



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 107474

(13) C2

(51) МПК

C07D 311/22 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/558 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

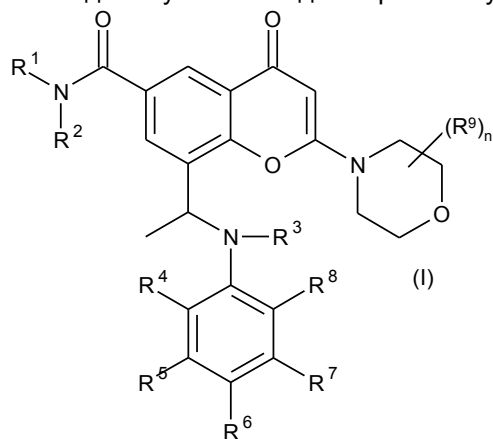
(21) Номер заявки: а 2012 06000  
(22) Дата подання заявки: 25.10.2010  
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 12.01.2015  
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 09306017.6  
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 27.10.2009  
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: ЕР  
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.06.2012, Бюл. № 12  
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 12.01.2015, Бюл. № 1  
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/GB2010/051788, 25.10.2010

(72) Винахідник(и):  
Барлаам Бернар Крістоф (FR),  
Дегорс Себастьян Луї (FR),  
Ламберт-Ван Дер Бремт Крістін Марі Поль (BE/FR),  
Моржентен Ремі Роберт (FR),  
Пле Патрік (FR)  
(73) Власник(и):  
АСТРАЗЕНЕКА АБ,  
S-151 85 Södertälje, Sweden (SE)  
(74) Представник:  
Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30  
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:  
WO 2004016607 (A1), 26.02.2004  
US 2006276470 (A1), 07.12.2006  
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, pages 569-585

## (54) ПОХІДНІ ХРОМЕНОНУ З АНТИПУХЛИННОЮ АКТИВНІСТЮ

## (57) Реферат:

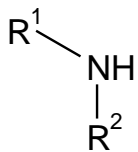
Винахід стосується похідних хроменону формули I



(I)

UA 107474 C2

або їх фармацевтично прийнятних солей, де кожний із  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $n$  та  $R^9$  має будь-яке із значень, визначених вище в описі; способів їх одержання, фармацевтичних композицій, що їх містять, і їх застосування при виготовленні лікарського засобу для лікування клітинних проліферативних порушень.



VI

Винахід стосується деяких нових похідних хроменону, або їх фармацевтично-прийнятних солей, які мають протиопухлинну активність та, відповідно, є корисними в способах лікування людини або тварин. Винахід також стосується способів одержання вищезгаданих похідних хроменону, фармацевтичних композицій, що їх містять і їх застосування в терапевтичних

способах, наприклад, при виготовленні лікарських засобів для застосування для профілактики або лікування злоякісних новоутворень у теплокровної тварини, такої як людина, включаючи застосування для профілактики або лікування раку.

Даний винахід також відноситься до похідного хроменону, які є селективними інгібіторами фосфоінозитид (PI) 3-кінази  $\beta$ , і  $\epsilon$ , наприклад, корисними для протипухлинної терапії. Більше того, даний винахід також відноситься до застосування похідних хроменону відповідно до винаходу, які є селективними інгібіторами фосфоінозитид (PI) 3-кінази  $\beta$ , в протипухлинній терапії. Інгібітори PI 3-кінази  $\beta$  можуть бути ефективними для лікування пухлин, які позбавлені гена PTEN (гомолог фосфатази і тензину, вилучений на хромосомі 10) і це відноситься до додаткової відмітної ознаки винаходу.

В галузі раку в останні роки було виявлено, що клітина може стати раковою в силу перетворення частини її ДНК в онкоген, якій являє собою ген, який, при активації, приводить до формування злоякісних пухлинних клітин (Bradshaw, Mutagenesis, 1986, 1, 91). Декілька таких онкогенів викликають вироблення пептидів, які є рецепторами для факторів росту. Активація комплексу фактор росту - рецептор згодом приводить до посилення проліферації клітин. Відомо, наприклад, що деякі онкогени кодують тирозинкіназні ферменти, а певні рецептори фактора росту також є тирозинкіназними ферментами (Yarden і ін., Ann. Rev. Biochem., 1988, 57, 443; Larsen і ін., Ann. Reports in Med. Chem., 1989, Chpt. 13). Перша група ідентифікованих тирозинкіназ походить із таких вірусних онкогенів, наприклад, pp60<sup>v-Src</sup> тирозинкіназа (в інших випадках відома як v-Src), і відповідні тирозинкінази в нормальних клітинах, наприклад, pp60<sup>c-Src</sup> тирозинкіназа (в інших випадках відома як c-Src).

Рецепторні тирозинкінази важливі в передачі біохімічних сигналів, які ініціюють клітинну реплікацію. Вони є великими ферментами, які охоплюють клітинну мембрану і мають позаклітинний домен зв'язування для факторів росту, таких як епідермальний фактор росту (EGF) і внутрішньоклітинну частину, яка функціонує як кіназа для фосфорилювання амінокислоти тирозину в білках та, відповідно, впливають на проліферацію клітин. Відомі різні класи рецепторних тирозинкіназ (Wilks, Advances in Cancer Research, 1993, 60, 43-73) - на основі родин факторів росту, які зв'язуються з різними рецепторними тирозинкіназами. Класифікація включає рецепторні тирозинкінази класу I, що включають EGF родину рецепторних тирозинкіназ, таких як EGF, TGF $\alpha$ , Neu і erbB рецептори.

Також відомо, що певні тирозинкінази належать до класу нерецепторних тирозинкіназ, які розташовані всередині клітин і залучені в передачу біохімічних сигналів, таких як ті, які впливають на рухливість, розповсюдження і інвазивність пухлинної клітини та, згодом, метастатичний ріст пухлини. Відомі різні класи нерецепторних тирозинкіназ, включаючи Src родину кіназ, таких як Src, Lyn, Fyn і Yes тирозинкінази.

Більше того, також відомо, що певні кінази належать до класу серин/треонінових кіназ, які розташовані всередині клітин і нижче активації тирозинкінази і залучені в передачу біохімічних сигналів, таких як ті, які впливають на ріст пухлинних клітин. Такі серин/треонін сигнальні шляхи включають Raf-MEK-ERK каскад і розташовані нижче PI 3-кінази, такі як PDK-1, AKT і mTOR (Blume-Jensen and Hunter, Nature, 2001, 411, 355).

Також відомо, що певні інші кінази належать до класу ліпідних кіназ, які розташовані всередині клітин і також залучені в передачу біохімічних сигналів, таких як ті, які впливають на ріст і інвазійну здатність пухлинних клітин. Відомі різні класи ліпідних кіназ, включаючи вищезгадану родину PI 3-кіназ, яка альтернативно відома як родину фосфатидилінозитол-3-кіназ.

В даний час добре розуміють, що дерегуляція онкогенів і генів-супресорів пухлин сприяє формуванню злоякісних пухлин, наприклад, шляхом збільшеної проліферації клітин або підвищеної життєздатності клітин. Також в даний час відомо, що сигнальні шляхи, опосередковані родиною PI 3-кіназ відіграють центральну роль у багатьох клітинних процесах, включаючи проліферацію і життєздатність, і дерегуляція цих шляхів є причинним фактором утворення широкого спектра раку і інших захворювань у людини (Katso і ін., Annual Rev. Cell Dev. Biol., 2001, 17: 615-617 і Foster і ін., J. Cell Science, 2003, 116: 3037-3040).

PI 3-кіназна родина ліпідних кіназ є групою ферментів, які фосфорилюють 3-положення кільця інозиту фосфатидилінозиту (PI). Відомі три головні групи ферментів PI 3-кіназ, які класифіковані відповідно до їх фізіологічної субстратної специфічності (Vanhaesebroeck і ін., Trends in Biol. Sci., 1997, 22, 267). PI 3-кіназні ферменти класу III фосфорилюють винятково PI.

На відміну від них, PI 3-кіназні ферменти класу II фосфорилують і PI, і PI 4-фосфат [скорочений нижче як PI(4)P]. PI 3-кіназні ферменти класу I фосфорилують PI, PI(4)P і PI 4,5-біфосфат [скорочений нижче як PI(4,5)P<sub>2</sub>], незважаючи на те, що тільки PI(4,5)P<sub>2</sub>, як вважають, є фізіологічним клітинним субстратом. Фосфорилування PI(4,5)P<sub>2</sub> продукує ліпідний вторинний месенджер PI 3,4,5-трифосфат [скорочений нижче як PI(3,4,5)P<sub>3</sub>]. Більш віддалено пов'язаними членами цієї надродини є кінази класу IV, такі як mTOR і ДНК-залежна кіназа, які фосфорилують залишки серину/ треоніну в межах білкових субстратів. Найбільш вивченими і зрозумілими із цих ліпідних кіназ є PI 3-кіназні ферменти класу I.

PI 3-кіназа класу I є гетеродимером, що складається із p110 каталітичної субодиниці і регуляторної субодиниці, причому родину далі розділено на клас Ia і клас Ib ферментів на основі регуляторних партнерів і механізму регулювання. Ферменти класу Ia, включає PI 3-кіназу β, і складається із трьох окремих каталітичних субодиниць (p110α, p110β і p110δ), які димеризуються з п'ятьма окремими регуляторними субодиницями (p85α, p55α, p50α, p85β і p55γ), всі каталітичні субодиниці, здатні взаємодіяти з всіма регуляторними субодиницями з утворенням різноманітних гетеродимерів. PI 3-кіназні ферменти класу Ia, як правило, активуються у відповідь на стимуляцію рецепторних тирозинкіназ фактором росту, через взаємодію доменів регуляторної субодиниці SH2 з специфічними фосфо-тирозиновими залишками активованих рецепторних або адаптерних білків, таких як IRS-1. І p110α, і p110β постійно експресуються у всіх типах клітин, тоді як експресія p110δ більш обмежена популяціями лейкоцитів і деякими епітеліальними клітинами. Навпаки, окремий клас Ib ферментів складається із p110γ каталітичної субодиниці, яка взаємодіє з p101 регуляторною субодиницею. Крім того, ферменти класу Ib активуються у відповідь на системи сполученого з G-білком рецептора (GPCR), також як і механізмами, описаними вище.

В даний час є істотні докази, що вказують на те, що PI 3-кіназні ферменти класу Ia, який включає PI 3-кіназу β, сприяють утворенню широкого спектра ракових пухлин у людини, або прямо, або опосередковано (Vivanco і Sawyers, *Nature Reviews Cancer*, 2002, 2, 489-501). Наприклад, субодиниця p110α ампліфікується в деяких пухлинах, таких як пухлини яєчника (Shayesteh і ін., *Nature Genetics*, 1999, 21: 99-102) і шийки матки (Ma і ін., *Oncogene*, 2000, 19: 2739-2744). Активуючі мутації в рамках каталітичного сайту p110α були пов'язані з різними іншими пухлинами, такими як пухлини колоректальної ділянки та молочної залози і легенів (Samuels і ін., *Science*, 2004, 304, 554). Пов'язані з пухлиною мутації в p85α також були ідентифіковані при раку, такому як рак яєчника і рак ободової кишки (Philp і ін., *Cancer Research*, 2001, 61, 7426-7429). На додаток до прямих впливів, вважають, що активація PI 3-кіназ класу Ia приймає участь в пухлиноутворюючих подіях, які відбуваються вище в сигнальних шляхах, наприклад, за допомогою ліганд-залежної або ліганд-незалежної активації рецепторних тирозинкіназ, GPCR систем або інтегринів (Vara і ін., *Cancer Treatment Reviews*, 2004, 30, 193-204). Приклади таких розташованих вище сигнальних подій включають надекспресію рецепторної тирозинкінази Erb2 в множині пухлин, що приводить до активації PI 3-кіназа-опосередкованих шляхів (Harari і ін., *Oncogene*, 2000, 19, 6102-6114) і надекспресії онкогена Ras (Kauffmann-Zeh і ін., *Nature*, 1997, 385, 544-548). Крім того, PI 3-кінази класу Ia можуть сприяти опосередкованому утворенню пухлин, в результаті різних подій, розташованих нижче за сигнальним шляхом. Наприклад, ослаблення дії пухлина-супресорної фосфатази PTEN, яка каталізує преобертання PI(3,4,5)P<sub>3</sub> назад в PI(4,5)P<sub>2</sub>, пов'язане з дуже широким діапазоном пухлин через дерегуляцію PI 3-кіназа-опосередкованого вироблення PI(3,4,5)P<sub>3</sub> (Simpson і Parsons, *Exp. Cell Res.*, 2001, 264, 29-41). Крім того, посилення дій інших PI 3-кіназа-опосередкованих сигнальних подій, як вважають, сприяє множині ракових пухлин, наприклад, шляхом активації Akt (Nicholson and Anderson, *Cellular Signalling*, 2002, 14, 381-395).

На додаток до ролі в опосередкуванні сигналізації проліферації і життєздатності в пухлинних клітинах, є також достовірні дані, що PI 3-кіназні ферменти класу Ia також будуть сприяти утворенню пухлин через їх функціонування в пухлина-асоційованих стромальних клітинах. Наприклад, PI 3-кіназна сигналізація, як відомо, відіграє важливу роль в опосередкуванні ангіогенних випадків в ендотеліальних клітинах у відповідь на проангіогенні фактори, такі як VEGF (Abid і ін., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004, 24, 294-300). Так як PI 3-кіназні ферменти класу I також залучені в рухливість і міграцію (Sawyer, *Expert Opinion Investig. Drugs*, 2004, 13, 1-19), інгібітори PI 3-кінази повинні забезпечити терапевтичну користь шляхом інгібування інвазії пухлинних клітин і метастазування.

Крім того, клас I PI 3-кіназних ферментів відіграє важливу роль в регуляції імункомпетентних клітин з PI 3-кіназною активністю, які сприяють пропухлиногенним діям запальних клітин (Coussens і Werb, *Nature*, 2002, 420, 860-867).

Ці дані наводять на думку, що фармакологічні інгібітори PI 3-кіназних ферментів класу I повинні мати терапевтичну цінність для лікування різних форм захворювання раку, що включає солідні пухлини, такі як карциноми і саркоми, і лейкомії і лімфолейкози. Зокрема, інгібітори PI 3-кіназних ферментів класу I повинні мати терапевтичну цінність для лікування, наприклад, раку

молочної залози, ободової і прямої кишки, легені (включаючи дрібноклітинний рак легені, не-дрібноклітинний рак легені і бронхоальвеолярний рак) і передміхурової залози, і раку жовчної протоки, костей, сечового міхура, голови і шиї, нирки, печінки, шлунково-кишкової тканини, стравоходу, яєчника, підшлункової залози, шкіри, яєчок, щитовидної залози, матки, шийки матки і вульви, і лейкомії (включаючи ГЛЛ і ХМЛ), множинної мієломи і лімфоми.

Як правило, дослідники досліджували фізіологічну і патологічну ролі родини PI 3-кіназних ферментів, використовуючи вищезгадані інгібітори PI 3-кінази LY294002 і вортманін. Незважаючи на те, що застосування таких сполук може пропонувати роль PI 3-кінази в клітинному випадку, вони не є достатньо селективними в рамках родини PI 3-кіназ для можливості розділення індивідуальних ролей членів даної родини. У зв'язку з цим, більш дієві і селективні фармацевтичні інгібітори PI 3-кінази були би корисними для можливості більш повного розуміння функціонування PI 3-кінази і для забезпечення корисних терапевтичних засобів.

На додаток до утворенню пухлин, є докази, що PI 3-кіназні ферменти класу I відіграють роль в інших захворюваннях (Wymann і ін., Trends in Pharmacological Science, 2003, 24, 366-376). Ферменти обох класів, PI 3-кіназні ферменти класу Ia і фермент окремого класу Ib, відіграють важливу роль в клітинах імунної системи (Koyasu, Nature Immunology, 2003, 4, 313-319) і таким чином вони становлять собою терапевтичні цілі у випадку запальних і алергічних показань. Інгібування PI 3-кінази, як описано раніше, також корисне для лікування серцево-судинного захворювання за допомогою протизапальної дії або безпосередньо шляхом впливу на кардіоміоцити (Prasad і ін., Trends in Cardiovascular Medicine, 2003, 13, 206-212). Інгібування PI 3-кінази також корисно для лікування тромбозу. WO2004016607 забезпечує спосіб руйнування агрегації тромбоцитів і їх злипання, що відбувається при накладанні сильних сил зсуву, і спосіб інгібування активації тромбоцитів, індукованої силами зсуву, де обидва способи включають введення селективного інгібітору PI 3-кінази  $\beta$ . WO2004016607 також забезпечує антитромботичний спосіб, що включає введення ефективної кількості селективного інгібітору PI 3-кінази  $\beta$ . Відповідно до способу, специфічне інгібування тромбозу, без впливу на нормальний гемостаз, може бути досягнуто шляхом націлювання на PI 3-кіназу  $\beta$ , яка є важливою для індукованої зсувом активації тромбоцитів. З цієї причини зазначений антитромботичний спосіб не викликає побічних явищ, що викликаються порушенням нормального гемостазу, таких як збільшення часу кровотечі.

Таким чином, інгібітори PI 3-кіназних ферментів класу I, в тому числі інгібітори PI 3-кінази  $\beta$ , як очікують, будуть мати значення в профілактиці і лікуванні широкого спектра і інших захворювань, на додаток до раку.

