]_{20}^D$: +111° i MeCN

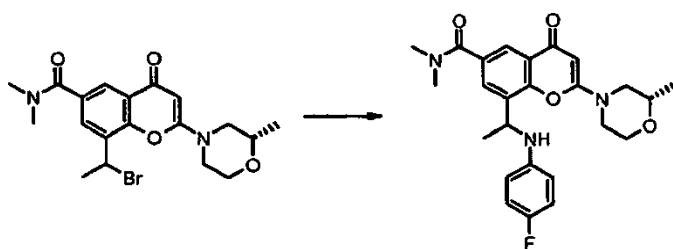
Andre eluerende diastereomer 105 mg (**eksempel 9.02b**) $[\alpha]_{20}^D$: -163° i MeCN

10

Eksempel 9.03

8-(1-(4-fluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-((S)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid

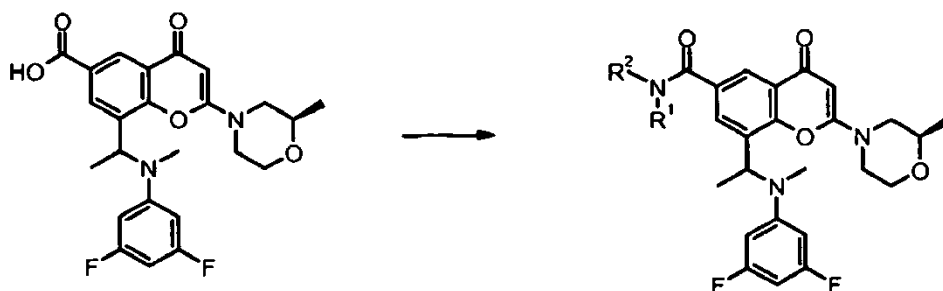
15



8-(1-brometyl)-N,N-dimetyl-2-((S)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (110 mg, 0,20 mmol) og 4-fluoranilin i DMA (1 ml) ble omrørt ved 50 °C

i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble rensset ved forberedende HPLC på et Waters X-Bridge-system. Fraksjonene inneholdende den ønskede forbindelsen ble konsentrert. Den oppnådde gummien ble tritureert i dietyleter og petroleumeter, det resulterende faststoffet ble samlet opp ved filtrering og tørket for å frembringe 8-(1-(4-
 5 fluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-((S)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (45 mg, 51 %) som et hvitt faststoff. Massespektrum: $M+H^+$ 545. NMR Spectrum ($CDCl_3$): 1,25 (d, 1,5H), 1,26 (d, 1,5H), 1,61 (d, 3H), 2,77-2,88 (m, 1H), 2,83 (bs, 3H), 3,06 (bs, 3H), 3,13-3,22 (m, 1H), 3,64-3,82 (m, 4H), 3,97 (bs, 1H), 3,98-4,06 (m, 1H), 4,91 (q, 1H), 5,56 (s, 1H), 6,37-6,43 (m, 2H), 6,82 (t, 2H), 7,73 (d, 1H),
 10 8,11 (d, 1H).

Eksempel 10.0



15 For fremstilling av forbindelsene i eksempel 10,01 til 10,03 (vist i tabell III), ble TBTU (96 mg, 0,30 mmol) tilsatt i én porsjon i en omrørt løsning av den ønskede aminreagensen (-, 0,30 mmol), 8-(1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)amino)etyl)-2-((R)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksylsyre (125 mg, 0,27 mmol) og 4-metylmorfolin (0,066 ml, 0,60 mmol) i DMF (1 ml). Den resulterende løsningen ble
 20 omrørt ved RT over natten. Reaksjonsblandingen ble filtrert og rensset ved forberedende HPLC på et Waters X-Bridge-system. Fraksjonene inneholdende den ønskede forbindelsen ble fordampet til tørr tilstand.

Tabell III

Eks.	Aminreagens	Struktur	Produkt	Produktmasse	Utbytte	MH ⁺
10.01	dimetylamin		8-(1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)-amino)etyl)-N,N-dimetyl-2-((R)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid	83 mg	63 %	486
10.02	2-(metylamino)etanol		-8-(1-((3,5-difluorfenyl)(metyl)-amino)etyl)-N-(2-hydroksyetyl)-N-metyl-2-((R)-2-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid	79 mg	56%	516
10.03	piperidin-4-ol		8-(1-((3,5-difluorfenyl))(metyl)-amino)etyl)-6-(4-hydroksypiperidin-1-karbonyl)-2-((R)-2-metylmorfolino)-4H-kromen-4-on	85 mg	58%	542
Merknader Ytterligere karakteriseringsdata for produktene gis nedenfor.						

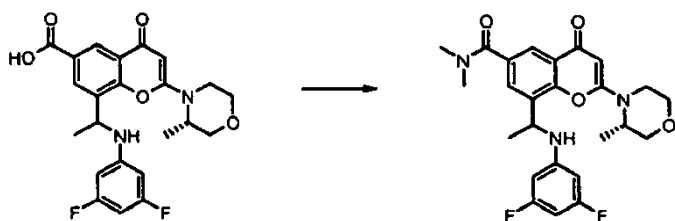
Eksempel 10.01: DMSOd₆ ved 323 °K: 1,01 (d, 1,5H), 1,02 (d, 1,5H), 1,57 (d, 3H), 2,63 (s, 1,5H), 2,67 (s, 1,5H), 2,65-2,71 (m, 0,5H), 2,74-2,83 (m, 0,5H), 2,98 (bs, 6H), 3,31-3,55 (m, 2H), 3,61-3,81 (m, 4H), 5,56 (s, 1H), 5,59 (q, 1H), 6,37 (t, 1H), 6,57 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,92 (s, 1H).

Eksempel 10.02: DMSOd₆ ved 323 °K: 1,01 (d, 1,5H), 1,02 (d, 1,5H), 1,56 (d, 3H), 2,46-2,51 (m, 0,5H), 2,61 (s, 1,5H), 2,64 (s, 1,5H), 2,64-2,71 (m, 0,5H), 2,74-2,82 (m, 0,5H), 2,94-3,00 (m, 0,5H), 3,00 (bs, 3H), 3,27-3,90 (m, 9H), 4,74 (t, 1 H), 5,55 (s, 1H), 5,59 (q, 1H), 6,37 (t, 1H), 6,55 (d, 2H), 7,74 (bs, 1H), 7,93 (s, 1H).

Eksempel 10.03: DMSOd₆ ved 323 °K: 1,02 (d, 1,5H), 1,05 (d, 1,5H), 1,39 (bs, 2H), 1,58 (d, 3H), 1,79 (bs, 2H), 2,48-2,55 m delvis skjult av DMSOd₆, 0,5H), 2,64 (s, 1,5H), 2,66-2,71 (m, 0,5H), 2,67 (s, 1,5H), 2,76-2,84 (m, 0,5H), 2,95-3,03 (m, 0,5H), 3,21 (bs delvis skjult av H₂O, 2H), 3,31-3,56 (m, 2H), 3,63-3,81(m, 4H), 3,84 (bs, 2H), 4,69 (d, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,58 (q, 1H), 6,37 (t, 1H), 6,53 (d, 2H), 7,64 (bs, 1H), 7,89 (s, 1H).

Eksempel 11

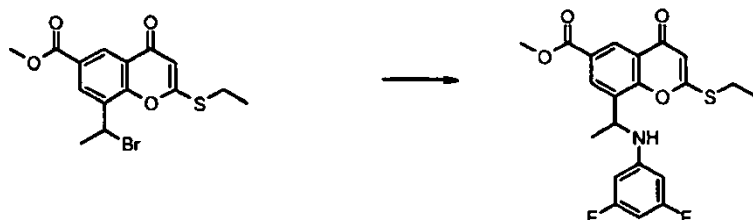
8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-((S)-3-metylmorfolino)4-okso-4H-kromen-6-karboksamid



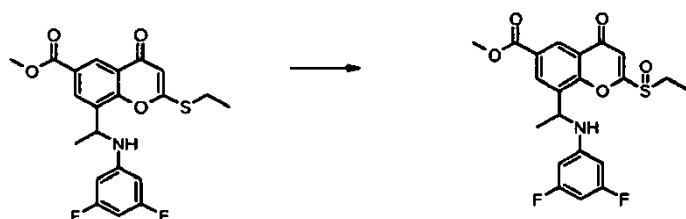
2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouronium-tetrafluorborat (55,6 mg, 0,17 mmol), ble tilsatt i én porsjon i en omrørt løsning av 8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-2-((S)-3-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksylsyre (70 mg, 0,16 mmol), dimetylamin (0,095 ml, 0,19 mmol) og 4-metylmorfolin (0,038 ml, 0,35 mmol) i DMF (1 ml). Den resulterende løsningen ble omrørt ved RT i 1 time. Reaksjonsblandingen ble renset ved forberedende HPLC ved hjelp av en omvendt-fase-kolonne (C-18, 5 mikrons silika, 19 mm diameter, 100 mm lengde, gjennomstrømningsmengde på 40 ml/minutt) og stadig mindre polare blandinger av vann (inneholdende 0,2 % ammoniumkarbonat) og acetonitril som ekstraksjonsmiddel. Fraksjonene inneholdende den ønskede forbindelsen ble fordampet til tørr tilstand for å frembringe en rest som ble triturerert med Et₂O, filtrert og tørket for å gi 8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-((S)-3-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid (45 mg, 61 %) som et blekoransje faststoff. Massespektrum: M+H⁺ 471. NMR Spectrum (CDCl₃): 1,37 (d, 1,5H), 1,41 (d, 1,5H), 1,59 (d, 1,5H), 1,60 (d, 1,5H), 2,89 (s, 1,5H), 2,91 (s, 1,5H), 3,08 (s, 3H), 3,35-3,43 (m, 1H), 3,52-3,69 (m, 2H), 3,75-

3,83 (m, 2H), 3,98-4,09 (m, 2H), 4,52 (d, 1H), 4,85-4,96 (m, 1 H), 5,53 (s, 1H), 5,97 (d, 2H), 6,11 (t, 1H), 7,71 (d, 0,5H), 7,73 (d, 0,5H), 8,13 (d, 1H).

8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-2-((S)-3-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksylysyren som ble anvendt som utgangsmateriale, ble dannet som følger:-

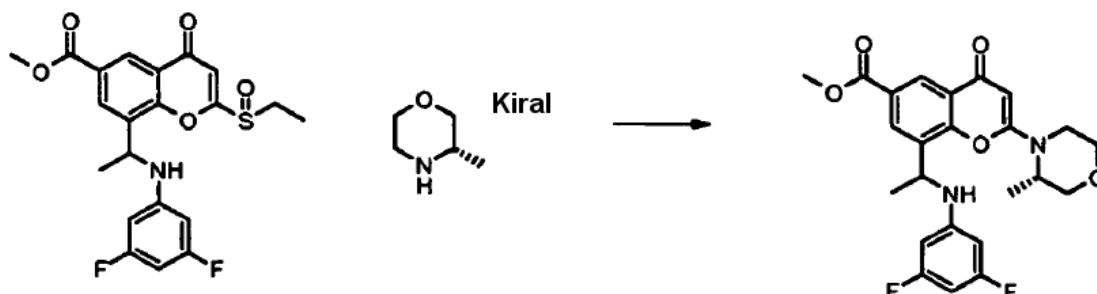


Metyl-8-brom-2-(etyltio)-4-okso-4H-kromen-6-karboksylat (850 mg, 2,29 mmol, fremstilt som beskrevet i eksempel 9) og 3,5-difluoranilin (621 mg, 4,81 mmol) i DMA (10 ml) ble omrørt ved 50 °C over natten. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann/etylacetat. Det organiske laget ble vasket med saltløsning, tørket over MgSO₄ og konsentrert. Det ubearbeidede produktet ble rensed ved flash-kromatografi på silikagel ved elusjon med 0 til 25 % etylacetat i diklormetan. Løsemiddelet ble fordampet til tørr tilstand for å frembringe metyl-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-2-(etyltio)-4-okso-4H-kromen-6-karboksylat (550 mg, 57 %) som et off-white faststoff. Massespektrum: M+H⁺ 420.