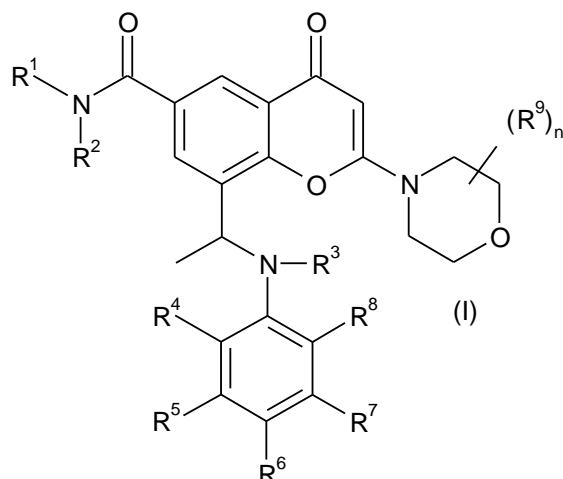
Несподівано було встановлено, що сполуки, тобто похідні хроменону, відповідно до винаходу мають сильну протипухлинну активність, являючись корисними для інгібування неконтрольованої клітинної проліферації, яка є результатом злоякісного захворювання. Без бажання припустити, що сполуки, розкриті в даному винаході, мають фармакологічну активність тільки в силу дії на окремий біологічний процес, вважають, що сполуки забезпечують протипухлинну дію шляхом інгібування PI 3-кіназних ферментів класу I, зокрема шляхом інгібування із PI 3-кіназних ферментів класу Ia і/або PI 3-кіназного ферменту класу Ib, більш переважно шляхом інгібування PI 3-кіназних ферментів класу Ia, яка включає інгібування PI 3-кінази  $\beta$ .

Сполуки даного винаходу також корисні для інгібування неконтрольованої клітинної проліферації, яка є результатом різних незлоякісних захворювань, таких як запальні захворювання (наприклад, ревматоїдний артрит і запальні захворювання кишечника), фіброзні захворювання (наприклад, цироз печінки і фіброз легень), гломерулонефрит, різні склерози, псоріаз, доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ), реакція гіперчутливості шкіри, захворювання кровоносних судин (наприклад, атеросклероз і рестеноз), алергічна астма, цукровий інсулінозалежний діабет, діабетичні ретинопатія і діабетична нефропатія.

Як правило, сполуки даного винаходу мають сильну інгібувальну активність по відношенню до класу I PI 3-кіназних ферментів, зокрема, по відношенню до класу Ia 3-кіназних ферментів, в тому числі по відношенню до PI 3-кінази  $\beta$ , й у той же час мають менш сильну інгібувальну активність по відношенню до тирозинкіназних ферментів, таких як рецепторні тирозинкінази, наприклад, EGF рецепторна тирозинкіназа і/або VEGF рецепторна тирозинкіназа, або по відношенню до нерецепторних тирозинкіназ, таких як Src. Крім того, деякі сполуки даного

винаходу, мають по суті кращу дієвість по відношенню до класу I PI 3-кіназних ферментів, зокрема по відношенню до класу Ia 3-кіназних ферментів, в тому числі по відношенню до PI 3-кінази  $\beta$ , ніж по відношенню до EGF рецепторної тирозинкінази або VEGF рецепторної тирозинкінази або Src нерецепторної тирозинкінази. Такі сполуки мають достатню дієвість по відношенню до класу I PI 3-кіназних ферментів, так що вони можуть застосовуватися у кількості, достатній для інгібування класу I PI 3-кіназних ферментів, зокрема для інгібування PI 3-кіназних ферментів класу Ia, в тому числі PI 3-кінази  $\beta$ , при демонстрації невеликої активності по відношенню до EGF рецепторної тирозинкінази або VEGF рецепторної тирозинкінази або Src нерецепторної тирозинкінази.

Відповідно до одного аспекту винаходу забезпечується похідна хроменону формули I



у якій:

$R^1$  означає H або (1-4C)алкіл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із галогену, гідрокси або (1-3C)алкокси;

$R^2$  означає (1-4C)алкіл або (1-4C)алкокси, кожний із яких може бути необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із галогену, гідрокси, (2-3C)алкенілу, (2-3C)алкінілу, (1-3C)алкокси, ціано, (1-3C)алкіламіно або ді-[(1-3C)алкіл]аміно; або

$R^1$  та  $R^2$  разом утворюють 3-8 членну азотовмісну гетероциклічну кільцеву систему, яка необов'язково містить 1 або 2 додаткових гетероатомів, вибраних із кисню, азоту та сірки, де атом сірки в кільці необов'язково окиснений з утворенням S-оксиду(-ів), вищевказане кільце необов'язково заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із галогену, гідрокси, (1-3C)алкілу, (2-3C)алкенілу, (2-3C)алкінілу, (1-3C)алкокси, оксо, гідроксі-(1-3C)алкілу, галогено-(1-3C)алкілу і (1-3C)алкокси-(1-3C)алкілу;

$R^3$  означає H або (1-3C)алкіл;

$R^4$  та  $R^5$  незалежно вибирають із H, галогену, (1-3C)алкілу, (2-3C)алкенілу, (2-3C)алкінілу, (1-3C)алкокси і ціано; або

$R^4$  та  $R^5$  разом утворюють фенільне кільце або 5 або 6 членне гетероциклічне кільце або 5 або 6 членне гетероарильне кільце, де гетероциклічне або гетероарильне кільце містить 1, 2 або 3 гетероатома, вибраних із кисню і азоту, вищевказане фенільне, гетероциклічне або гетероарильне кільце необов'язково заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із галогену, (1-3C)алкілу, (2-3C)алкенілу, (2-3C)алкінілу, (1-3C)алкокси і ціано;

$R^6$ ,  $R^7$  та  $R^8$  незалежно вибирають із H, галогену, (1-3C)алкілу, (2-3C)алкенілу, (2-3C)алкінілу, (1-3C)алкокси і ціано;

n приймає значення 0, 1, 2, 3 або 4;

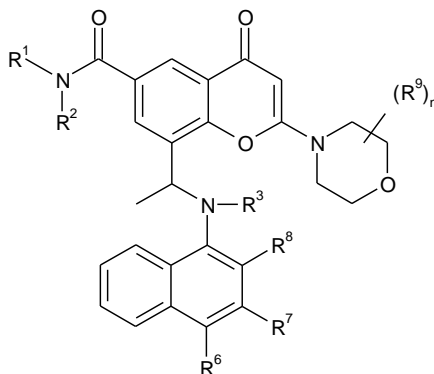
кожна  $R^9$  група означає (1-3C)алкіл; або її фармацевтично-прийнятна сіль.

В даному описі родовий термін "(1-8C)алкіл" включає алкільні групи і з нерозгалуженим ланцюгом і з розгалуженим ланцюгом, такі як пропіл, ізопропіл і трет-бутил, а також (3-8C)циклоалкільні групи, такі як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і циклогептил, і також (3-6C)циклоалкіл-(1-2C)алкільні групи, такі як циклопропілметил, 2-циклопропілетил, циклобутилметил, 2-циклобутилметил, циклопентилметил, 2-циклопентилетил, циклогексилметил і 2-циклогексилетил. Тим не менше, посилання на окремі алкільні групи, такі як "пропіл" є характерними тільки для варіанту з нерозгалуженим ланцюгом, посилання на окремі алкільні групи з розгалуженим ланцюгом, такі як "ізопропіл" є характерними тільки для

варіанту з розгалуженим ланцюгом, і посилання на окремі циклоалкільні групи, такі як "циклопентил", є характерними тільки для такого 5-членного кільця. Аналогічні правила застосовують до інших родових термінів, наприклад, (1-6C)алкокси включає (3-6C)циклоалкілокси групи і циклоалкіл-алкокси групи, що містять 4-6 атомів вуглецю, наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, циклопропілокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси, циклопропілметокси, 2-циклопропілетокси, циклобутилметокси, 2-циклобутилметокси і циклопентилметокси; (1-6C)алкіламіно включає (3-6C)циклоалкіламіногрупи і N-(циклоалкілалкіл)аміногрупи, що містять 4-6 атомів вуглецю, наприклад, метиламіно, етиламіно, пропіламіно, циклопропіламіно, циклобутиламіно, циклогексиламіно, циклопропілметиламіно, 2-циклопропілетиламіно, циклобутилметиламіно, 2-циклобутилетиламіно і циклопентилметиламіно; і ді-[(1-6C)алкіл]аміно включає ди-[(3-6C)циклоалкіл]аміногрупи і ди-[циклоалкілалкіл]аміногрупи, у яких циклоалкілалкільний фрагмент містить 4-6 атомів вуглецю, наприклад, диметиламіно, діетиламіно, дипропіламіно, N-циклопропіл-N-метиламіно, N-циклобутил-N-метиламіно, N-цилогексил-N-етиламіно, N-циклопропілметил-N-метиламіно, N-(2-циклопропілетил)-N-метиламіно і N-циклопентилметил-N-метиламіно.

Спеціаліст в даній галузі техніки зрозуміє, що терміни "(1-6C)алкіл", "(1-4C)алкіл", "(1-3C)алкіл" і "(1-2C)алкіл", які використовують в даному документі, відносяться до будь-якої із алкільних груп, визначених вище, які мають 1-6, 1-4, 1-3 і 1-2 атомів вуглецю відповідно. Ті самі правила застосовують до інших термінів, використовуваним в даному документі, таким як, наприклад, "(1-6C)алкокси", "(1-4C)алкокси", "(1-3C)алкокси" і "(1-2C)алкокси".

Для запобігання неоднозначності тлумачення, коли, як визначено вище,  $R^4$  та  $R^5$  групи разом утворюють фенільне кільце або 5 або 6 членне гетероциклічне кільце, або 5 або 6 членне гетероарильне кільце, зазначене кільце включає атоми вуглецю ядра фенільної групи, до яких приєднані групи  $R^4$  та  $R^5$ . Наприклад, коли  $R^4$  та  $R^5$  групи разом утворюють фенільне кільце, то кільцева система, безпосередньо приєднана до групи  $N(R^3)$ , буде нафтильним кільцем:



Подібним чином, коли, як визначено вище, групи  $R^4$  та  $R^5$  разом утворюють піридинільне кільце, то кільцева система, безпосередньо приєднана до групи  $N(R^3)$ , буде хінолінільним або ізохінолінільним кільцем.

Слід розуміти, що, оскільки деякі сполуки формули I, визначені вище, можуть існувати в оптично активних або рацемічних формах в силу наявності одного або декількох асиметричних атомів вуглецю, винахід включає в своєму визначенні будь-яку таку оптично активну або рацемічну форму, яка має інгібувальну активність на фосфоінозитид (PI) 3-кіназу. Синтез оптично активних форм можна провести за стандартними методиками органічної хімії, добре відомими в даній галузі техніки, наприклад, шляхом синтезу із оптично активних вихідних речовин або шляхом розділення рацемічної форми. Подібним чином, вищезгадана активність може бути оцінена з використанням стандартних лабораторних методів.

Окремий енантіомер сполук, описаних в даному документі, може бути більш активним, ніж інші енантіомери сполуки. Наприклад, (+) енантіомер сполуки, зазначеної в заголовку прикладу 3.06 (тобто сполука прикладу 3.06a, де (+) означає оптичне обертання, виміряне з використанням умов, описаних в прикладі 3.06a) є енантіомером, що має найслабкішу активність. З метою запобігання неоднозначності тлумачення, обговорюваним хіральним центром є атом вуглецю, до якого приєднані метильна і -N(R<sup>3</sup>)феніл(R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>) групи.

Відповідно, у додатковому аспекті винаходу, забезпечується похідна хроменону формули I, або її фармацевтично-прийнятна сіль, де хіральний центр, до якого приєднані метильна і -

$N(R^3)\text{феніл}(R^4)(R^5)(R^6)(R^7)(R^8)$  групи, знаходиться в (R)-стереохімічній конфігурації. У додатковому аспекті винаходу, забезпечується похідна хроменону формули I, або її фармацевтично-прийнятна сіль, де хіральний центр, до якого приєднані метильна і  $-N(R^3)\text{феніл}(R^4)(R^5)(R^6)(R^7)(R^8)$  групи, знаходиться в (S)-стереохімічній конфігурації.

Відповідно до додаткового аспекту винаходу забезпечується похідна хроменону формули I, або її фармацевтично-прийнятна сіль, яка є окремим енантіомером, що знаходиться в енантіомерному надлишку (%ee)  $\geq 95$ ,  $\geq 98$  % або  $\geq 99$  %. В одному варіанті здійснення цього аспекту винаходу, хіральний центр, до якого приєднані метильна і  $-N(R^3)\text{феніл}(R^4)(R^5)(R^6)(R^7)(R^8)$  групи, знаходиться в (R)-стереохімічній конфігурації. У додатковому варіанті здійснення цього аспекту винаходу, хіральний центр, до якого приєднані метильна і  $-N(R^3)\text{феніл}(R^4)(R^5)(R^6)(R^7)(R^8)$  групи, знаходиться в (S)-стереохімічній конфігурації.

Відповідно до додаткового аспекту винаходу забезпечується фармацевтична композиція, яка включає похідну хроменону формули I, яка є окремим енантіомером, що знаходиться в енантіомерному надлишку (%ee)  $\geq 95$ ,  $\geq 98$  % або  $\geq 99$  %, або її фармацевтично-прийнятну сіль, у сполученні з фармацевтично-прийнятним розріджувачем або носієм. Зручно, якщо окремий енантіомер є присутнім в енантіомерному надлишку (%ee)  $\geq 99$  %. В одному варіанті здійснення цього аспекту винаходу, хіральний центр, до якого приєднані метильна і  $-N(R^3)\text{феніл}(R^4)(R^5)(R^6)(R^7)(R^8)$  групи, знаходиться в (R)-стереохімічній конфігурації. У додатковому варіанті здійснення цього аспекту винаходу, хіральний центр, до якого приєднані метильна і  $-N(R^3)\text{феніл}(R^4)(R^5)(R^6)(R^7)(R^8)$  групи, знаходиться в (S)-стереохімічній конфігурації.

Деякі сполуки формули (I) можуть демонструвати поліморфізм. Слід розуміти, що даний винахід охоплює будь-яку із поліморфних форм, або їх суміші, де Форма має властивості, корисні в інгібуванні активності фосфоінозитид (PI) 3-кінази, причому в даній галузі техніки добре відомо, яким чином визначити ефективність поліморфної форми щодо інгібування активності фосфоінозитид (PI) 3-кінази за допомогою стандартних досліджень, описаних нижче.

Загальновідомо, що кристалічні речовини можна аналізувати з використанням звичайних методик, таких як аналіз порошкової рентгенівської дифракції (нижче XRPD), диференціальна сканувальна калориметрія (нижче ДСК), термічний гравіметричний аналіз (нижче ТГА), ІЧ-спектроскопія дифузійного відбиття з Фур'є-перетворенням (DRIFT), спектроскопія в ближній інфрачервоній ділянці (БІЧ), спектроскопія ядерного магнітного резонансу в розчині й/або твердому стані. Вміст води в таких кристалічних речовинах можна визначити за допомогою аналізу за методом Карла Фішера.

Як приклад, поліморфізм демонструє сполука прикладу 3.06b, і були ідентифіковані дві її кристалічні форми.

Таким чином, додатковим аспектом винаходу є Форма А (-)-8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду, де (-)- в хімічній назві означає оптичне обертання, вимірює з використанням умов, описаних в прикладі 3.06b.

Таким чином, додатковим аспектом винаходу є Форма В (-)-8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду.

Відповідно до додаткового аспекту даного винаходу, забезпечується кристалічна форма, Форма А (-)-8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду, яка має порошкову рентгенівську дифрактограму з принаймні одним характерним піком при приблизно 2-тета =  $7.9^\circ$ .

Відповідно до додаткового аспекту даного винаходу, забезпечується кристалічна форма, Форма А (-)-8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду, яка має порошкову рентгенівську дифрактограму з принаймні одним характерним піком при приблизно 2-тета =  $16.7^\circ$ .

Відповідно до додаткового аспекту даного винаходу, забезпечується кристалічна форма, Форма А (-)-8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду, яка має порошкову рентгенівську дифрактограму з принаймні двома характерними піками при приблизно 2-тета =  $7.9^\circ$  і  $16.7^\circ$ .

Відповідно до додаткового аспекту даного винаходу, забезпечується кристалічна форма, Форма А (-)-8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду, яка має порошкову рентгенівську дифрактограму з характерними піками при приблизно 2-тета = 7.9, 16.7, 20.3, 19.3, 13.2, 7.2, 19.5, 17.9, 23.0,  $5.0^\circ$ .

Відповідно до додаткового аспекту даного винаходу, забезпечується кристалічна форма, Форма А (-)-8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду, яка має порошкову рентгенівську дифрактограму, по суті таку ж, що і порошкова рентгенівська дифрактограма, показана на Фігурі А.





карбоксаміду, яка має порошкову рентгенівську дифрактограму з принаймні одним характерним піком при  $2\text{-}\theta = 20.7^\circ$  плюс або мінус  $0.5^\circ$   $2\text{-}\theta$ .