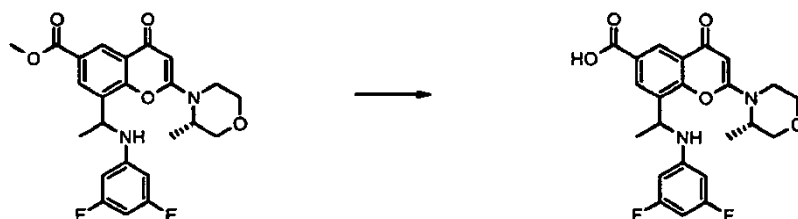


3-klorbenzoperoksyre (326 mg, 1,13 mmol) ble tilsatt i én porsjon i en omrørt suspensjon av metyl-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-2-(etyltio)-4-okso-4H-kromen-6-karboksylat (475 mg, 1,13 mmol) i DCM (5 ml) avkjølt med et vann-/isbad. Den resulterende blandingen ble omrørt ved RT i 1 t. Suspensjonen ble avkjølt til -15 °C og filtrert, faststoffet ble vasket med kald DCM (5 ml). Filtratet ble deretter vasket med en aq. løsn. av natriumtiosulfat-pentahydrat i vann (10 ml), og med en blanding av en met. løsn. av NaHCO₃ og vann (1:1, 15 ml). Det organiske laget ble dekantert, tørket over MgSO₄ og fordampet for å frembringe det ubearbeidede produktet metyl-8-(1-

(3,5-difluorfenylamino)etyl)-2-(etylsulfinyl)-4-okso-4H-kromen-6-karboksylat (500 mg, 100 %) som et rødt skum. Massespektrum: $M+H^+$ 436.



- 5 (S)-3-metylmorfolin (87 mg, 0,86 mmol) ble tilsatt i en omrørt løsning av metyl-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-2-(etylsulfinyl)-4-okso-4H-kromen-6-karboksylat (250 mg, 0,57 mmol) og N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,150 ml, 0,86 mmol) i acetonitril (3 ml) ved RT. Den resulterende brune blandingen ble omrørt ved 75 °C i 7 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, fortynnet med DCM, vasket med en 1M
- 10 saltsyre 1M, saltløsning tørket over magnesiumsulfat og konsentrert for å frembringe det ubearbeidede produktet som ble rensert ved flash-kromatografi på silikagel ved elusjon med 0 til 5 % MeOH i DCM. Løsemiddelet ble fordampet til tørr tilstand for å frembringe metyl-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-2-((S)-3-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksylat (90 mg, 34 %) som et gult skum. Spectrum: $[M-H]^-$ 457.



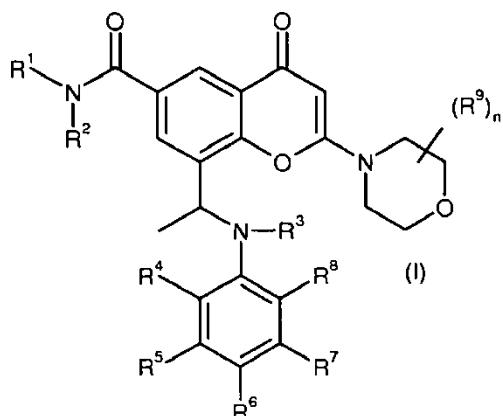
15

- 2N NaOH (0,206 ml, 0,41 mmol) ble tilsatt i en omrørt suspensjon av metyl-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-2-((S)-3-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksylat (90 mg, 0,20 mmol) i MeOH (1 ml) / THF (1 ml) og avkjølt med et isvannbad. Den
- 20 resulterende suspensjonen ble omrørt ved RT i 2 timer. Reaksjonen var ufullstendig, således ble temperaturen økt til 35 °C og omrørt i ytterligere en time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt med et isbad, pH-verdien ble justert til 2–3 med saltsyre 1 M, og de flyktige stoffene ble fordampet. Den resulterende utfellingen ble samlet opp ved filtrering, tørket, trituret med dietyleter, samlet opp ved filtrering og tørket igjen under

vakuum for å gi 8-(1-(3,5-difluorfenylarnino)etyl)-2-((S)-3-metylmorfolino)-4-okso-4H-kromen-6-karboksylysyre (75 mg, 86 %). Massespektrum: $M+H^+$ 445.

Patentkrav

1. Forbindelse med formel I:



5 der:

R¹ er H eller (1–4C)alkyl eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 substituenten uavhengig valgt fra halogen, hydroksy eller (1–3C)alkoksy;

R² er (1–4C)alkyl eller (1–4C)alkoksy, hvorav hver eventuelt kan være substituert med 1, 2 eller 3 substituenten uavhengig valgt fra halogen, hydroksy, (2–3C)alkenyl, (2–
10 3C)alkynyl, (1–3C)alkoksy, cyano, (1–3C)alkylamino eller di-[(1–3C)alkyl]amino;
eller

R¹ og R² sammen danner et 3- til 8-leddet nitrogeninnholdende heterosykl-
ringsystem, som eventuelt inneholder ytterligere 1 eller 2 heteroatomer valgt fra
oksygen, nitrogen og svovel, hvori et ringsvovelatom eventuelt er oksidert for å danne
15 S-oksiden(-oksidene), der ringen eventuelt er substituert med 1, 2 eller 3 substituenten
uavhengig valgt fra halogen, hydroksy, (1–3C)alkyl, (2–3C)alkenyl, (2–3C)alkynyl,
(1–3C)alkoksy, okso, hydroksy-(1–3C)alkyl, halogen-(1–3C)alkyl og (1–3C)alkoksy-
(1–3C)alkyl;

R³ er H eller (1–3C)alkyl;