Відповідно до додаткового аспекту даного винаходу, забезпечується кристалічна форма, Форма В (-)-8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду, яка має порошкову рентгенівську дифрактограму з принаймні одним характерним піком при  $2\text{-}\theta = 13.8^\circ$  плюс або мінус  $0.5^\circ$   $2\text{-}\theta$ .

Відповідно до додаткового аспекту даного винаходу, забезпечується кристалічна форма, Форма В (-)-8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду, яка має порошкову рентгенівську дифрактограму з принаймні двома характерними піками при  $2\text{-}\theta = 20.7^\circ$  і  $13.8^\circ$ , де зазначені значення можуть знаходитися в діапазоні плюс або мінус  $0.5^\circ$   $2\text{-}\theta$ .

Відповідно до додаткового аспекту даного винаходу, забезпечується кристалічна форма, Форма В (-)-8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду, яка має порошкову рентгенівську дифрактограму з характерними піками при  $2\text{-}\theta = 20.7, 13.8, 21.5, 19.6, 12.8, 15.4, 10.7, 8.5, 22.4^\circ$ , де зазначені значення можуть знаходитися в діапазоні плюс або мінус  $0.5^\circ$   $2\text{-}\theta$ .

Відповідно до додаткового аспекту даного винаходу, забезпечується кристалічна форма, Форма В (-)-8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду, яка має порошкову рентгенівську дифрактограму з принаймні одним характерним піком при  $2\text{-}\theta = 20.7^\circ$ .

Відповідно до додаткового аспекту даного винаходу, забезпечується кристалічна форма, Форма В (-)-8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду, яка має порошкову рентгенівську дифрактограму з принаймні одним характерним піком при  $2\text{-}\theta = 13.8^\circ$ .

Відповідно до додаткового аспекту даного винаходу, забезпечується кристалічна форма, Форма В (-)-8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду, яка має порошкову рентгенівську дифрактограму з принаймні двома характерними піками при  $2\text{-}\theta = 20.7^\circ$  і  $13.8^\circ$ .

Відповідно до додаткового аспекту даного винаходу, забезпечується кристалічна форма, Форма В (-)-8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду, яка має порошкову рентгенівську дифрактограму з характерними піками при  $2\text{-}\theta = 20.7, 13.8, 21.5, 19.6, 12.8, 15.4, 10.7, 8.5, 22.4^\circ$ .

Відповідно до додаткового аспекту даного винаходу, забезпечується кристалічна форма, Форма В (-)-8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду, яка має порошкову рентгенівську дифрактограму, як показано на Фігурі С.

Додатковим прикладом сполуки, що демонструє поліморфізм, є сполука прикладу 3.13b.

Таким чином, додатковим аспектом винаходу є Форма А (-)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-8-(1-(2,3,5-трифторфеніламіно)етил)-4H-хромен-6-карбоксаміду, де (-) в хімічній назві означає оптичне обертання, виміряне з використанням умов, описаних в прикладі 3.13b.

Таким чином, додатковим аспектом винаходу є Форма В (-)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-8-(1-(2,3,5-трифторфеніламіно)етил)-4H-хромен-6-карбоксаміду.

Відповідно до додаткового аспекту винаходу забезпечується кристалічна форма, Форма А (-)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-8-(1-(2,3,5-трифторфеніламіно)етил)-4H-хромен-6-карбоксаміду, яка має порошкову рентгенівську дифрактограму з принаймні одним характерним піком при приблизно  $2\text{-}\theta = 20.0^\circ$ .

Відповідно до додаткового аспекту винаходу забезпечується кристалічна форма, Форма А (-)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-8-(1-(2,3,5-трифторфеніламіно)етил)-4H-хромен-6-карбоксаміду, яка має порошкову рентгенівську дифрактограму з принаймні одним характерним піком при приблизно  $2\text{-}\theta = 18.0^\circ$ .

Відповідно до додаткового аспекту винаходу забезпечується кристалічна форма, Форма А (-)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-8-(1-(2,3,5-трифторфеніламіно)етил)-4H-хромен-6-карбоксаміду, яка має порошкову рентгенівську дифрактограму з принаймні двома характерними піками при приблизно  $2\text{-}\theta = 20.0^\circ$  і  $18.0^\circ$ .

Відповідно до додаткового аспекту винаходу забезпечується кристалічна форма, Форма А (-)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-8-(1-(2,3,5-трифторфеніламіно)етил)-4H-хромен-6-карбоксаміду, яка має порошкову рентгенівську дифрактограму з характерними піками при приблизно  $2\text{-}\theta = 20.0, 18.0, 14.0, 19.4, 23.2, 23.8, 10.8, 19.1, 11.2, 27.8^\circ$ .

Відповідно до додаткового аспекту винаходу забезпечується кристалічна форма, Форма А (-)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-8-(1-(2,3,5-трифторфеніламіно)етил)-4H-хромен-6-



Відповідно до додаткового аспекту винаходу забезпечується кристалічна форма, Форма В (-)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-8-(1-(2,3,5-трифторфеніламіно)етил)-4Н-хромен-6-карбоксаміду, яка має порошкову рентгенівську дифрактограму з принаймні одним характерним піком при 2-тета = 6.2° плюс або мінус 0.5° 2-тета.

5 Відповідно до додаткового аспекту винаходу забезпечується кристалічна форма, Форма В (-)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-8-(1-(2,3,5-трифторфеніламіно)етил)-4Н-хромен-6-карбоксаміду, яка має порошкову рентгенівську дифрактограму з принаймні одним характерним піком при 2-тета = 7.0° плюс або мінус 0.5° 2-тета.

10 Відповідно до додаткового аспекту винаходу забезпечується кристалічна форма, Форма В (-)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-8-(1-(2,3,5-трифторфеніламіно)етил)-4Н-хромен-6-карбоксаміду, яка має порошкову рентгенівську дифрактограму з принаймні двома характерними піками при 2-тета = 6.2° і 7.0°, де зазначені значення можуть знаходитися в діапазоні плюс або мінус 0.5° 2-тета.

15 Відповідно до додаткового аспекту винаходу забезпечується кристалічна форма, Форма В (-)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-8-(1-(2,3,5-трифторфеніламіно)етил)-4Н-хромен-6-карбоксаміду, яка має порошкову рентгенівську дифрактограму з характерними піками при 2-тета = 6.2, 7.0, 10.3, 22.4, 15.9, 20.4, 27.2, 12.4, 18.7, 12.8°, де зазначені значення можуть знаходитися в діапазоні плюс або мінус 0.5° 2-тета.

20 Відповідно до додаткового аспекту винаходу забезпечується кристалічна форма, Форма В (-)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-8-(1-(2,3,5-трифторфеніламіно)етил)-4Н-хромен-6-карбоксаміду, яка має порошкову рентгенівську дифрактограму з принаймні одним характерним піком при 2-тета = 6.2°.

25 Відповідно до додаткового аспекту винаходу забезпечується кристалічна форма, Форма В (-)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-8-(1-(2,3,5-трифторфеніламіно)етил)-4Н-хромен-6-карбоксаміду, яка має порошкову рентгенівську дифрактограму з принаймні одним характерним піком при 2-тета = 7.0°.

30 Відповідно до додаткового аспекту винаходу забезпечується кристалічна форма, Форма В (-)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-8-(1-(2,3,5-трифторфеніламіно)етил)-4Н-хромен-6-карбоксаміду, яка має порошкову рентгенівську дифрактограму з принаймні двома характерними піками при 2-тета = 6.2° і 7.0°.

Відповідно до додаткового аспекту винаходу забезпечується кристалічна форма, Форма В (-)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-8-(1-(2,3,5-трифторфеніламіно)етил)-4Н-хромен-6-карбоксаміду, яка має порошкову рентгенівську дифрактограму з характерними піками при 2-тета = 6.2, 7.0, 10.3, 22.4, 15.9, 20.4, 27.2, 12.4, 18.7, 12.8°.

35 Відповідно до додаткового аспекту винаходу забезпечується кристалічна форма, Форма В (-)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-8-(1-(2,3,5-трифторфеніламіно)етил)-4Н-хромен-6-карбоксаміду, яка має порошкову рентгенівську дифрактограму, як показано на Фігурі G.

40 Слід розуміти, що 2-тета значення порошкових рентгенівських дифрактограм можуть незначно змінюються від одного апарата до іншого або від одного зразка до іншого й, значить, наведені значення не повинні бути витлумачені як абсолютні.

Відомо, що порошкова рентгенівська дифрактограма може бути одержана з однією або декількома помилками вимірювання, залежно від умов вимірювань (таких як використовуване устаткування або апарат). Зокрема, загальновідомо, що інтенсивності в порошковій рентгенівській дифрактограмі можуть коливатися залежно від умов вимірювань. Відповідно, слід розуміти, що кристалічні форми даного винаходу, описані вище, якщо не зазначено інше, не обмежуються кристалами, які забезпечують порошкові рентгенівські дифрактограми, ідентичні порошковій рентгенівській дифрактограмі, показаній на Фігурах A, C, E і G і будь-які кристали, що забезпечують порошкові рентгенівські дифрактограми, по суті тотожні показаним на зазначених Фігурах, входять в межі обсягу даного винаходу. Спеціаліст в галузі порошкової рентгенівської дифракції спроможний судити, наскільки порошкові рентгенівські дифрактограми є істотно ідентичними.

55 Спеціаліст в галузі порошкової рентгенівської дифракції також буде розуміти, що відносна інтенсивність піків може знаходитися під впливом, наприклад, зерен розміром понад 30 мікрон і не-унітарного співвідношення сторін, що може впливати на аналіз зразків. Спеціаліст також буде розуміти, що положення відбиттів може знаходитися під впливом точності розташування за висотою зразка в дифрактометрі і калібровки нуля дифрактометра. Планарність поверхні зразка також може здійснювати слабкий вплив. Відповідно, представлені дані дифракційної картини не повинні бути взяті як абсолютні значення (див. Jenkins, R & Snyder, R.L. "Introduction to X-Ray Powder Diffractometry" John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), Chemical

Crystallography, Clarendon Press, Лондон; Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures).

Як правило, погрішність вимірювання кута дифракції в рентгенівської порошкової дифрактограмі становить приблизно плюс або мінус  $0.5^\circ$  2-тета, і така ступінь погрішності вимірювання повинна бути прийнята до уваги при розгляді даних порошкової рентгенівської дифракції. Крім того, слід розуміти, що інтенсивності могли би коливатися залежно від умов експерименту і одержання зразка (переважна орієнтація).

Особливими сполуками винаходу є кожна із сполук прикладів і її фармацевтично-прийнятна сіль(солі), кожна із яких забезпечує додатковий незалежний аспект винаходу.

Відповідно до додаткового аспекту винаходу забезпечується похідна хроменону формули I, яку можна одержати за допомогою будь-якого із наступних прикладів, розкритих в даній заявці.

Подальшою особливістю є будь-який із обсягів винаходу, визначених в даній заявці, за умови, що окремі приклади, такі як приклад 1.00, 2.00, 3.00, 4.00 і т.д. узяті окремо, виключені із патентних домагань.

Слід розуміти, що деякі сполуки формули I, визначені вище, можуть демонструвати явище таутомерії. Слід розуміти, що даний винахід включає в своєму визначенні будь-яку таутомерну форму, або їх суміш, яка має інгібувальну активність на фосфоінозитид (PI) 3-кіназу і не повинен бути обмежено тільки якою-небудь однією таутомерною формою, використовуваною в рамках зображень формул або названою у прикладах. Загалом, тільки одну із будь-яких таких таутомерних форм називають в прикладах, які йдуть нижче, або представляють в будь-яких відповідних зображеннях формул, які йдуть нижче.

Придатні значення для характерних вищезазначених радикалів включають викладені нижче.

Придатним значенням для 3-8 членної азотовмісної гетероциклічної кільцевої системи, утвореної за допомогою  $R^1$  та  $R^2$  груп формули I є, наприклад, азотовмісне неароматичне насичене або частково насичене 3-8 членне кільце, яке необов'язково містить 1 або 2 додаткових гетероатомів, вибраних із кисню, азоту та сірки, де атом сірки в кільці необов'язково окиснений з утворенням S-оксиду(-ів). Придатні приклади включають азепаніл, оксазепаніл, азиридиніл, азетидиніл, піролініл, піролідиніл, імідазолініл, імідазолідиніл, піразолініл, піразолідиніл, морфолініл, тіоморфолініл, тетрагідро-1,4-тіазиніл, 1,1-діоксотетрагідро-1,4-тіазиніл, піперидиніл, гомопіперидиніл, піперазиніл, гомопіперазиніл, дигідропіридиніл, тетрагідропіридиніл, дигідропіримідиніл або тетрагідропіримідиніл. В окремій групі сполук, окремі приклади гетероциклічного кільця включають азепаніл, оксазепаніл, азетидиніл, піролідиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперидиніл, піперазиніл та, зокрема, азепан-1-іл, 1,4-оксазепан-4-іл, азетидин-1-іл, піролідин-1-іл, морфолін-4-іл, тіоморфолін-4-іл, піперидин-1-іл і піперазин-1-іл.

Придатним значенням для 5-6 членного гетероциклічного кільця, утвореного за допомогою груп  $R^4$  та  $R^5$  Формули I є, наприклад, неароматичне насичене або частково насичене 5 або 6 членне кільце, яке містить 1, 2 або 3 гетероатома, вибраних із кисню і азоту. Придатні приклади включають тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, піролініл, піролідиніл, імідазолініл, імідазолідиніл, піразолініл, піразолідиніл, морфолініл, піперидиніл, гомопіперидиніл, піперазиніл, гомопіперазиніл, дигідропіридиніл, тетрагідропіридиніл, дигідропіримідиніл або тетрагідропіримідиніл.

Придатним значенням для 5-6 членного гетероарильного кільця, утвореного за допомогою груп  $R^4$  та  $R^5$  формули I є, наприклад, ароматичне 5- або 6-членне моноциклічне кільце з 1, 2 або 3 гетероатомами в кільці, вибраними із кисню і азоту. Придатні приклади включають фураніл, піролін, оксазоліл, ізоксазоліл, імідазоліл, піразоліл, оксадіазоліл, триазоліл, піридиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл або 1,3,5-триазиніл.

Придатні значення для будь-якої із груп "R" ( $R^1$ - $R^9$ ), включають, наприклад:-

для галогену: фтор, хлор, бром і йод;

для (1-8C)алкілу: метил, етил, пропіл, ізопропіл, трет-бутил, циклобутил, циклогексил, циклогексилметил і 2-циклопропілетил;

для (2-8C)алкенілу: вініл, ізопропеніл, аліл і бут-2-еніл;

для (2-8C)алкінілу: етиніл, 2-пропініл і бут-2-иніл;

для (1-6C)алкокси: метокси, етокси, пропокси, ізопропокси і бутокси;

для (1-6C)алкіламіно: метиламіно, етиламіно, пропіламіно, ізопропіламіно і бутиламіно;

для ди-[(1-6C)алкіл]аміно: диметиламіно, діетиламіно, N-етил-N-метиламіно і діізопропіламіно;

для галогено-(1-6C)алкілу: хлорметил, 2-фторетил, 2-хлоретил, 1-хлоретил, 2,2-дифторетил, 2,2,2-трифторетил, 3-фторпропіл, 3-хлорпропіл, 3,3-дифторпропіл і 3,3,3-трифторпропіл;

для гідроксі-(1-6C)алкілу: гідроксиметил, 2-гідроксіетил, 1-гідроксіетил і 3-гідроксипропіл; й для (1-6C)алкокси-(1-6C)алкілу: метоксиметил, етоксиметил, 1-метоксіетил, 2-метоксіетил, 2-етоксіетил і 3-метоксипропіл.

Придатною фармацевтично-прийнятною сіллю сполуки формули I є, наприклад, сіль приєднання кислоти сполуки формули I, наприклад, сіль приєднання неорганічної або органічної кислоти, такої як соляна, бромисто-воднева, сірчана, трифтороцтова або лимонна кислота; або, наприклад, сіль сполуки формули I, яка є в достатньою мірою кислою, наприклад, сіль з лужним або лужноземельним металом, таким як сіль кальцію або магнію, або сіль амонію, або сіль з органічною основою, такою як метиламін, диметиламін, триметиламін, піперидин, морфолін або трис-(2-гідроксіетил)амін. Подальшою придатною фармацевтично-прийнятною сіллю сполуки формули I є, наприклад, сіль, утворена всередині тіла людини або тварини після введення сполуки формули I.

Більше того, слід розуміти, що придатний фармацевтично-прийнятний сольват сполуки формули I також утворює аспект даного винаходу. Придатним фармацевтично-прийнятним сольватом є, наприклад, гідрат, такий як напівгідрат, моногідрат, дигідрат або тригідрат, або що включає альтернативну кількість перерахованих гідратів.

Більше того, слід розуміти, що придатні фармацевтично-прийнятні проліки сполуки формули I також утворюють аспект даного винаходу. Відповідно, сполуки відповідно до винаходу можуть вводитися в формі проліків, що являють собою сполуку, яка розпадається в тілі людини або тварини з вивільненням сполуки за винаходом. Проліки можна застосовуватися для зміни фізичних властивостей і/або фармакокінетичних властивостей сполуки за винаходом. Проліки можуть утворюватися, якщо сполука за винаходом містить придатну групу або замісник, до якої (якого) може приєднуватися група, що модифікує властивість. Приклади проліків включають розщеплювані *in vivo* похідні складних ефірів, які можуть утворюватися по карбоксильній групі або гідроксильній групі в сполуці формули I і розщеплювані *in vivo* похідні амідів, які можуть утворюватися по карбоксильній групі або аміногрупі в сполуці формули I.

Відповідно, даний винахід включає ті сполуки формули I, як визначено вище, які стають доступними шляхом органічного синтезу і які стають доступними всередині тіла людини або тварини шляхом розщеплення їх проліків. Відповідно, даний винахід включає ті сполуки формули I, які одержують за допомогою способів органічного синтезу, а також ті сполуки, які утворюються в тілі людини або тварини під час метаболізму сполуки - попередника, тобто сполука формули I може бути синтетично одержаною сполукою або метаболічно одержаною сполукою.

Придатним фармацевтично-прийнятними проліками сполуки формули I є проліки, які, відповідно до обґрунтованої медичної думки, є придатними для введення в організм людини або тварини без небажаних фармакологічних активностей і без надмірної токсичності.

Різні форми проліків описані, наприклад, в наступних документах:-

- a) *Methods in Enzymology*, т. 42, с. 309-396, під ред. K. Widder, і ін. (Academic Press, 1985);
- b) *Design of Pro-drugs*, під ред. H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) *A Textbook of Drug Design and Development*, під ред. Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, глава 5 "Design and Application of Pro-drugs", під ред. H. Bundgaard с. 113-191 (1991);
- d) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992);
- e) H. Bundgaard, і ін., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988);
- f) N. Kakeya, і ін., *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 692 (1984);
- g) T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, том 14; й

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

Придатним фармацевтично-прийнятним проліками сполуки формули I, яка має карбоксильну групу, є, наприклад, її розщеплюваний *in vivo* складний ефір. Розщеплюваним *in vivo* складним ефіром сполуки формули I, що містить карбоксильну групу є, наприклад, фармацевтично-прийнятний складний ефір, якій розщеплюється в тілі людини або тварини з одержанням вихідної кислоти. Придатні фармацевтично-прийнятні складні ефіри для карбоксильної групи включають (1-6C)алкілові складні ефіри, такі як метиловий, етиловий і трет-бутиловий, (1-6C)алкоксиметилові складні ефіри, такі як метоксиметиловий складний ефір, (1-6C)алканоїлоксиметилові складні ефіри, такі як півалоїлоксиметиловий складний ефір, 3-фталідиловий складний ефір, (3-8C)циклоалкілкарбонілокси-(1-6C)алкілові складні ефіри, такі як циклопентилкарбонілоксиметиловий і 1-циклогексилкарбонілоксиметиловий складні ефіри, 2-оксо-1,3-діоксоленилметилові складні ефіри, такі як 5-метил-2-оксо-1,3-діоксоленил-4-ілметиловий

складний ефір і (1-6C)алкоксикарбонілокси-(1-6C)алкілові складні ефіри, такі як метоксикарбонілоксиметил і 1-метоксикарбонілоксіетил.

Придатним фармацевтично-прийнятними проліками сполуки формули I, яка має гідроксильну групу, є, наприклад, її складний або простий ефір, розщеплюваний *in vivo*. Розщеплюваним *in vivo* складним або простим ефіром сполуки формули I, що містить гідроксильну групу, є, наприклад, фармацевтично-прийнятний складний або простий ефір, який розщеплюється в тілі людини або тварини з одержанням вихідної гідрокси - сполуки. Придатні групи для гідроксильної групи, що утворюють фармацевтично-прийнятний складний ефір, включають неорганічні складні ефіри, такі як складні ефіри фосфорної кислоти (включаючи фосфорамідні циклічні складні ефіри). Додаткові групи, що утворюють придатні фармацевтично-прийнятні складні ефіри, для гідроксильної групи включають (1-10C)алканоїльні групи, такі як ацетильні, бензоїльні, фенілацетильні і заміщені бензоїльні і фенілацетильні групи, (1-10C)алкоксикарбонільні групи, такі як етоксикарбонільні, N, N-[ді-(1-4C)алкіл]карбамоїльні, 2-діалкіламіноацетильні і 2-карбоксіацетильні групи. Приклади замісника на кільці фенілацетильних і бензоїльних груп включають амінометил, N-алкіламінометил, N, N-діалкіламінометил, морфолінометил, піперазин-1-ілметил і 4-(1-4C)алкілпіперазин-1-ілметил. Придатними групами, що утворюють фармацевтично-прийнятний ефір, для гідроксильної групи включають  $\alpha$ -ацилоксіалкільні групи, такі як ацетоксиметильна і півалоїлоксиметильна групи.

Придатним фармацевтично-прийнятними проліками сполуки формули I, яка має карбоксильну групу, є, наприклад, її розщеплюваний *in vivo* амід, наприклад, амід, утворений з аміном, таким як аміак, (1-4C)алкіламін, такий як метиламін, ді-(1-4C)алкіламін, такий як диметиламін, N-етил-N-метиламін або діетиламін, (1-4C)алкокси-(2-4C)алкіламін, такий як 2-метоксіетиламін, феніл-(1-4C)алкіламін, такий як бензиламін і амінокислоти, такі як гліцин, або їх складні ефіри.

Придатним фармацевтично-прийнятними проліками сполуки формули I, яка має аміногрупу, є, наприклад, її розщеплювана *in vivo* амідна похідна. Придатні фармацевтично-прийнятні аміди, що утворюють аміногрупи, включають наприклад амід, утворений із (1-10C)алканоїльних груп, таких як ацетильна, бензоїльна, фенілацетильна і заміщені бензоїльна і фенілацетильна групи. Приклади замісника на кільці фенілацетильної і бензоїльної груп включають амінометил, N-алкіламінометил, N, N-діалкіламінометил, морфолінометил, піперазин-1-ілметил і 4-(1-4C)алкілпіперазин-1-ілметил.

Дії *in vivo* сполуки формули I можуть виявлятися частично за допомогою одного або декількох метаболітів, які утворюються всередині тіла людини або тварини після введення сполуки формули I. Як зазначено вище, дії *in vivo* сполуки формули I також можуть проявлятися під час метаболізму сполуки - попередника (проліків).

З метою запобігання неоднозначності тлумачення слід розуміти, що у випадку даного винаходу, де група приводиться зі словами "вищевизначений" або "визначений вище", зазначена група охоплює таке, що зустрічається перше, й найбільш широке визначення, а також кожне і всі окремі визначення для такої групи.

Окремі нові сполуки винаходу включають, наприклад, похідні хроменону формули I, або їх фармацевтично-прийнятні солі, де, якщо не зазначено інше, кожний із  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , n та  $R^9$  має будь-яке із значень, визначених вище або в параграфах (a) - (ii) нижче:-

- (a)  $R^1$  означає H або (1-4C)алкіл;
- (b)  $R^1$  означає H;
- (c)  $R^1$  означає (1-4C)алкіл;
- (d)  $R^1$  означає метил або етил;
- (e)  $R^1$  означає H, метил або етил;
- (f)  $R^1$  означає метил;
- (g)  $R^2$  означає (1-4C)алкіл, необов'язково заміщений галогеном, гідрокси, (1-3C)алкокси, ціано, (1-3C)алкіламіно або ді-[(1-3C)алкіл]аміно;
- (h)  $R^2$  означає (1-3C)алкіл, необов'язково заміщений галогеном, гідрокси, (1-3C)алкокси або ді-[(1-3C)алкіл]аміно;
- (i)  $R^2$  означає (1-3C)алкіл, необов'язково заміщений галогеном, гідрокси, метокси або N, N-диметиламіно;
- (j)  $R^2$  означає метил, етил, пропіл, 2-фторетил, 2-гідроксіетил, 2-метоксіетил, 3-метоксипропіл, циклопропілметил або 1-(N, N-диметиламіно)етил;
- (k)  $R^2$  означає метил;
- (l)  $R^1$  та  $R^2$  обидва означають метил;
- (m)  $R^1$  та  $R^2$  разом утворюють 4-7 членну азотовмісну гетероциклічну кільцеву систему, яка необов'язково містить 1 додатковий гетероатом, вибраний із кисню, азоту та сірки, де атом

сірки в кільці необов'язково окиснений з утворенням S-оксиду(-ів), зазначене кільце необов'язково заміщене галогеном, гідрокси, (1-3C)алкілом, (1-3C)алкокси або гідроксі-(1-3C)алкілом;

(n) R1 та R2 разом утворюють азотовмісну гетероциклічну кільцеву систему, вибрану із азепанілу, оксазепанілу, азетидинілу, піролідінілу, морфолінілу, тіоморфолінілу, піперидинілу і піперазинілу, зазначене кільце необов'язково заміщене галогеном, гідрокси, (1-3C)алкілом, (1-3C)алкокси або гідроксі-(1-3C)алкілом;

(o) R1 та R2 разом утворюють азотовмісну гетероциклічну кільцеву систему, вибрану із азепан-1-ілу, 1,4-оксазепан-4-ілу, азетидин-1-ілу, піролідин-1-ілу, морфолін-4-ілу, тіоморфолін-4-ілу, піперидин-1-ілу і піперазин-1-ілу, зазначене кільце необов'язково заміщене галогеном, гідрокси, (1-3C)алкілом, (1-3C)алкокси або гідроксі-(1-3C)алкілом;

(p) R3 означає H або метил;

(q) R3 означає H;

(r) R3 означає метил;

(s) R4 та R5 незалежно вибирають із H, галогену, (1-3C)алкілу, (2-3C)алкенілу, (2-3C)алкінілу, (1-3C)алкокси і ціано;

(t) R4 та R5 незалежно вибирають із H, фтору, хлору, метилу, етинілу, метокси і ціано;

(u) R4 та R5 незалежно вибирають із H або галогену;

(v) R4 та R5 незалежно вибирають із H, фтору або хлору;

(w) R6, R7 та R8 незалежно вибирають із H, фтору, хлору, метилу, етинілу, метокси і ціано;

(x) R6, R7 та R8 незалежно вибирають із H або галогену;

(y) R6 означає H та R7 та R8 незалежно вибирають із H, фтору або хлору;

(z) R6 та R8 означають H та R4, R5 та R7 означають галоген;

(aa) R6 та R8 означають H та R4, R5 та R7 означають фтор;

(bb) R4, R6 та R8 означають H та R5 та R7 означають галоген;

(cc) R4, R6 та R8 означають H та R5 та R7 означають фтор;

(dd) n приймає значення 0;

(ee) n приймає значення 0 або 1;

(ff) n приймає значення 1;

(gg) R9 означає метил або етил;

(hh) R9 означає метил; або

(ii) n приймає значення 1 та R9 означає метильну групу, розташовану в 2-положенні морфолінового кільця.

Окрему групу сполук винаходу складають похідні хроменону формули I, що наведена вище, де:-

R<sup>1</sup> означає H або (1-4C)алкіл;

R<sup>2</sup> означає (1-4C)алкіл, необов'язково заміщений галогеном, гідрокси, (1-3C)алкокси, ціано, (1-3C)алкіламіно або ді-[(1-3C)алкіл]аміно; або

R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> разом утворюють 4-7 членну азотовмісну гетероциклічну кільцеву систему, яка необов'язково містить 1 додатковий гетероатом, вибраний із кисню, азоту та сірки, де атом сірки в кільці необов'язково окиснений з утворенням S-оксиду(-ів), зазначене кільце необов'язково заміщене галогеном, гідрокси, (1-3C)алкілом, (1-3C)алкокси або гідроксі-(1-3C)алкілом;

R<sup>3</sup> означає H або метил;

R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup> незалежно вибирають із H, галогену, (1-3C)алкілу, (2-3C)алкенілу, (2-3C)алкінілу, (1-3C)алкокси і ціано;

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup> незалежно вибирають із H, галогену, (1-3C)алкілу, (2-3C)алкенілу, (2-3C)алкінілу, (1-3C)алкокси і ціано;

n приймає значення 0; або їх фармацевтично-прийнятні солі.

Подальшу окрему групу сполук винаходу складають похідні хроменону формули I, що наведена вище, де:-

R<sup>1</sup> означає H, метил або етил;

R<sup>2</sup> означає (1-4C)алкіл, необов'язково заміщений галогеном, гідрокси, (1-3C)алкокси, ціано, (1-3C)алкіламіно або ді-[(1-3C)алкіл]аміно; або

R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> разом утворюють азотовмісну гетероциклічну кільцеву систему, вибрану із азепанілу, оксазепанілу, азетидинілу, піролідінілу, морфолінілу, тіоморфолінілу, піперидинілу і піперазинілу, зазначене кільце необов'язково заміщене галогеном, гідрокси, (1-3C)алкілом, (1-3C)алкокси або гідроксі-(1-3C)алкіл;

R<sup>3</sup> означає H;

R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup> незалежно вибирають із H, фтору або хлору;

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup> незалежно вибирають із H або галогену;



п приймає значення 0; або їх фармацевтично-прийнятні солі.

Подальшу окрему групу сполук винаходу складають похідні хроменону формули I, що наведена вище, де:-

$R^1$  та  $R^2$  відповідно визначені в будь-якому із пунктів (a) - (g) і (m) - (o) вище;

5  $R^3$  відповідно визначень в будь-якому із пунктів (p) - (q) вище;

$R^4$  та  $R^5$  відповідно визначені в будь-якому із пунктів (s), (u) - (v) вище й, зокрема, визначені в будь-якому із пунктів (u) - (v) вище;

$R^6$ ,  $R^7$  та  $R^8$  відповідно визначені в будь-якому із пунктів (x) - (y) вище; й

п відповідно визначень в пункті (dd) вище.

10 Подальшу окрему групу сполук винаходу складають похідні хроменону формули I, що наведена вище, або їх фармацевтично-прийнятні солі, де:-

$R^1$  та  $R^2$  відповідно визначені в будь-якому із пунктів (a) - (o) вище, зокрема, визначені в пункті (l) вище;

$R^3$  відповідно визначень в будь-якому із пунктів (p) - (r) вище;

15  $R^4$  та  $R^5$  відповідно визначені в будь-якому із пунктів (s) - (v) вище й, зокрема, визначень в пункті (v) вище;

$R^6$ ,  $R^7$  та  $R^8$  відповідно визначені в будь-якому із пунктів (w) - (cc) вище й, зокрема, визначень в будь-якому із пунктів (z) - (cc) вище; й

п та  $R^9$  відповідно визначені в будь-якому із пунктів (dd) - (ii) вище.

20 Подальшу окрему групу сполук винаходу складають похідні хроменону формули I, що наведена вище, де:-

$R^1$  означає H, метил або етил;

$R^2$  означає метил, етил, циклопропілметил, 2-фторетил, 2-гідроксietил, 2-метоксietил, 3-метоксипропіл або 2-(диметиламіно)етил; або

25  $R^1$  та  $R^2$  разом утворюють необов'язково заміщену азотовмісну гетероциклічну кільцеву систему, вибрану із азебан-1-ілу, 1,4-оксазебан-4-ілу, азетидин-1-ілу, 3-фторазетидин-1-ілу, 3-гідроксiazетидин-1-ілу, піролідин-1-ілу, (2R)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-ілу, (2S)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-ілу, морфолін-4-ілу, тіоморфолін-4-ілу, піперидин-1-ілу, 4-гідроксипіперидин-1-ілу, 4-метоксипіперидин-1-ілу, піперазин-1-ілу або 4-метилпіперазин-1-ілу;

30  $R^3$  означає H або метил;

$R^4$  та  $R^5$  незалежно вибирають із H, фтору або хлору;

$R^6$ ,  $R^7$  та  $R^8$  незалежно вибирають із H, фтору або хлору;

п приймає значення 0; або їх фармацевтично-прийнятні солі.

35 Подальшу окрему групу сполук винаходу складають похідні хроменону формули I, що наведена вище, де:-

$R^1$  означає метил;

$R^2$  означає метил; або

$R^1$  та  $R^2$  разом утворюють піролідин-1-ільне кільце;

$R^3$  означає H;

40  $R^4$  та  $R^5$  незалежно вибирають із H або фтору;

$R^6$  означає H;

$R^7$  та  $R^8$  незалежно вибирають із H, фтору або хлору;

п приймає значення 0; або їх фармацевтично-прийнятні солі.

Окрему групу сполук винаходу складають похідні хроменону формули I, що наведена вище, де:-

45  $R^1$  означає H або (1-4C)алкіл;

$R^2$  означає (1-4C)алкіл, необов'язково заміщений галогеном, гідрокси, (1-3C)алкокси, ціано, (1-3C)алкіламіно або ді-[(1-3C)алкіл]аміно; або

50  $R^1$  та  $R^2$  разом утворюють 4-7 членну азотовмісну гетероциклічну кільцеву систему, яка необов'язково містить 1 додатковий гетероатом, вибраний із кисню, азоту та сірки, де атом сірки в кільці необов'язково окиснений з утворенням S-оксиду(-ів), зазначене кільце необов'язково заміщене галогеном, гідрокси, (1-3C)алкілом, (1-3C)алкокси або гідроксі-(1-3C)алкілом;

$R^3$  означає H або метил;

55  $R^4$  та  $R^5$  незалежно вибирають із H, галогену, (1-3C)алкілу, (2-3C)алкенілу, (2-3C)алкінілу, (1-3C)алкокси і ціано;

$R^6$ ,  $R^7$  та  $R^8$  незалежно вибирають із H, галогену, (1-3C)алкілу, (2-3C)алкенілу, (2-3C)алкінілу, (1-3C)алкокси і ціано;

п приймає значення 0 або 1;

кожна група  $R^9$  означає метил; або їх фармацевтично-прийнятні солі.