20 R⁴ og R⁵ uavhengig er valgt fra H, halogen, (1–3C)alkyl, (2–3C)alkenyl, (2–
3C)alkynyl, (1–3C)alkoksy og cyano; eller

R⁴ og R⁵ sammen danner en fenyling eller en 5- eller 6-leddet heterosyklring eller a
5- eller 6-leddet heteroarylring, hvori heterosykl- eller heteroarylringen inneholder 1,
2 eller 3 heteroatomer valgt fra oksygen og nitrogen, der fenyling, heterosykl- eller

heteroarylringen eventuelt er substituert med 1, 2 eller 3 substituenten uavhengig valgt fra halogen, (1-3C)alkyl, (2-3C)alkenyl, (2-3C)alkynyl, (1-3C)alkoksy og cyano;

R^6 , R^7 og R^8 uavhengig er valgt fra H, halogen, (1-3C)alkyl, (2-3C)alkenyl, (2-3C)alkynyl, (1-3C)alkoksy og cyano;

5 n er 0, 1, 2, 3 eller 4;

hver R^9 -gruppe er (1-3C)alkyl; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Forbindelse med formel I ifølge krav 1, hvori:

R^1 er H eller (1-4C)alkyl;

10 R^2 er (1-4C)alkyl eventuelt substituert med halogen, hydroksy, (1-3C)alkoksy, cyano, (1-3C)alkylamino eller di-[(1-3C)alkyl]amino; eller

R^1 og R^2 sammen danner et 4- til 7-leddet nitrogeninnholdende heterosyklisk ringsystem, som eventuelt inneholder ytterligere 1 heteroatom valgt fra oksygen, nitrogen og svovel, hvori et ringsvovelatom eventuelt er oksidert for å danne S-

15 oksidet(-oksidene), der ringen eventuelt er substituert med halogen, hydroksy, (1-3C)alkyl, (1-3C)alkoksy eller hydroksy-(1-3C)alkyl; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

3. Forbindelse med formel I ifølge krav 1 eller 2, hvori R^3 er H eller metyl; eller et

20 farmasøytisk akseptabelt salt derav.

4. Forbindelse med formel I ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori R^4 og R^5 uavhengig er valgt fra H, halogen, (1-3C)alkyl, (2-3C)alkenyl, (2-3C)alkynyl, (1-3C)alkoksy og cyano; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

25

5. Forbindelse med formel I ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori R^6 , R^7 og R^8 uavhengig er valgt fra H, halogen, (1-3C)alkyl, (2-3C)alkenyl, (2-3C)alkynyl, (1-3C)alkoksy og cyano; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

30

6. Forbindelse med formel I ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori n er 1 og R^9 er metyl; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

7. Forbindelse med formel I ifølge krav 1, hvori:

R^1 er H eller (1–4C)alkyl;

R^2 er (1–4C)alkyl eventuelt substituert med halogen, hydroksy, (1–3C)alkoksy, cyano, (1–3C)alkylamino eller di-[(1–3C)alkyl]amino; eller

5 R^1 og R^2 sammen danner et 4- til 7-leddet nitrogeninnholdende heterosyklisk ringsystem, som eventuelt inneholder ytterligere 1 heteroatom valgt fra oksygen, nitrogen og svovel, hvori et ringsvovelatom eventuelt er oksidert for å danne S-oksider(-oksider), der ringen eventuelt er substituert med halogen, hydroksy, (1–3C)alkyl, (1–3C)alkoksy eller hydroksy-(1–3C)alkyl;

10 R^3 er H eller metyl;

R^4 og R^5 uavhengig er valgt fra H, halogen, (1–3C)alkyl, (2–3C)alkenyl, (2–3C)alkynyl, (1–3C)alkoksy og cyano;

R^6 , R^7 og R^8 uavhengig er valgt fra H, halogen, (1–3C)alkyl, (2–3C)alkenyl, (2–3C)alkynyl, (1–3C)alkoksy og cyano;

15 n er 0; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

8. Forbindelse med formel I ifølge krav 1 hvori:

R^1 er H, metyl eller etyl;

20 R^2 er (1–4C)alkyl eventuelt substituert med halogen, hydroksy, (1–3C)alkoksy, cyano, (1–3C)alkylamino eller di-[(1–3C)alkyl]amino; eller

R^1 og R^2 sammen danner et nitrogeninnholdende heterosyklisk ringsystem, valgt fra azepanyl, oksazepanyl, azetidiny, pyrrolidiny, morfoliny, tiomorfoliny, piperidiny og piperaziny, der ringen eventuelt er substituert med halogen, hydroksy, (1–3C)alkyl, (1–3C)alkoksy eller hydroksy-(1–3C)alkyl;

25 R^3 er H;

R^4 og R^5 uavhengig er valgt fra H, fluor eller klor;

R^6 , R^7 og R^8 uavhengig er valgt fra H eller halogen;

n er 0; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

30 9. Forbindelse med formel I ifølge krav 1 hvori:

R^1 er H, metyl eller etyl;

R^2 er metyl, etyl, syklopropylmetyl, 2-fluoretyl, 2-hydroksyetyl, 2-metoksyetyl, 3-metoksypropyl eller 2-(dimetylamino)etyl; eller

R^1 og R^2 sammen danner et eventuelt substituert nitrogeninnholdende heterosyklisk ringsystem, valgt fra azepan-1-yl, 1,4-oksazepan-4-yl, azetidin-1-yl, 3-fluorazetidin-1-yl, 3-hydroksyazetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, (2R)-2-(hydroksymetyl)pyrrolidin-1-yl, (2S)-2-(hydroksymetyl)pyrrolidin-1-yl, morfolin-4-yl, tiomorfolin-4-yl, piperidin-1-yl, 4-hydroksypiperidin-1-yl, 4-metoksypiperidin-1-yl, piperazin-1-yl eller 4-metylpiperazin-1-yl;

R^3 er H eller metyl;

R^4 og R^5 uavhengig er valgt fra H, fluor eller klor;

R^6 , R^7 og R^8 uavhengig er valgt fra H, fluor eller klor;

n er 0; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10. Forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5 og 7 til 9, som er 8-((1R)-1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid.

11. Forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5 og 7 til 9, som er 8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N-metyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid.

12. Forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvori forbindelsen er en enkeltenantiomer som er i et enantiomerisk overskudd (% ee) på ≥ 95 .

13. Form B av en forbindelse med formel I som er (-)-8-(1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid ifølge krav 1, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med minst to spesifikke topper ved omtrent $2\text{-}\theta = 20,7^\circ$ og $13,8^\circ$ hvori verdiene kan være pluss eller minus $0,5^\circ 2\text{-}\theta$.

14. Kombinasjon egnet for behandling av cancer omfattende en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge krav 1 og et antiandrogen.

5 15. Kombinasjon egnet for behandling av cancer omfattende en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 10 og 12 som er 8-((1R)-1-(3,5-difluorfenylamino)etyl)-N,N-dimetyl-2-morfolino-4-okso-4H-kromen-6-karboksamid og et taksoid.

10 16. Farmasøytisk sammensetning, som omfatter en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12 i forbindelse med et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller bærestoff.

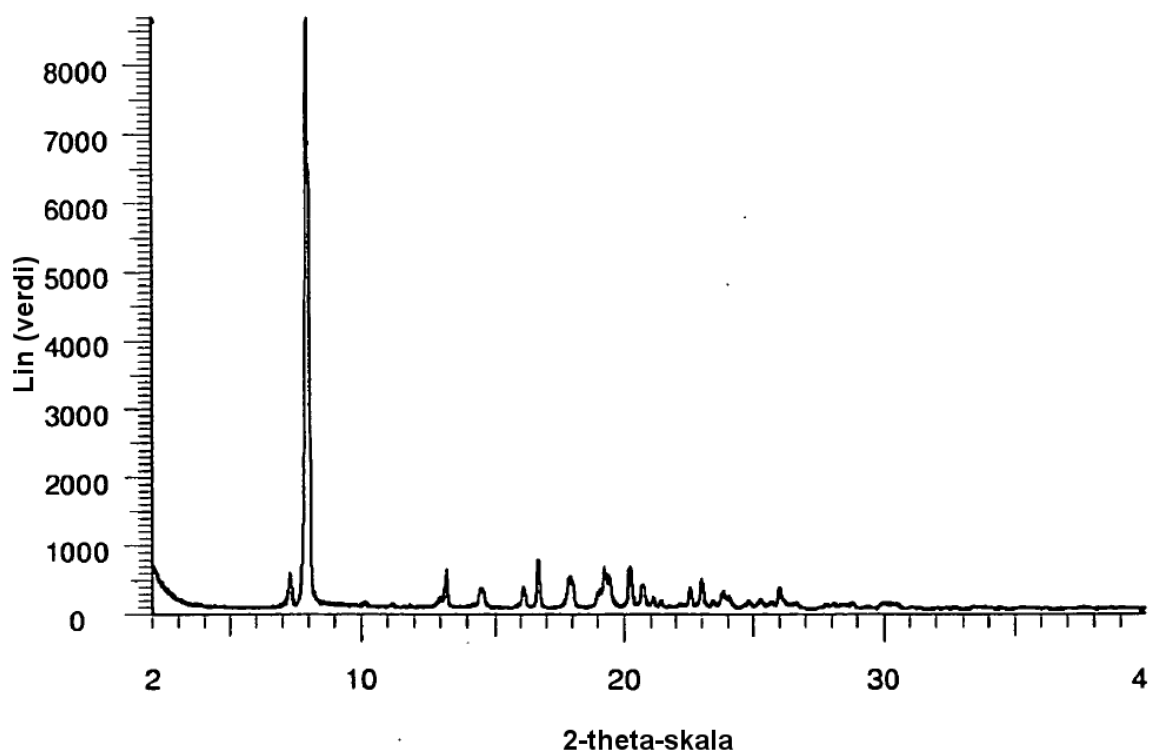
17. Forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12 til anvendelse i terapi.

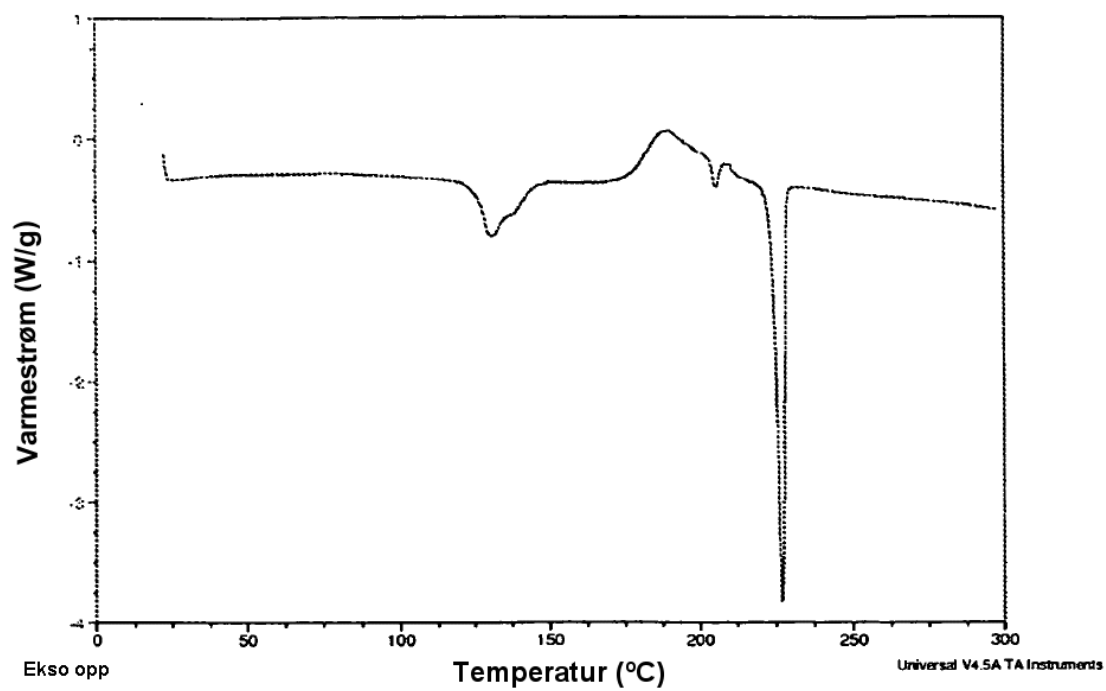
15 18. Kromenonderivat med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, til anvendelse i forebyggingen eller behandlingen av tumorer som er følsomme for hemming av PI 3-kinaseenzymer.