Окрему групу сполук винаходу складають похідні хроменону формули I, що наведена вище, де:-

$R^1$  означає метил;

$R^2$  означає метил або (2-гідрокси)етил; або

$R^1$  та  $R^2$  разом утворюють 6 членну азотовмісну гетероциклічну кільцеву систему, вищезазначена кільцева система необов'язково заміщена гідрокси;

$R^3$  означає H або метил;

$R^4$  та  $R^5$  незалежно вибирають із H або галогену;

$R^6$ ,  $R^7$  та  $R^8$  незалежно вибирають із H або галогену;

n приймає значення 1;

$R^9$  означає метильну групу, розташовану в 2-положенні морфолінового кільця; або їх фармацевтично-прийнятні солі.

Подальшу окрему групу сполук винаходу складають похідні хроменону формули I, що наведена вище, де:-

$R^1$  означає H, метил або етил;

$R^2$  означає (1-3C)алкіл, необов'язково заміщений галогеном, гідрокси, (1-3C)алкокси, ціано, (1-3C)алкіламіно або ді-[(1-3C)алкіл]аміно; або

$R^1$  та  $R^2$  разом утворюють азотовмісну гетероциклічну кільцеву систему, вибрану із азепанілу, оксазепанілу, азетидинілу, піролідінілу, морфолінілу, тіоморфолінілу, піперидинілу і піперазинілу, зазначене кільце необов'язково заміщене галогеном, гідрокси, (1-3C)алкілом, (1-3C)алкокси або гідрокси-(1-3C)алкілом;

$R^3$  означає H;

$R^4$  та  $R^5$  незалежно вибирають із H, галогену, (1-3C)алкілу, (2-3C)алкенілу, (2-3C)алкінілу, (1-3C)алкокси і ціано;

$R^6$ ,  $R^7$  та  $R^8$  незалежно вибирають із H, галогену, (1-3C)алкілу, (2-3C)алкенілу, (2-3C)алкінілу, (1-3C)алкокси і ціано;

n приймає значення 0 або 1;

кожна  $R^9$  група означає (1-3C)алкіл; або їх фармацевтично-прийнятні солі.

Подальшу окрему групу сполук винаходу складають похідні хроменону формули I, що наведена вище, де:-

$R^1$  означає H, метил або етил;

$R^2$  означає метил, етил, циклопропілметил, 2-фторетил, 2-гідроксіетил, 2-метоксіетил, 3-метоксипропіл або 2-(диметиламіно)етил; або

$R^1$  та  $R^2$  разом утворюють необов'язково заміщену азотовмісну гетероциклічну кільцеву систему, вибрану із азепан-1-ілу, 1,4-оксазепан-4-ілу, азетидин-1-ілу, 3-фторазетидин-1-ілу, 3-гідроксiazетидин-1-ілу, піролідин-1-ілу, (2R)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-ілу, (2S)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-ілу, морфолін-4-ілу, тіоморфолін-4-ілу, піперидин-1-ілу, 4-гідроксипіперидин-1-ілу, 4-метоксипіперидин-1-ілу, піперазин-1-ілу або 4-метилпіперазин-1-ілу;

$R^3$  означає H або метил;

$R^4$  та  $R^5$  незалежно вибирають із H, фтору, хлору, метилу, етинілу, метокси і ціано;

$R^6$ ,  $R^7$  та  $R^8$  незалежно вибирають із H, фтору, хлору, метилу, етинілу, метокси і ціано;

n приймає значення 0 або 1;

$R^9$  означає метил; або їх фармацевтично-прийнятні солі.

Подальшу окрему групу сполук винаходу складають похідні хроменону формули I, що наведена вище, де:-

$R^1$  означає метил;

$R^2$  означає метил;

$R^3$  означає H або метил;

$R^4$  та  $R^5$  незалежно вибирають із H або фтору;

$R^6$  означає H;

$R^7$  та  $R^8$  незалежно вибирають із H або фтору;

n приймає значення 0; або їх фармацевтично-прийнятні солі.

Особливими сполуками винаходу є, наприклад, похідні хроменону формули I, які розкриваються в рамках Прикладів, які викладені нижче.

Наприклад, сполукою винаходу, що заслуговує особливої уваги, є похідна хроменону формули I, вибрана із будь-якої сполуки, перерахованої нижче:-

N-(2-(диметиламіно)етил)-8-(1-(4-фторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід;

N-(2-(диметиламіно)етил)-8-(1-(3-фторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід;

N-(2-(диметиламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-8-(1-(феніламіно)етил)-4Н-хромен-6-карбоксамід;

8-(1-(3-хлор-2-фторфеніламіно)етил)-N-(2-(диметиламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід;

5 8-(1-(4-фторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід;

N-(2-(диметиламіно)етил)-8-(1-(4-фторфеніламіно)етил)-N-метил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід;

8-(1-(3-хлор-4-фторфеніламіно)етил)-6-(4-гідроксипіперидин-1-карбоніл)-2-морфоліно-4Н-хромен-4-он;

10 8-(1-(3-хлор-4-фторфеніламіно)етил)-N-(2-гідроксіетил)-N-метил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід;

8-(1-(3-хлор-2-фторфеніламіно)етил)-N-(2-гідроксіетил)-N-метил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід;

8-(1-(3-хлор-2-фторфеніламіно)етил)-6-(4-гідроксипіридин-1-карбоніл)-2-морфоліно-4Н-хромен-4-он;

8-(1-(3,5-дифторфеніламіно) етил)-6-(морфолін-4-карбоніл)-2-морфоліно-4Н-хромен-4-он;  
N-(2-(диметиламіно)етил)-8-(1-((4-фторфеніл)(метил)аміно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-

хромєн-6-карбоксамїд;  
8-(1-((3,4-дифторфєнїл)(метил)амїно)єтил)-N-(2-(димєтиламїно)єтил)-2-морфолїно-4-оксо-

20 4Н-хромен-6-карбоксамід;  
N-(2-(диметиламіно)етил)-8-(1-((4-фторфеніл)(метил)аміно)етил)-N-метил-2-морфоліно-4-

оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід;  
8-(1-(3,4-дифторфеніламіно)етил)-N,N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен

карбоксамід;  
8-(1-(3-хлор-2-фторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-

карбоксамід;  
8-(1-(3-хлор-4-фторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-

карбоксамід;  
8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-

30 карбоксамід;  
8-(1-((4-фторфеніл)(метил)аміно)етил)-N,N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-

карбоксамід;  
8-(1-((3-хлор-4-фторфеніл)(метил)аміно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-

35 8-(1-(3-хлорфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід;

8-(1-(2,3-дифторфеніламіно)етил)-N,  
карбоксамід; N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-

N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-8-(1-(3,4,5-трифторфеніламіно)етил)-4Н-хромен-6-карбоксамід:

8-(1-(3-фторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід;  
N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-8-(1-(2,3,5-трифторфеніламіно)етил)-4H-хромен-6-

карбоксамід  
8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-діетил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-

45 8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-6-(піролідин-1-карбоніл)-4Н-хромен-4-он;

8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-6-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)-2-морфоліно-4Н-хромен-4-ол:

8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-6-(піперазин-1-карбоніл)-4Н-хромен-4-он;  
8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-6-(тіоморфолін-4-карбоніл)-4Н-хромен-4-он

50 6-(азепан-1-карбооніл)-8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-4Н-хромен-4-он;  
8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N-(2-гідрокіетил)-N-метил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-

6-(азетидин-1-карбоніл)-8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-4Н-хромен-4-

8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-6-(4-гідроксипіперидин-1-карбоніл)-2-морфоліно-4Н-хромен-4-он:

8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-6-(піперидин-1-карбоніл)-4Н-хромен-4-он;  
8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N-етил-N-метил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-

8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-6-(3-гідроксиазетидин-1-карбоніл)-2-морфоліно-4Н

60 хромен-4-он;

- 8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-6-(3-фторазетидин-1-карбоніл)-2-морфоліно-4Н-хромен-4-он;  
 8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N-(2-гідроксіетил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід;  
 5 8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N-(2-метоксіетил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід;  
 8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-N-пропіл-4Н-хромен-6-карбоксамід;  
 8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N-етил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід;  
 8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N-(2-фторетил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід;  
 10 8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N-(3-метоксипропіл)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід;  
 8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-6-((R)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-карбоніл)-2-морфоліно-4Н-хромен-4-он;  
 15 8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-6-((S)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-карбоніл)-2-морфоліно-4Н-хромен-4-он;  
 8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N-метил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід;  
 N-(циклопропілметил)-8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід;  
 20 8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N-(2-метоксіетил)-N-метил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід;  
 8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-6-(1,4-оксазепан-4-карбоніл)-4Н-хромен-4-он; і  
 8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-6-(4-метоксипіперидин-1-карбоніл)-2-морфоліно-4Н-хромен-4-он; або її фармацевтично-прийнятна сіль.  
 25 Відповідно до додаткового аспекту винаходу, сполукою винаходу, що заслуговує особливої уваги, є похідна хроменону формули I, вибрана із будь-якої сполуки, перерахованої нижче:-  
 8-(1-(4-фторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід;  
 8-((1R)-1-(4-фторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід;  
 30 8-((1S)-1-(4-фторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід;  
 8-(1-(3,4-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід;  
 8-((1R)-1-(3,4-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід;  
 35 8-((1S)-1-(3,4-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід;  
 8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід;  
 40 8-((1R)-1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід;  
 8-((1S)-1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід;  
 45 N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-8-(1-(2,3,5-трифторфеніламіно)етил)-4Н-хромен-6-карбоксамід;  
 N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-8-((1R)-1-(2,3,5-трифторфеніламіно)етил)-4Н-хромен-6-карбоксамід;  
 N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-8-((1S)-1-(2,3,5-трифторфеніламіно)етил)-4Н-хромен-6-карбоксамід;  
 50 8-(1-(3-хлор-5-фторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід;  
 8-((1R)-1-(3-хлор-5-фторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід;  
 8-((1S)-1-(3-хлор-5-фторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід;  
 55 8-(1-((3,5-дифторфеніл)(метил) аміно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід;  
 8-((1R)-1-((3,5-дифторфеніл)(метил) аміно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід;  
 60 8-((1S)-1-((3,5-дифторфеніл)(метил) аміно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід;

8-((1S)-1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід;

8-(1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-6-(4-гідроксипіперидин-1-карбоніл)-2-морфоліно-4Н-хромен-4-он;

5 8-((1R)-1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-6-(4-гідроксипіперидин-1-карбоніл)-2-морфоліно-4Н-хромен-4-он;

8-((1S)-1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-6-(4-гідроксипіперидин-1-карбоніл)-2-морфоліно-4Н-хромен-4-он;

10 8-(1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-N-(2-гідроксіетил)-N-метил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід;

8-((1R)-1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-N-(2-гідроксіетил)-N-метил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід;

8-((1S)-1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-N-(2-гідроксіетил)-N-метил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід;

15 8-(1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-6-(4-гідроксипіперидин-1-карбоніл)-2-морфоліно-4Н-хромен-4-он;

8-((1R)-1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-6-(4-гідроксипіперидин-1-карбоніл)-2-морфоліно-4Н-хромен-4-он;

20 8-((1S)-1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-6-(4-гідроксипіперидин-1-карбоніл)-2-морфоліно-4Н-хромен-4-он;

8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-((R)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід;

8-((1R)-1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-((R)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід;

25 8-((1S)-1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-((R)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід;

8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-((S)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід;

30 8-((1R)-1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-((S)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід;

8-((1S)-1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-((S)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід;

8-(1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-N, N-диметил-2-((R)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід;

35 8-((1R)-1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-N, N-диметил-2-((R)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід;

8-((1S)-1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-N, N-диметил-2-((R)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід;

40 8-(1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-N-(2-гідроксіетил)-N-метил-2-((R)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід;

8-((1R)-1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-N-(2-гідроксіетил)-N-метил-2-((R)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід;

8-((1S)-1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-N-(2-гідроксіетил)-N-метил-2-((R)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід;

45 8-(1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-6-(4-гідроксипіперидин-1-карбоніл)-2-((R)-2-метилморфоліно)-4Н-хромен-4-он;

8-((1R)-1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-6-(4-гідроксипіперидин-1-карбоніл)-2-((R)-2-метилморфоліно)-4Н-хромен-4-он;

50 8-((1S)-1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-6-(4-гідроксипіперидин-1-карбоніл)-2-((R)-2-метилморфоліно)-4Н-хромен-4-он;

8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-((S)-3-метилморфоліно)-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід;

8-((1R)-1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-((S)-3-метилморфоліно)-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід; й

55 8-((1S)-1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-((S)-3-метилморфоліно)-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід; або його фармацевтично-прийнятна сіль.

Відповідно до ще одного додаткового аспекту винаходу, сполукою винаходу, що заслуговує особливої уваги, є похідна хроменону формули I, вибрана із будь-якої сполуки, перерахованої нижче:-

- 8-((1R)-1-(4-фторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід;  
 8-((1R)-1-(3,4-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід;  
 5 8-((1R)-1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід;  
 N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-8-((1R)-1-(2,3,5-трифторфеніламіно)етил)-4H-хромен-6-карбоксамід;  
 8-((1R)-1-(3-хлор-5-фторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід;  
 10 8-((1R)-1-((3,5-дифторфеніл)(метил) аміно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід;  
 8-((1R)-1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-6-(4-гідроксипіперидин-1-карбоніл)-2-морфоліно-4H-хромен-4-он;  
 15 8-((1R)-1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-N-(2-гідроксіетил)-N-метил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід;  
 8-((1R)-1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-6-(4-гідроксипіперидин-1-карбоніл)-2-морфоліно-4H-хромен-4-он;  
 8-((1R)-1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-((R)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід;  
 20 8-((1R)-1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-((S)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід;  
 8-((1R)-1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-N, N-диметил-2-((R)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід;  
 25 8-((1R)-1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-N-(2-гідроксіетил)-N-метил-2-((R)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід;  
 8-((1R)-1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-6-(4-гідроксипіперидин-1-карбоніл)-2-((R)-2-метилморфоліно)-4H-хромен-4-он; й  
 8-((1R)-1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-((S)-3-метилморфоліно)-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід; або його фармацевтично-прийнятна сіль.  
 30 Відповідно до ще одного додаткового аспекту винаходу, сполукою винаходу, що заслуговує особливу увагу, є похідна хроменону формули I, вибрана із будь-якої сполуки, перерахованої нижче:-  
 8-((1S)-1-(4-фторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід;  
 35 8-((1S)-1-(3,4-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід;  
 8-((1S)-1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід;  
 40 N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-8-((1S)-1-(2,3,5-трифторфеніламіно)етил)-4H-хромен-6-карбоксамід;  
 8-((1S)-1-(3-хлор-5-фторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід;  
 8-((1S)-1-((3,5-дифторфеніл)(метил) аміно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід;  
 45 8-((1S)-1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-6-(4-гідроксипіперидин-1-карбоніл)-2-морфоліно-4H-хромен-4-он;  
 8-((1S)-1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-N-(2-гідроксіетил)-N-метил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід;  
 50 8-((1S)-1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-6-(4-гідроксипіперидин-1-карбоніл)-2-морфоліно-4H-хромен-4-он;  
 8-((1S)-1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-((R)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід;  
 8-((1S)-1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-((S)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід;  
 55 8-((1S)-1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-N, N-диметил-2-((R)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід;  
 8-((1S)-1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-N-(2-гідроксіетил)-N-метил-2-((R)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід;

8-((1S)-1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-6-(4-гідроксипіперидин-1-карбоніл)-2-((R)-2-метилморфоліно)-4Н-хромен-4-он; й

8-((1S)-1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-((S)-3-метилморфоліно)-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід; або його фармацевтично-прийнятна сіль.

Відповідно до додаткового аспекту винаходу, особливою сполукою винаходу є сполука прикладу 3.06b; або її фармацевтично-прийнятна сіль.

Відповідно до додаткового аспекту винаходу, сполукою винаходу, що заслуговує особливої уваги, є (-)-8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід; або його фармацевтично-прийнятна сіль, де (-)- в хімічній назві означає оптичне обертання, виміряне з використанням умов, описаних в прикладі 3.06b.

Відповідно до додаткового аспекту винаходу, сполукою винаходу, що заслуговує особливої уваги, є 8-((1R)-1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід; або його фармацевтично-прийнятна сіль.

Відповідно до додаткового аспекту винаходу, сполукою винаходу, що заслуговує особливої уваги, є 8-((1S)-1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід; або його фармацевтично-прийнятна сіль.

Відповідно до додаткового аспекту винаходу, особливою сполукою винаходу є сполука прикладу 3.13b; або її фармацевтично-прийнятна сіль.

Відповідно до додаткового аспекту винаходу, сполукою винаходу, що заслуговує особливої уваги, є (-)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-8-(1-(2,3,5-трифторфеніламіно)етил)-4Н-хромен-6-карбоксамід; або його фармацевтично-прийнятна сіль, де (-)- в хімічній назві означає оптичне обертання, виміряне з використанням умов, описаних в прикладі 3.13b.

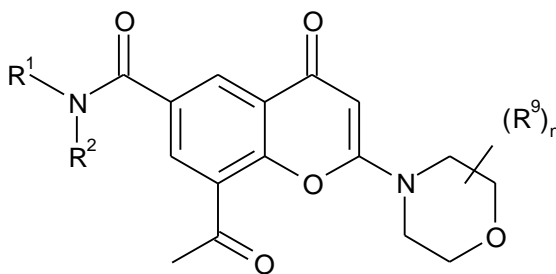
Відповідно до додаткового аспекту винаходу, сполукою винаходу, що заслуговує особливої уваги, є N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-8-((1R)-1-(2,3,5-трифторфеніламіно)етил)-4Н-хромен-6-карбоксамід; або його фармацевтично-прийнятна сіль.

Відповідно до додаткового аспекту винаходу, сполукою винаходу, що заслуговує особливої уваги, є N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-8-((1S)-1-(2,3,5-трифторфеніламіно)етил)-4Н-хромен-6-карбоксамід; або його фармацевтично-прийнятна сіль.

Другий аспект даного винаходу забезпечує спосіб одержання сполуки формули I, або її фармацевтично-прийнятної солі. Придатний спосіб ілюструється за допомогою наступних репрезентативних варіантів способу, у яких, якщо не зазначено інше,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $n$  та  $R^9$  приймають будь-які із значень, визначених вище. Необхідні вихідні речовини можуть бути одержані за стандартними методиками органічної хімії. Одержання таких вихідних речовин описується спільно з наступними репрезентативними варіантами способу і в рамках супровідних Прикладів. Альтернативно, необхідні вихідні речовини доступні за методиками, які аналогічні наведеним для ілюстрації, і які знаходяться в рамках звичайних знань хіміка-органіка.

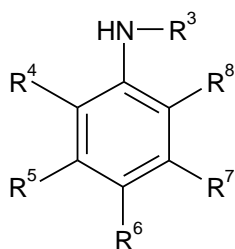
Придатні варіанти способу включають, наприклад, наступні:-

(a) Реакція, звичайно за присутності придатного активуючого засобу, сполуки формули II



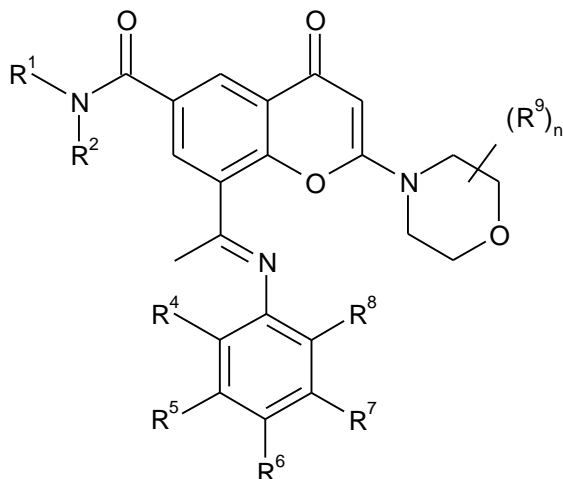
## II

де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $n$  та  $R^9$  приймають будь-які із значень, визначених вище, за виключенням того, що будь-яка присутня функціональна група за необхідності захищена, з амінопохідною формули III:



III

де  $R^3$  означає H та  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  та  $R^8$  приймають будь-які із значень, визначених вище, за виключенням того, що будь-яка функціональна група за необхідності захищена, за присутності  
 5 придатної основи, із забезпеченням проміжної сполуки формули IV:



IV

яку потім відновлюють придатним відновником з утворенням сполуки формули I, після чого  
 10 будь-які захисні групи, які присутні, видаляють.

Придатний активуючий засіб для реакції включає, наприклад, кислоту Льюїса, таку як тетрахлорид олова (IV), трихлорид алюмінію (III) або тетрахлорид титану (IV). Зручно, якщо придатний каталізатор являє собою тетрахлорид титану (IV).

Зручно, якщо реакцію проводять за присутності придатної основи, такої як органічна основа, така як піридин, 4-диметиламінопіридин, триетиламін або N-метилморфолін. Зручно, якщо  
 15 придатна основа являє собою триетиламін.

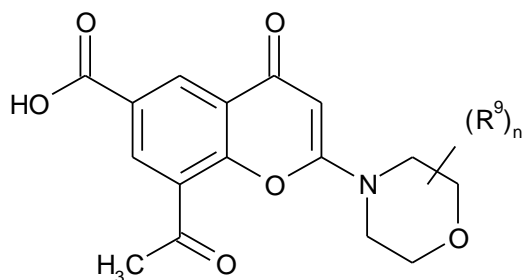
Реакцію звичайно проводять за присутності придатного розчинника або розріджувача, такого як, наприклад, N, N-диметилформамід, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, 1,2-диметоксіетан, бензол, толуол, ксилол, галогенівані розчинники, такі як дихлорметан, хлорформ або  
 20 чотиріхлористий вуглець, і при температурі в діапазоні, наприклад, від  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ , переважно в діапазоні від  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Придатний відновник являє собою борогідрид металу, такий як, наприклад, ціанотригідроборат натрію. Реакцію відновлення звичайно проводять за присутності придатного розчинника або розріджувача, такого як, наприклад, спирт, такий як метанол або етанол, або суміш розчинників, що містить спирти, як правило, за присутності слабкої кислоти, такої як  
 25 оцтова кислота. Реакцію звичайно проводять при температурі в діапазоні, наприклад, від  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Сполуки формули II можуть бути, наприклад, одержані за реакцією крос-сполучення сполуки формули V:

30

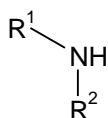




V

де  $n$  та  $R^9$  мають будь-яке із значень, визначених вище, за виключенням того, що будь-яка присутня функціональна група за необхідності захищена, з аміносполукою Формули VI:

5



VI

де  $R^1$  та  $R^2$  мають будь-яке із значень, визначених вище, за присутності придатного агента сполучення, такого як, наприклад, TSTU (тетрафторборат 2-(2,5-діоксопіролідін-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилізоуронію), після чого будь-які захисні групи, які присутні, видаляють.

10

Реакцію звичайно проводять за присутності придатної основи. Придатною основою є, наприклад, основа - органічний амін, такий як, наприклад, піридин, 2,6-лутидин, колідин, 4-диметиламінопіридин, триетиламін, N-метилморфолін, діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, діізопропілетиламін, або, наприклад, карбонат лужного або лужноземельного металу, наприклад, карбонат натрію, карбонат калію або карбонат кальцію.

15

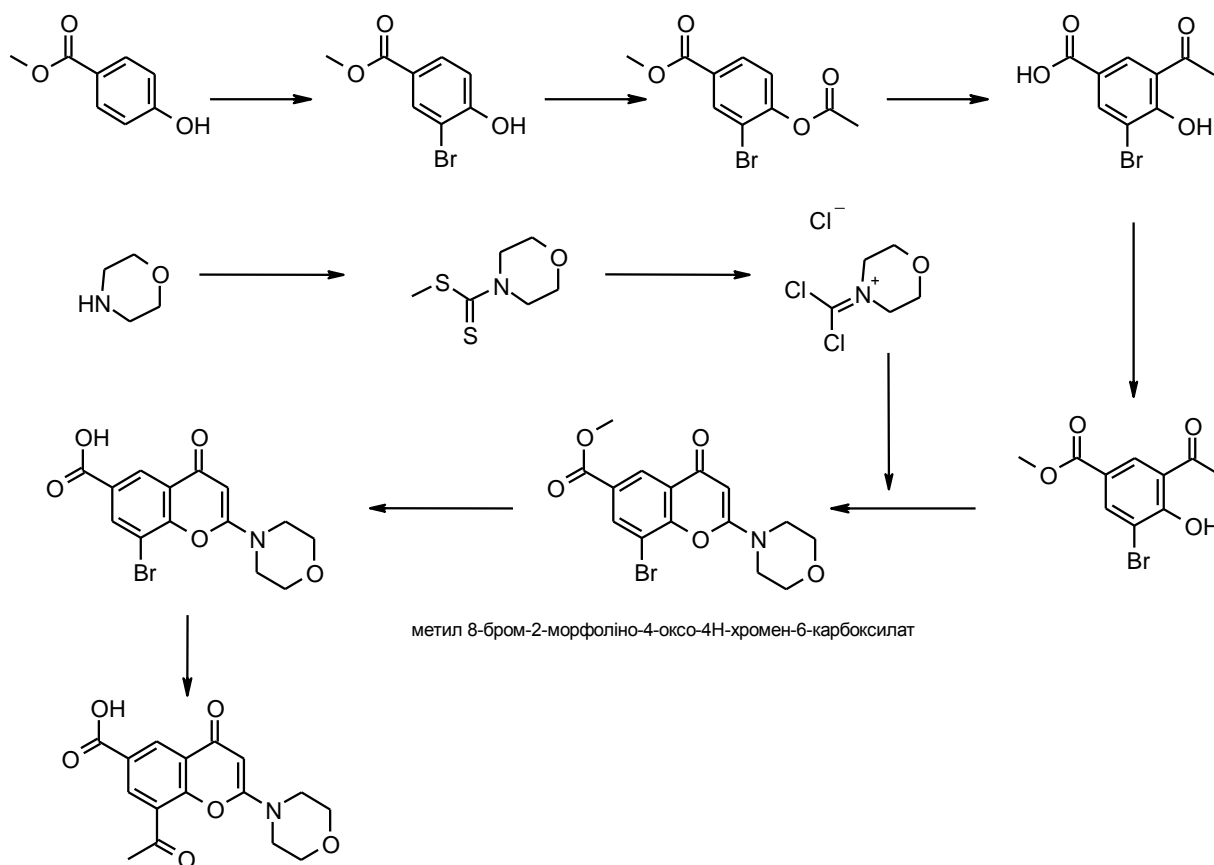
Реакцію звичайно проводять за присутності придатного інертного розчинника або розріджувача, такого як, наприклад, N, N-диметилформамід, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, 1,2-диметоксіетан, бензол, толуол, ксилол, метанол, етанол, галогенівані розчинники, такі як дихлорметан, хлорформ або чотирихлористий вуглець, і при температурі в діапазоні, наприклад, від  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ , переважно в діапазоні від  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

20

Сполуки формули III можуть бути одержані за звичайними методиками або доступні для придбання, відомі в літературі, або вони можуть бути одержані за допомогою стандартних способів, відомих в рівні техніки.

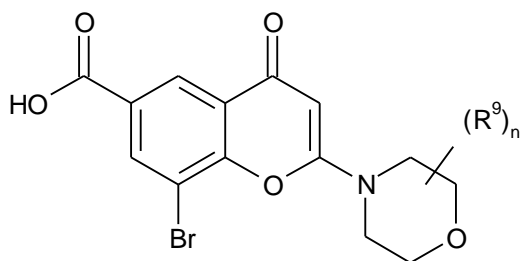
Сполуки формули V можуть бути одержані за методиками, аналогічним описаним в прикладі 1.00 даного документа, де наведений спосіб одержання вихідної речовини, 8-ацетил-N-(2-(диметиламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду. Зокрема, сполуки формули V можуть бути одержані за методиками відповідно до наступної схеми:

25



Наприклад, сполуки формули V можуть бути одержані шляхом реакції сполуки формули VII:

5



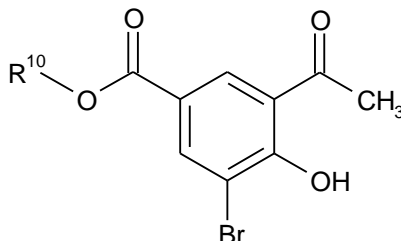
VII

де  $n$  та  $R^9$  мають будь-яке із значень, визначених вище, за виключенням того, що будь-яка присутня функціональна група за необхідності захищена, з придатним стананом, таким як, наприклад, трибутил(1-етоксивініл)станан, в типових умовах реакції Стила (докладніше про такі умови див., наприклад: "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions", друге видання, під ред. Armin Meijere, François Diederich, Wiley-VCH, 2004, том 1, с. 125), після чого будь-які захисні групи, які присутні, видаляють.

Придатний каталізатор для реакції включає, наприклад, металевий каталізатор, такий як паладій(0), паладій(II), наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), хлорид паладію(II), бромід паладію(II), біс(трифенілфосфін)хлорид паладію(II), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II), трис(дибензиліденацетон)дипаладій. Необов'язково, каталізатор може бути утворений in-situ за реакцією одного або декількох вищезазначених каталізаторів з триалкілфосфіном, таким як, наприклад, три-N-бутилфосфін або трициклогексилфосфін.

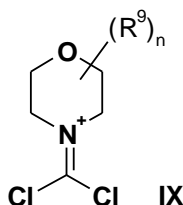
Реакцію звичайно проводять за присутності придатного розчинника або розріджувача, такого як, наприклад, N, N-диметилформамід, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, 1,2-диметоксіетан, бензол, толуол, ксилол і при температурі в діапазоні, наприклад, від 20 °C до 150 °C, переважно в діапазоні від 60 °C до 120 °C.

5 Сполуки формули VII можуть бути, наприклад, одержані шляхом реакції сполуки формули VIII:



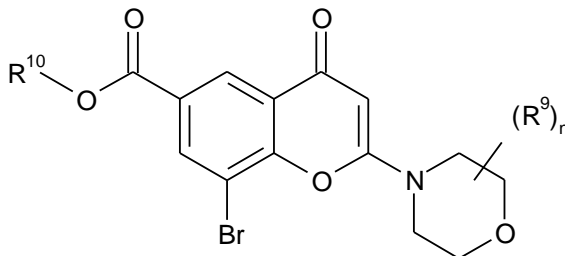
VIII

10 де R¹⁰ означає (1-6C)алкіл, звичайно метил або етил, зі сполукою формули IX:



IX

15 де n та R⁹ приймають будь-які із значень, визначених вище, за присутності придатного активуючого засобу, такого як, наприклад, кислота Льюїса, така як, наприклад, комплекс трифториду бору і діетилового ефіру, із забезпеченням сполуки формули VIIIa:



VIIIa

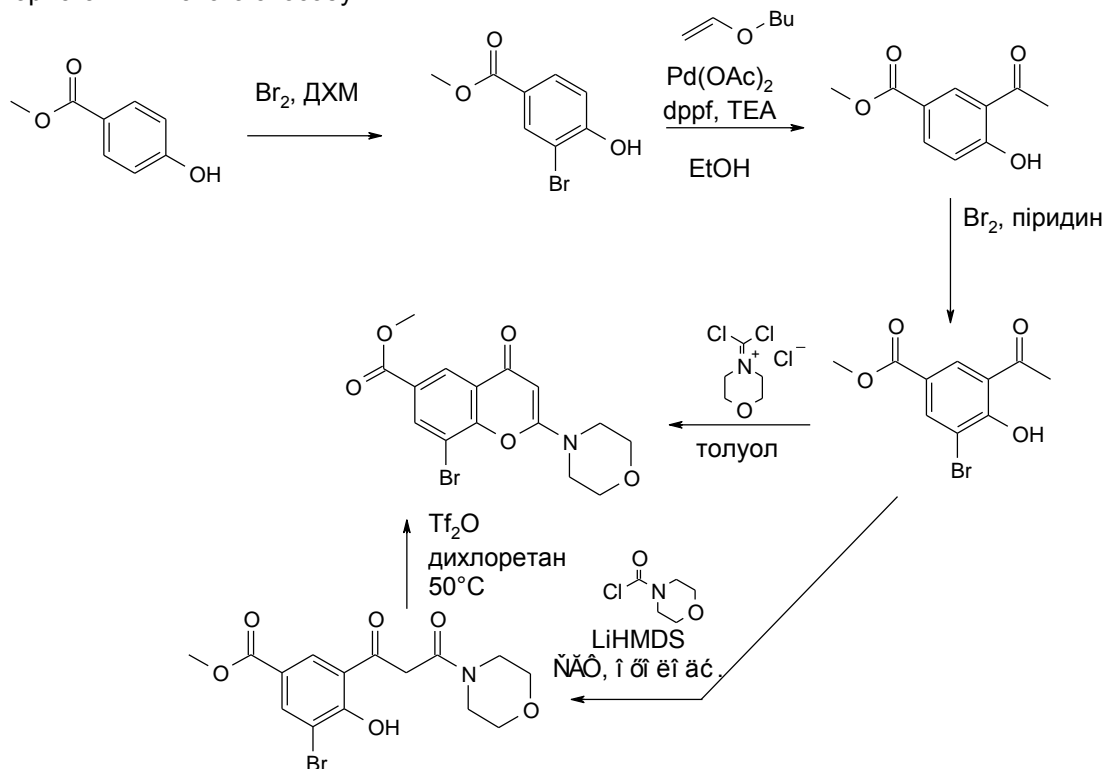
20 після чого може бути проведена реакція омилення з утворенням сполуки формули VII.

Реакцію сполук Формули VIII зі сполуками Формули IX звичайно проводять за присутності придатного розчинника або розріджувача, такого як, наприклад, N, N-диметилформамід, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, 1,2-диметоксіетан, бензол, толуол, ксилол, галогенівані розчинники, такі як дихлорметан, хлорформ або чотирихлористий вуглець, і при температурі в  
25 діапазоні, наприклад, від 20 °C до 150 °C, переважно в діапазоні від 60 °C до 120 °C.