20 19. Kromenonderivat med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, til anvendelse i behandlingen av cancer i bryst, kolorektum, lunge og prostata.

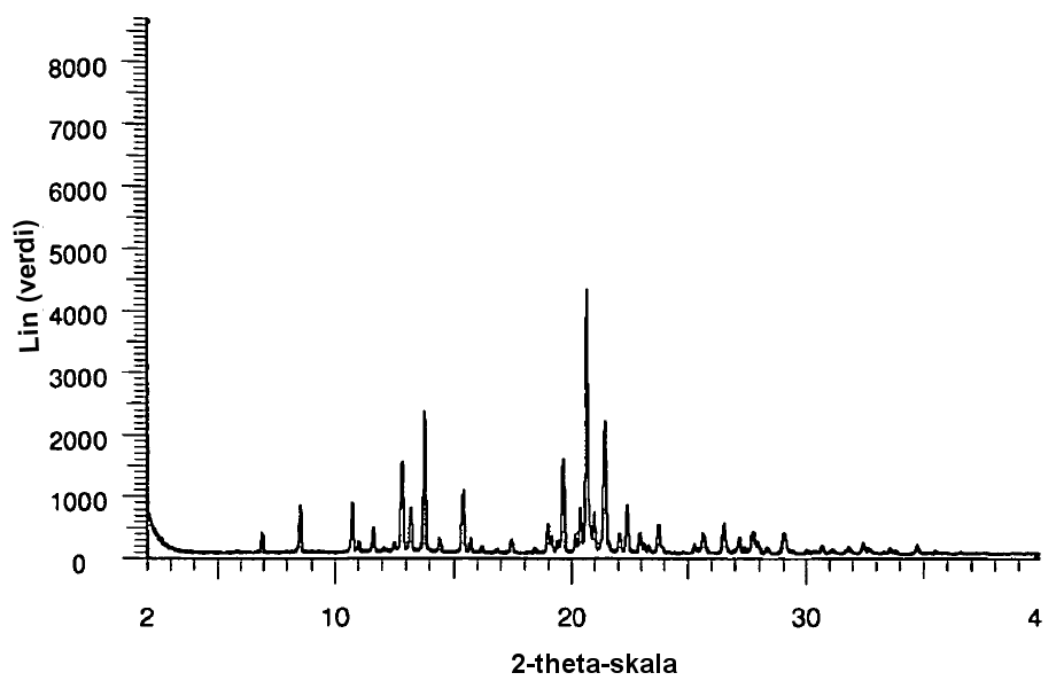
25 20. Kromenonderivat med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, til anvendelse i behandlingen av cancer i gallegang, ben, blære, hode og nakke, nyre, lever, gastrointestinalt vev, øsofagus, ovarium, pankreas, hud, testikler, skjoldbruskkjertel, livmor, livmorhals og vulva, og av leukemier, myelomatose og lymfomer.

Figur A: Røntgenpulverdiffraksjonsmønster av form A i eksempel 3.06b



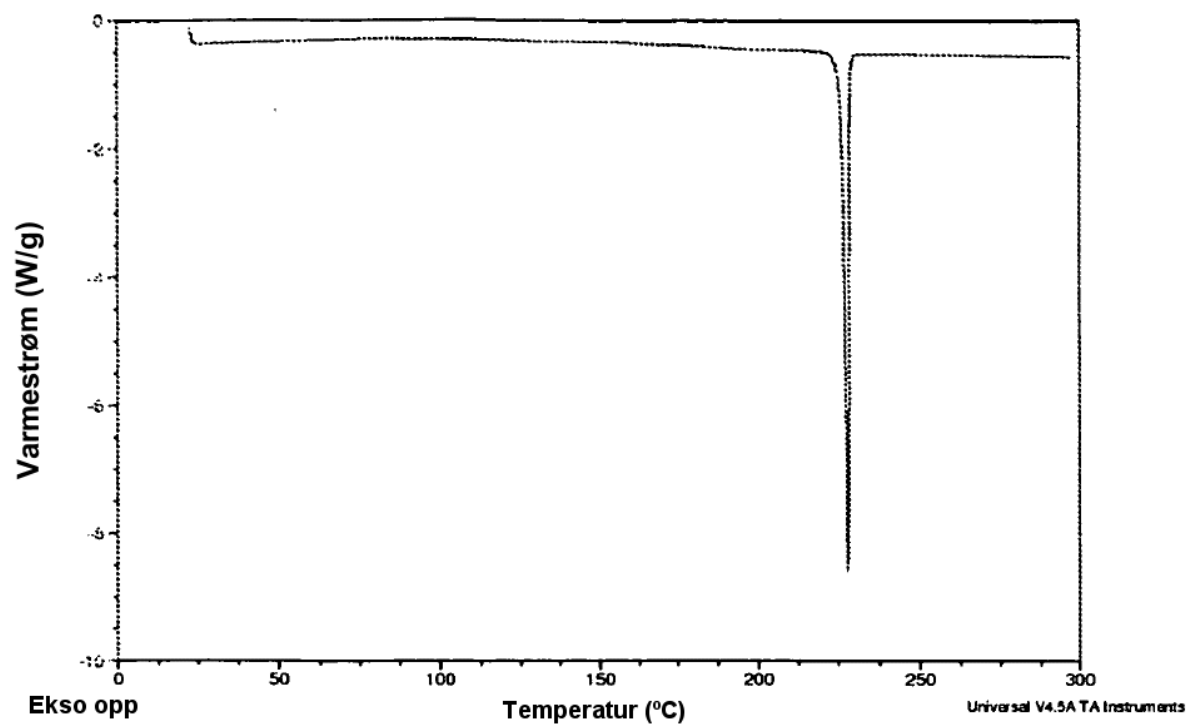
Figur B: DSC-termogram av form A i eksempel 3.06b