Реакція омилення може бути проведена, наприклад, шляхом обробки гідроксидом лужного або лужноземельного металу, таким як гідроксид літію, калію або натрію, в придатному розчиннику, такому як, наприклад, метанол або суміш етанолу і води або змішуваний з водою органічний розчинник, такий як, наприклад, тетрагідрофуран або діоксан, при температурі в  
30 діапазоні, наприклад, від 0 °C до -100 °C, переважно в діапазоні 20-40 °C.

Сполуки формули VIII описані в літературі (Ger. Offen, DE 4318756, 1994 і Aust. J. Chem. 2003, 56, 1099), або вони можуть бути одержані за допомогою стандартних способів, відомих в рівні техніки.

Сполуки формули VIIIa альтернативно можуть бути одержані за методиками відповідно до наступної схеми, яка описана більш докладно в прикладі 1.00 даного документа, де забезпечується спосіб одержання метил 8-бром-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксилату з використанням такого способу:



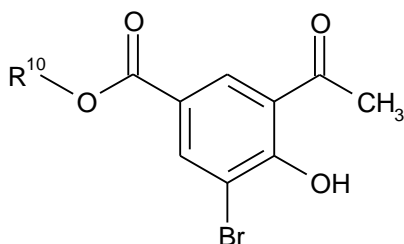
5

де, ДХМ означає дихлорметан, LiHMDS означає біс(триметил силіл)амід літію, EtOH означає етанол, Dppf означає 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен, TEA означає триетиламін,

10

ТГФ означає тетрагідрофуран і Tf<sub>2</sub>O означає трифторметансульфоновий ангідрид.

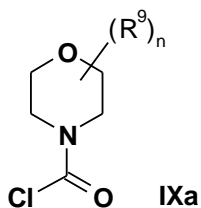
Наприклад, сполуки формули VIIIa можуть бути одержані шляхом реакції сполуки формули VIII:



VIII

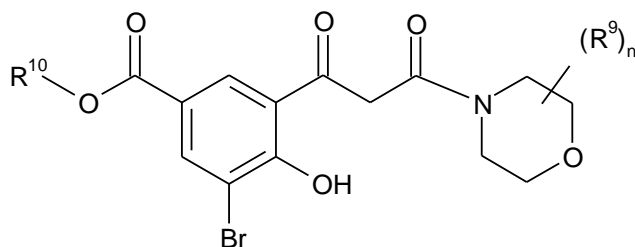
15

де R<sup>10</sup> означає (1-6C)алкіл, звичайно метил або етил, зі сполукою формули IXa:



IXa

де  $n$  та  $R^9$  приймають будь-які із значень, визначених вище, за присутності придатного активуючого засобу, такого як, наприклад, сильна основа, така як, наприклад, біс(триметил силіл)амід літію, із забезпеченням сполуки формули VIIIb:



VIIIb

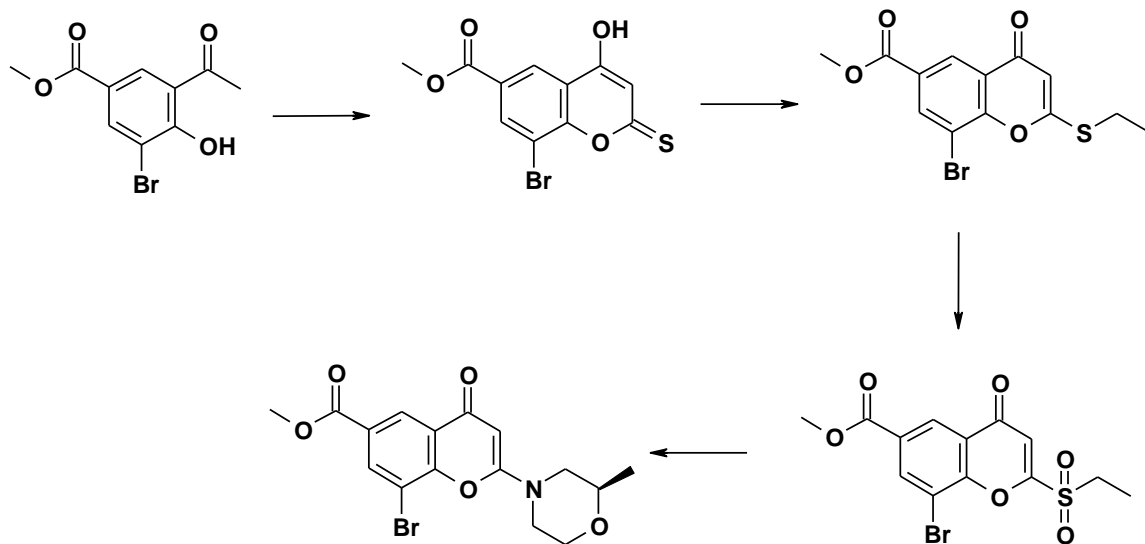
5

після чого може бути виконана реакція замикання кільця з утворенням сполуки формули VIIIa.

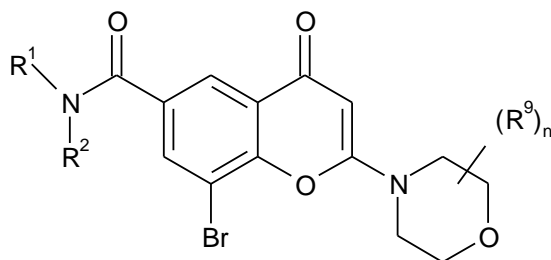
10 Реакцію сполук Формули VIII зі сполуками Формули IXa звичайно проводять за присутності придатного розчинника або розріджувача, такого як, наприклад, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, 1,2-диметоксіетан, бензол, толуол або ксилол і при температурі в діапазоні, наприклад, від -100 °C до температури навколишнього середовища, переважно в діапазоні від -80 °C до 20 °C.

15 Реакція замикання кільця з перетворенням сполуки формули VIIIb на сполуку формули VIIIa може бути проведена, наприклад, шляхом обробки дегідратуючим реагентом, таким як, наприклад, трифторметансульфоновий ангідрид, в придатному розчиннику, такому як, наприклад, дихлоретан при температурі в діапазоні, наприклад, від 0 °C до -100 °C, звичайно в діапазоні 20-60 °C.

20 Альтернативно, сполука формули VIIIa може бути одержана відповідно до наступної схеми, яка описана більш докладно в прикладі 9.0 даного документа, якій описує одержання метил 8-бром-2-((R)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксилату:



25 Альтернативно, сполуки формули II можуть бути, наприклад, одержані шляхом реакції сполуки формули XVI:



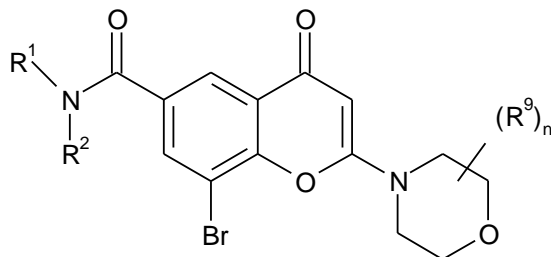
## XVI

де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $n$  та  $R^9$  приймають будь-які із значень, визначених вище, за виключенням того, що будь-яка присутня функціональна група за необхідності захищена, з придатним стананом, таким як, наприклад, трибутил(1-етоксивініл)станан, в типових умовах реакції Стила (докладніше про такі умови див., наприклад: "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions", друге видання, під ред. Armin Meijere, François Diederich, Wiley-VCH, 2004, том 1, с. 125), після чого будь-які захисні групи, які присутні, видаляють.

Придатний каталізатор для реакції Стила включає, наприклад, металевий каталізатор, такий як паладій(0), паладій(II), наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), хлорид паладію(II), бромід паладію(II), біс(трифенілфосфін)хлорид паладію(II), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II), трис(добензиліденацетон)дипаладій. Необов'язково, каталізатор може бути утворений in-situ за реакцією одного або декількох вищезазначених каталізаторів з триалкілфосфіном, таким як, наприклад, три-N-бутилфосфін або трициклогексилфосфін.

Реакцію звичайно проводять за присутності придатного розчинника або розріджувача, такого як, наприклад, N, N-диметилформамід, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, 1,2-диметоксіетан, бензол, толуол, ксилол і при температурі в діапазоні, наприклад, від 20 °C до 150 °C, звичайно в діапазоні від 60 °C до 120 °C.

Альтернативно, сполуки формули II можуть бути, наприклад, одержані шляхом реакції сполуки формули XVI:



## XVI

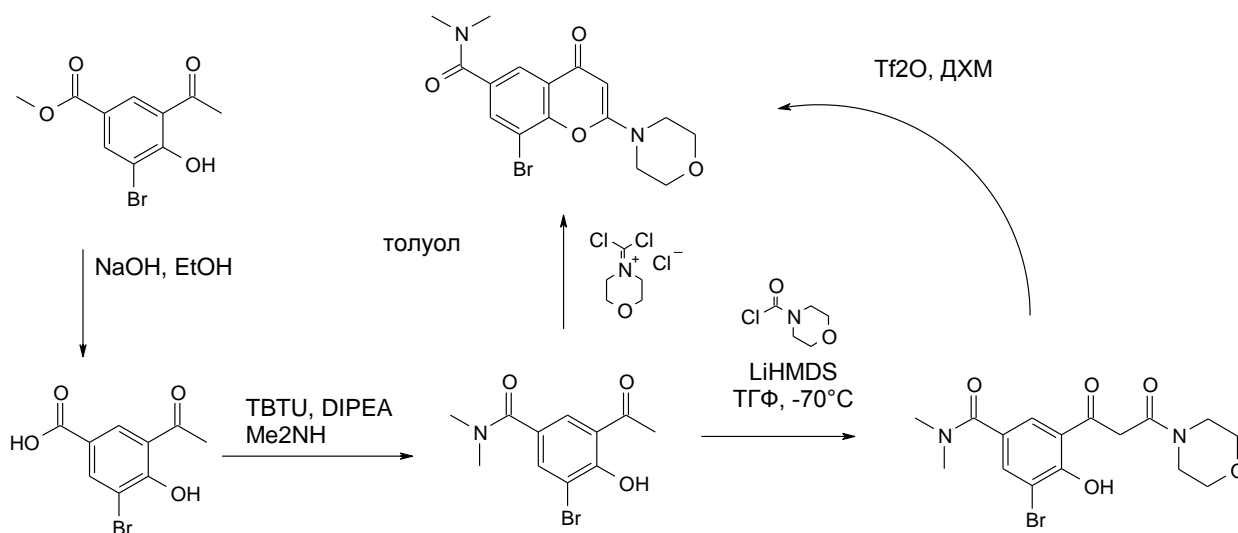
де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $n$  та  $R^9$  приймають будь-які із значень, визначених вище, за виключенням того, що будь-яка присутня функціональна група за необхідності захищена, з придатним алкеном, таким як, наприклад, (1-вінілокси)бутан, в типових умовах реакції Хека, після чого будь-які захисні групи, які присутні, видаляють.

Придатний каталізатор для реакції Хека включає, наприклад, металевий каталізатор, такий як паладій(0), паладій(II), наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), хлорид паладію(II), бромід паладію(II), біс(трифенілфосфін)хлорид паладію(II), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II), трис(добензиліденацетон)дипаладій; Необов'язково, каталізатор може бути утворений in-situ за реакцією одного або декількох вищезазначених каталізаторів з триалкілфосфіном, таким як, наприклад, три-N-бутилфосфін або трициклогексилфосфін.

Зручно, якщо каталізатор являє собою ацетат паладію (II) за присутності біс(1,3-дифенілфосфіно)пропану.

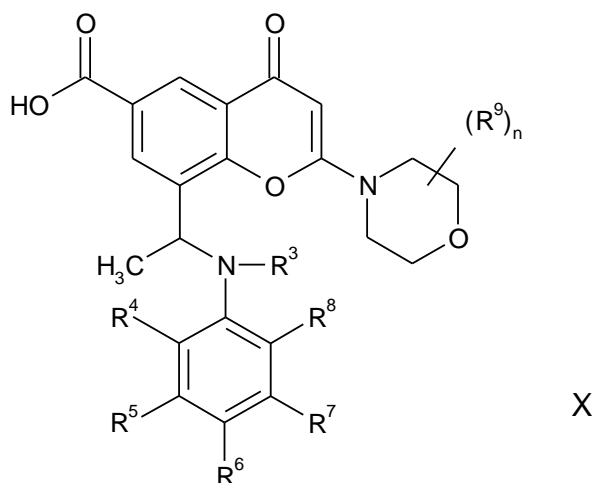
Реакцію звичайно проводять за присутності придатного розчинника або розріджувача, такого як, наприклад, N, N-диметилформамід, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, 1,2-диметоксіетан, бензол, толуол, ксилол або спирти і при температурі в діапазоні, наприклад, від 20 °C до 150 °C.

Звичайно використовують етиленгліколь і реакцію проводять при температурі між 90-130 °C. Прикладом схеми способу, яка може бути використана для синтезу сполуки формули XVI, такої як, наприклад, 8-бром-N, N-диметил-2-(морфолін-4-іл)-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід, є наступна схема:



де, ДХМ означає дихлорметан, LiHMDS означає біс(триметил силіл)амід літію, EtOH означає етанол, DIPEA означає діізопропілетиламін, ТГФ означає тетрагідрофуран,  $\text{Tf}_2\text{O}$  означає трифторметансульфоновий ангідрид і TBTU означає тетрафторборат 2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилізоуронію.

(b) Реакція крос-сполучення, звичайно за присутності придатного каталізатора, як визначено вище, сполуки формули X:



де  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  та  $\text{R}^8$ , n та  $\text{R}^9$  приймають будь-які із значень, визначених вище, за виключенням того, що будь-яка присутня функціональна група за необхідності захищена, звичайно за присутності придатної основи, з аміном Формули VI:

де  $R^1$  та  $R^2$  приймають будь-які із значень, визначених вище, за виключенням того, що будь-яка функціональна група за необхідності захищена, за присутності придатного агента сполучення, такого як, наприклад, TSTU (тетрафторборат 2-(2,5-діокспіролідин-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилізоуронію) або TBTU (тетрафторборат 2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилізоуронію), після чого будь-які захисні групи, які присутні, видаляють.

Реакцію звичайно проводять за присутності придатного інертного розчинника або розріджувача, такого як, наприклад, N, N-диметилформамід, N-метилпіролідон, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, 1,2-диметоксіетан, бензол, толуол, ксилол, метанол, етанол, галогенівані розчинники, такі як дихлорметан, хлорформ або чотирихлористий вуглець, і при температурі в діапазоні, наприклад, від  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ , переважно в діапазоні від  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

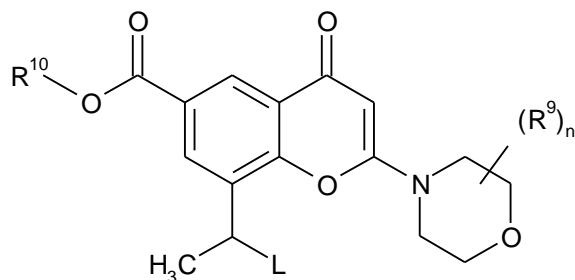
Chemical structure of a substituted coumarin derivative. The structure features a coumarin core with a carboxylate group ( $R^{10}$ ) at position 3, a morpholine ring at position 4, and a 1-methyl-4,5,6,7-tetrasubstituted phenyl group at position 2. The morpholine ring is substituted with an  $(R^9)_n$  group. The phenyl ring is substituted with  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , and  $R^8$  groups.

де  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  та  $R^9$  мають будь-яке із значень, визначених вище, та  $R^{10}$  означає (1-6C)алкіл, звичайно метил або етил.

Реакція омилення може бути проведена, наприклад, шляхом обробки сполуки формули Ха гідроксидом лужного або лужноземельного металу, такого як гідроксид літію, калію або натрію, в придатному розчиннику, такому як, наприклад, суміш етанолу і води або змішуваний з водою органічний розчинник, такий як, наприклад, тетрагідрофуран або діоксан, при температурі в діапазоні, наприклад, від 0 °C до -100 °C, переважно в діапазоні 20-40 °C.