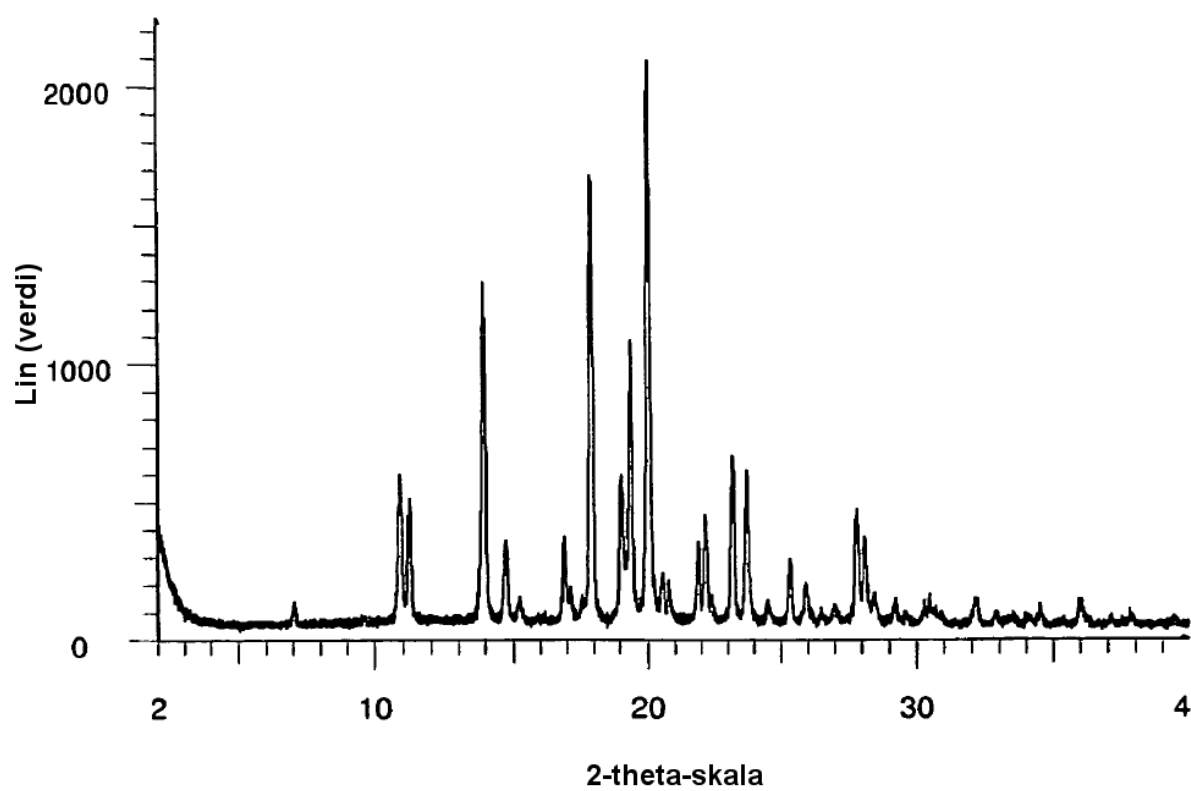
Figur C: Røntgenpulverdiffraksjonsmønster av form B i eksempel 3.06b

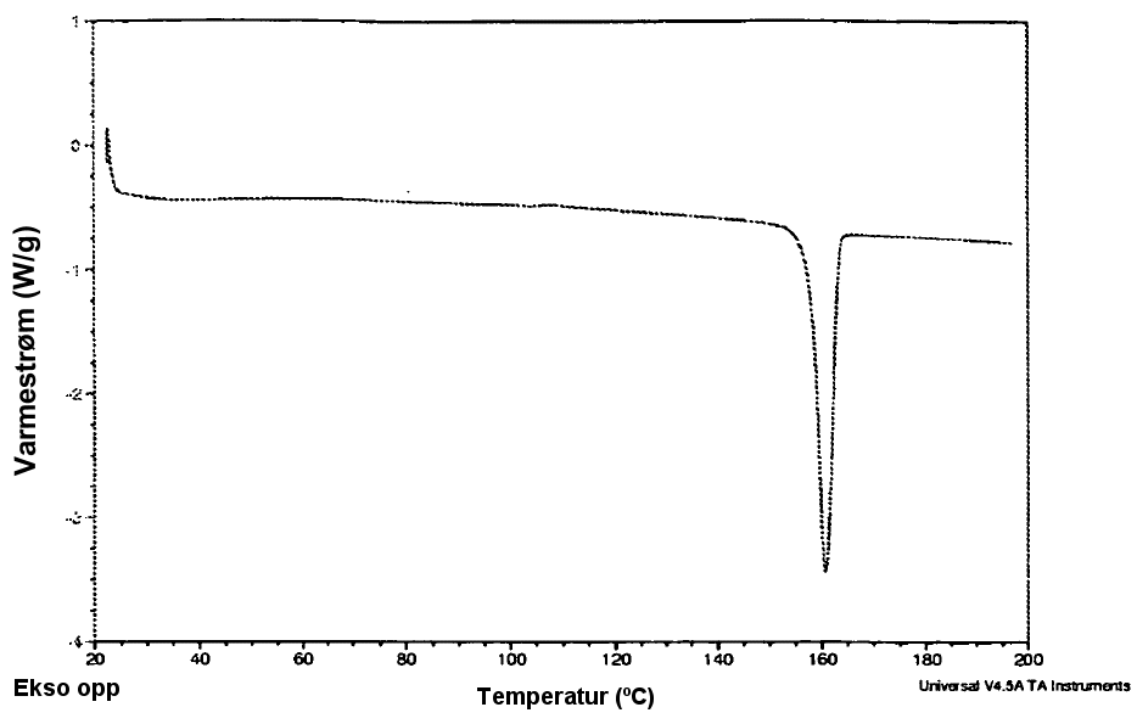


4/9

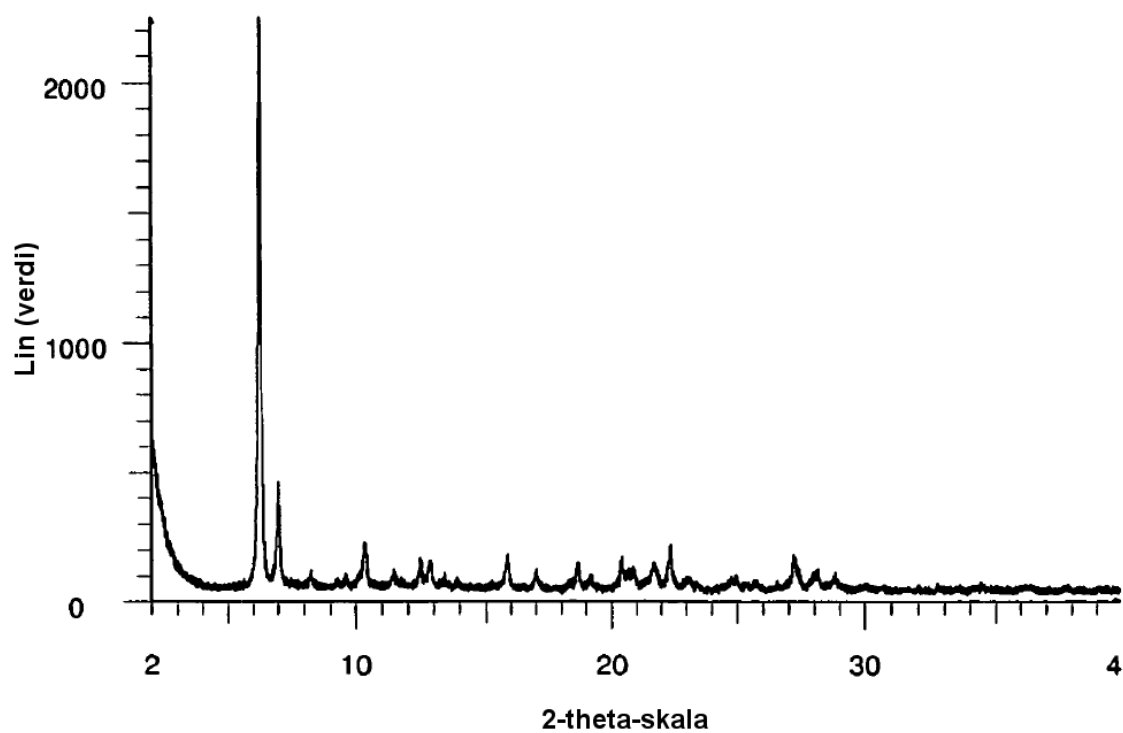
4/9

Figur D: DSC-termogram av form B i eksempel 3.06b

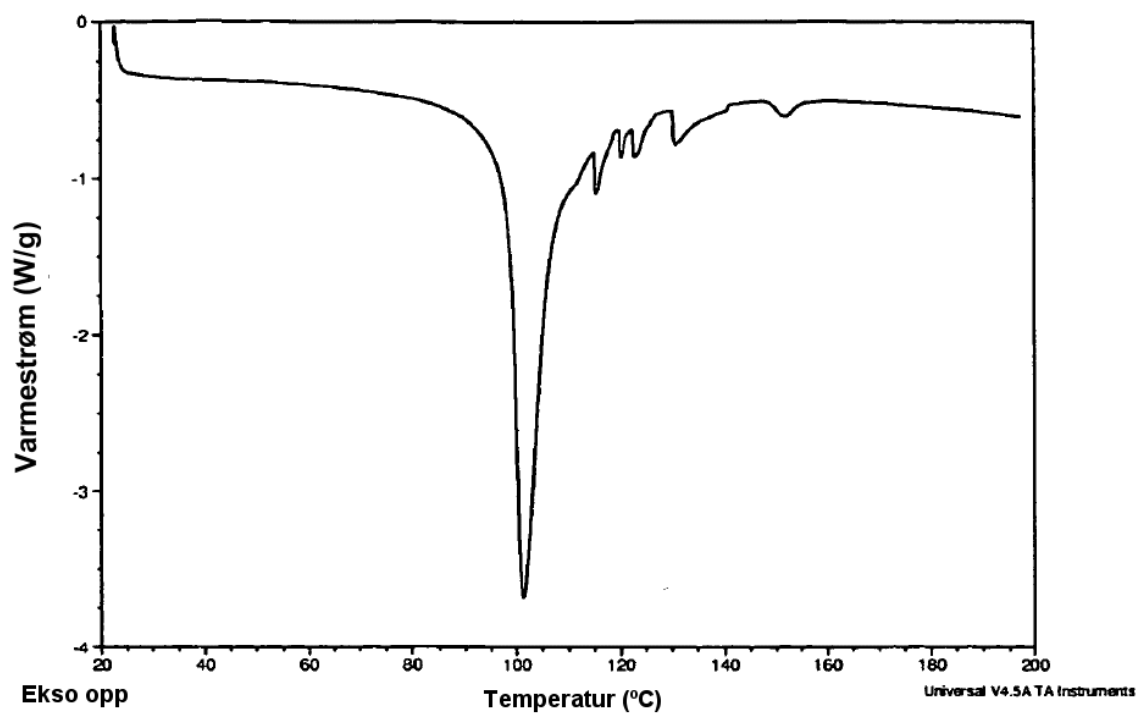
Figur E: Røntgenpulverdiffraksjonsmønster av form A i eksempel 3.13b

Figur F: DSC-termogram av form A i eksempel 3.13b

Figur G: Røntgenpulverdiffraksjonsmønster av form B i eksempel 3.13b



Figur H: DSC-termogram av form B av eksempel 3.13b



Figur I: TGA-termogram av form B av eksempel 3.13b