30

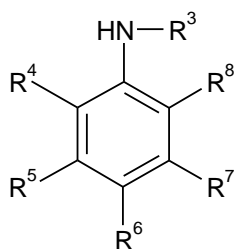




XI

де  $n$  та  $R^9$  мають будь-яке із значень, визначених вище,  $R^{10}$  означає (1-6C)алкіл, звичайно метил або етил, і  $L$  означає заміщувану групу, з амінопохідною формули III

5



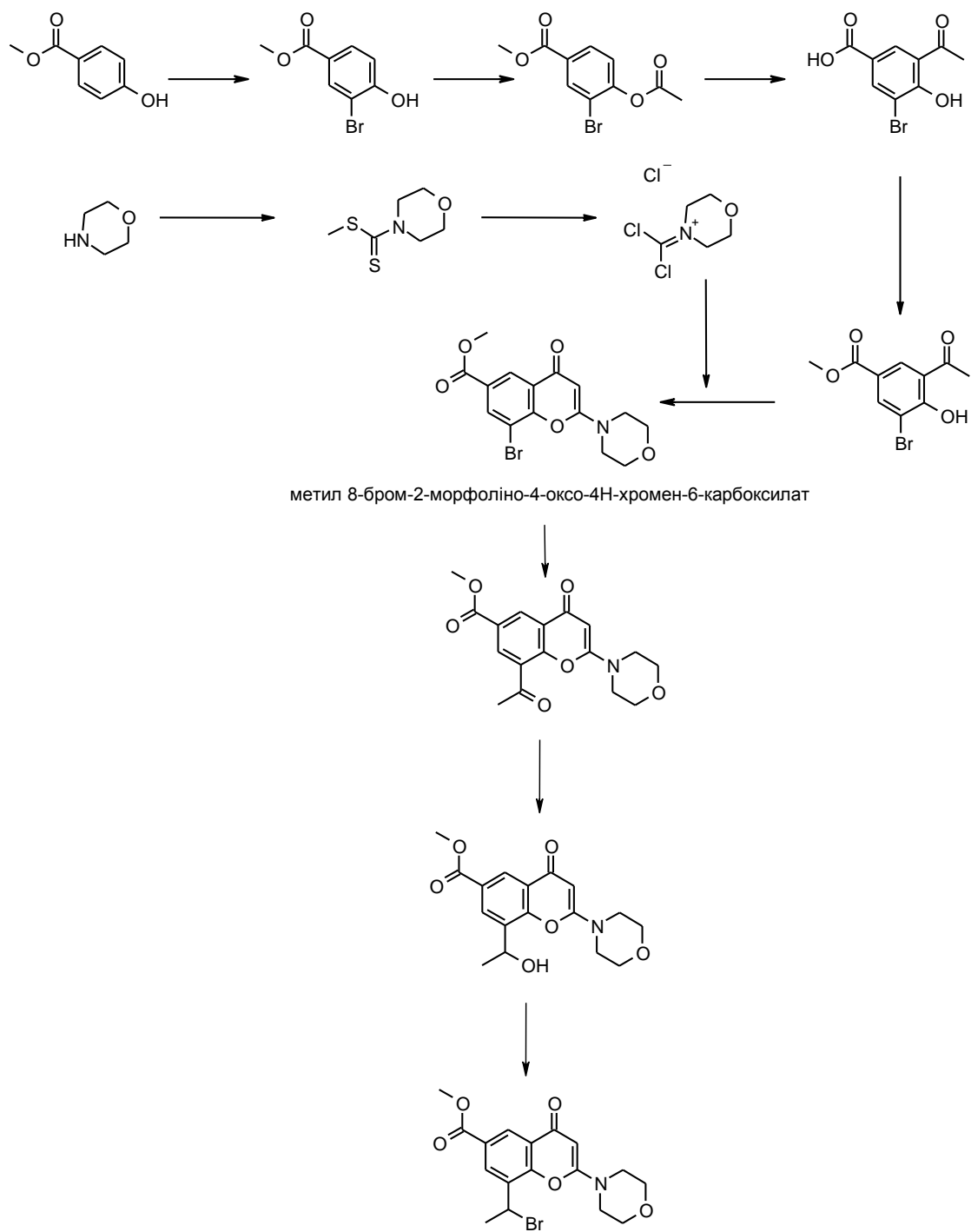
III

де  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  та  $R^8$  мають будь-яке із значень, визначених вище, після чого будь-які захисні групи, які присутні, видаляють.

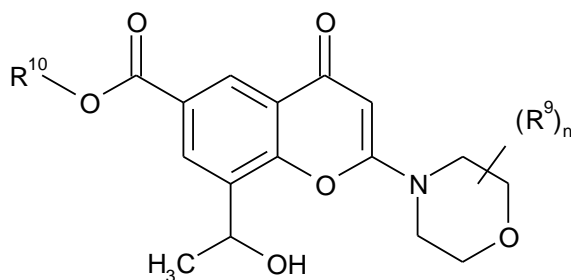
10 Придатною заміщуваною групою  $L$  є, наприклад, галогенна група, така як хлор, бром, йод, трифторметансульфоніл або метансульфоніл. Зручно, якщо заміщуваною групою  $L$  є бром.

Реакцію звичайно проводять за присутності придатного інертного розчинника або розріджувача, такого як, наприклад,  $N$ ,  $N$ -диметилформамід, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, 1,2-диметоксіетан, бензол, толуол, ксилол, метанол, етанол, галогенівані розчинники, такі як  
15 дихлорметан, хлорформ або чотирихлористий вуглець, і при температурі в діапазоні, наприклад, від  $-50^\circ\text{C}$  до  $100^\circ\text{C}$ , переважно в діапазоні від  $0^\circ\text{C}$  до  $30^\circ\text{C}$ .

Сполуки формули XI можуть бути одержані за методиками, аналогічним описаним в прикладі 2.00 даного документа, де наведений спосіб одержання вихідної речовини, 8-(1-(3-хлор-2-фторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбонової кислоти. Зокрема,  
20 сполуки формули XI можуть бути одержані за методиками відповідно до наступної схеми:



Наприклад, сполуки формули XI можуть бути одержані шляхом реакції сполуки формули XII:

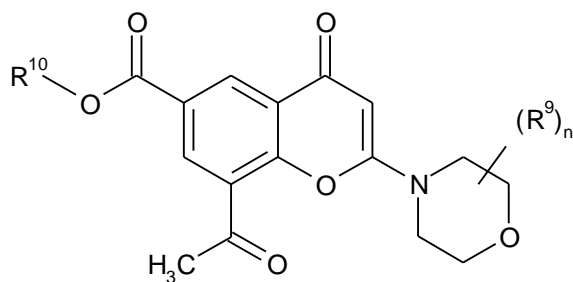


## XII

де n та R<sup>9</sup> мають будь-яке із значень та R<sup>10</sup> означає (1-6C)алкіл, звичайно метил або етил, з реагентом, таким як галогенуючий реагент, наприклад, бромуючий реагент, такий як, наприклад, трибромід фосфору.

Реакцію звичайно проводять за присутності придатного інертного розчинника або розріджувача, такого як, наприклад, N, N-диметилформамід, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, 1,2-диметоксіетан, бензол, толуол, ксилол, галогенівані розчинники, такі як ДХМ, хлороформ або чотирхлористий вуглець, і при температурі в діапазоні, наприклад, від -50 °C до 100°C, переважно в діапазоні від 0 °C до 30°C.

Сполуки формули XII можуть бути, наприклад, одержані шляхом реакції сполуки формули XIII:



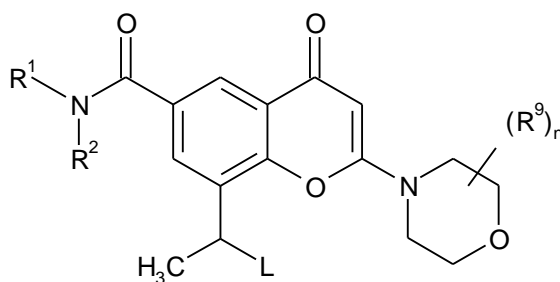
## XIII

де n та R<sup>9</sup> мають будь-яке із значень та R<sup>10</sup> означає (1-6C)алкіл, звичайно метил або етил, з відновником, таким як гідрид, наприклад, реагент - похідна борогідриду, такий як борогідрид натрію.

Реакцію звичайно проводять за присутності придатного розчинника або розріджувача, такого як, наприклад, спирти (метанол, етанол) або суміш розчинників, що містить спирти і при температурі в діапазоні, наприклад, від -50 °C до 50°C, переважно в діапазоні від 0 °C до 20°C.

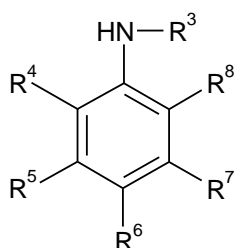
Сполуки формули XIII можуть бути одержані шляхом сполучення сполук Формули VIIIa з придатним стананом, таким як, наприклад, трибутил(1-етоксивініл)станан, в типових умовах реакції Стила з використанням умов, викладених в варіанті способу (а). Альтернативно, сполуки формули XIII можуть бути одержані шляхом сполучення сполук Формули VIIIa з придатним алкеном, таким як, наприклад, (1-вінілокси)бутан, в типових умовах реакції Хека (див. умови, викладені в варіанті способу (а)).

(с) Реакція, звичайно за присутності придатного каталізатора, як визначено вище, в варіанті способу (b) вище, сполуки формули XIV:



XIV

де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $n$  та  $R^9$  приймають будь-які із значень, визначених вище, за виключенням того, що  
 5 будь-яка присутня функціональна група за необхідності захищена і  $L$  означає заміщувану групу,  
 з амінопохідною формули III



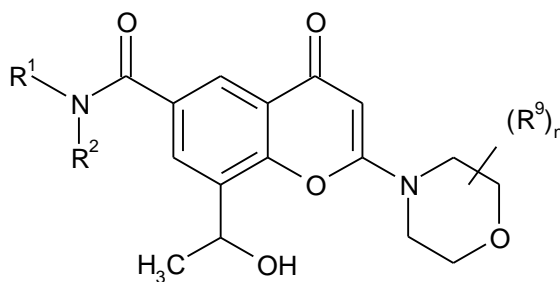
III

де  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  та  $R^8$  мають будь-яке із значень, визначених вище, після чого будь-які  
 10 захисні групи, які присутні, видаляють.

Придатною заміщуваною групою  $L$  є, наприклад, галогенна група, така як хлор, бром, йод, метансульфонільна або трифторметансульфонільна група. Зручно, якщо заміщуваною групою  $L$  є бром.

Реакцію звичайно проводять за присутності придатного інертного розчинника або  
 15 розріджувача, такого як, наприклад,  $N$ ,  $N$ -диметилформамід,  $N$ -метилпіролідон, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, 1,2-диметоксіетан, бензол, толуол, ксилол, метанол, етанол, галогенівані розчинники, такі як дихлорметан, хлорформ або чотирихлористий вуглець, і при температурі в діапазоні, наприклад, від  $-50^\circ\text{C}$  до  $100^\circ\text{C}$ , переважно в діапазоні від  $0^\circ\text{C}$  до  $50^\circ\text{C}$ . Зручно, якщо придатний інертний розчинник являє собою  $N$ ,  $N$ -диметилформамід.

20 Сполуки формули XIV можуть бути, наприклад, одержані за реакцією, звичайно за присутності придатного каталізатора, як визначено вище, сполуки формули XV:

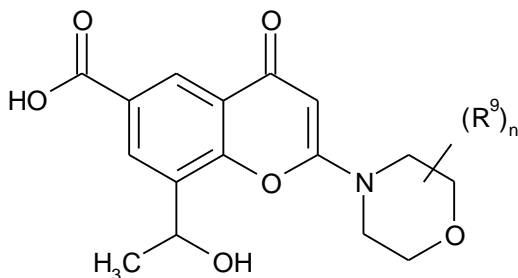


XV

25 де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $n$  та  $R^9$  мають будь-яке із значень, визначених вище, з реагентом, таким як галогенуючий реагент, наприклад, бромуючий реагент, такий як, наприклад, трибромід фосфору. Реакцію звичайно проводять за присутності придатного інертного розчинника або розріджувача, такого як, наприклад,  $N$ ,  $N$ -диметилформамід, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, 1,2-диметоксіетан, бензол, толуол, ксилол, галогенівані розчинники, такі як дихлорметан,

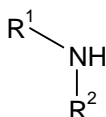
хлорформ або чотирихлористий вуглець, і при температурі в діапазоні, наприклад, від  $-50^{\circ}\text{C}$  до  $100^{\circ}\text{C}$ , переважно в діапазоні від  $0^{\circ}\text{C}$  до  $30^{\circ}\text{C}$ .

Сполуки формули XV можуть бути, наприклад, одержані за реакцією крос-сполучення, звичайно за присутності придатного каталізатора, як визначено вище, в варіанті способу (b),  
 5 сполуки формули XVa:



XVa

де  $n$  та  $R^9$  приймають будь-які із значень, визначених вище, за виключенням того, що будь-  
 10 яка присутня функціональна група за необхідності захищена, звичайно за присутності придатної основи, з аміном Формули VI:



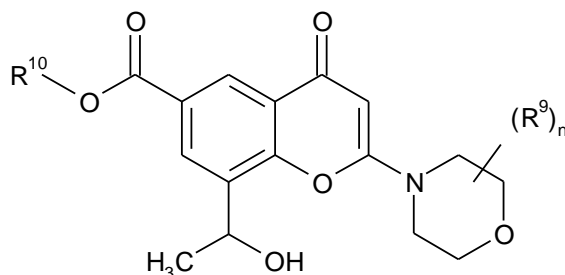
VI

де  $R^1$  та  $R^2$  приймають будь-які із значень, визначених вище, за виключенням того, що будь-  
 15 яка функціональна група за необхідності захищена, за присутності придатного агента сполучення, такого як, наприклад, TSTU (тетрафторборат 2-(2,5-діоксопіролідін-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилізоуронію) або TBTU (тетрафторборат 2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилізоуронію), після чого будь-які захисні групи, які присутні, видаляють.

Реакцію звичайно проводять за присутності придатної основи. Придатною основою є, наприклад, основа - органічний амін, такий як, наприклад, піридин, 2,6-лутидин, колідин, 4-диметиламінопіридин, триетиламін, N-метилморфолін, діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен, діізопропілетиламін, або, наприклад, карбонат лужного або лужноземельного металу або гідроксид, наприклад, карбонат натрію, карбонат калію, карбонат кальцію, гідроксид натрію або  
 25 гідроксид калію.

Реакцію звичайно проводять за присутності придатного інертного розчинника або розріджувача, такого як, наприклад, N, N-диметилформамід, N-метилпіролідон, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, 1,2-диметоксіетан, бензол, толуол, ксилол, метанол, етанол, галогенівані розчинники, такі як дихлорметан, хлорформ або чотирихлористий вуглець, і при  
 30 температурі в діапазоні, наприклад, від  $-50^{\circ}\text{C}$  до  $100^{\circ}\text{C}$ , переважно в діапазоні від  $0^{\circ}\text{C}$  до  $30^{\circ}\text{C}$ .

Сполуки формули XVa можуть бути, наприклад, одержані за реакцією омилення сполуки формули XII:



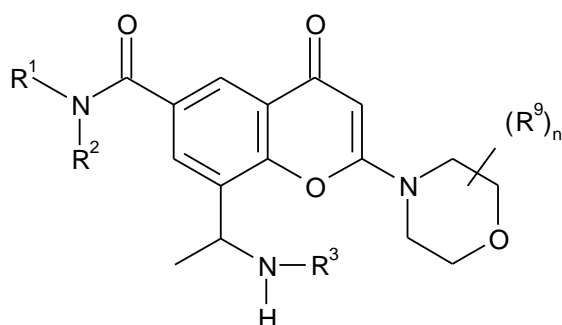
## XII

де  $n$  та  $R^9$  мають будь-яке із значень та  $R^{10}$  означає (1-6C)алкіл, звичайно метил або етил.

Реакція омилення може бути проведена, наприклад, шляхом обробки сполуки формули XII гідроксидом лужного або лужноземельного металу, такого як гідроксид літію, калію або натрію в придатному розчиннику, такому як, наприклад, метанол, або суміш етанолу і води або змішуваний з водою органічний розчинник, такий як, наприклад, тетрагідрофуран або діоксан, при температурі в діапазоні, наприклад, від  $0^\circ\text{C}$  до  $-100^\circ\text{C}$ , переважно в діапазоні  $20-40^\circ\text{C}$ .

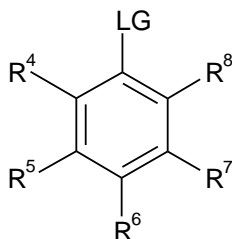
Альтернативно, сполуки формули XV можуть бути, наприклад, одержані за реакцією відновлення сполуки формули II, де використовують придатний відновник, такий як, наприклад, борогідрид металу, такий як, наприклад, борогідрид натрію. Реакцію звичайно проводять за присутності придатного розчинника або розріджувача, такого як, наприклад, спирт, такий як метанол або етанол, або суміш розчинників, що містить спирти, як правило, за присутності слабкої кислоти, такої як оцтова кислота. Реакцію звичайно проводять при температурі в діапазоні, наприклад, від  $0^\circ\text{C}$  до  $30^\circ\text{C}$ .

(d) Реакція сполуки формули XVII:



## XVII

де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $n$  та  $R^9$  приймають будь-які із значень, визначених вище, за виключенням того, що будь-яка присутня функціональна група захищена, з сполукою Формули IIIa

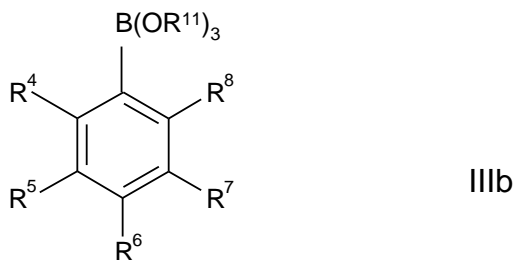


## IIIa

де  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  та  $R^8$  мають будь-яке із значень, визначених вище, і LG означає придатну відхідну групу, таку як, наприклад, галогенна група, така як хлор, бром, йод (звичайно бром або йод), після чого будь-які захисні групи, які присутні, видаляють.

Придатні реакції цього типу описуються як типові реакції сполучення Бухвальда за допомогою паладію в роботі "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions", друге видання, під ред. Armin Meijere, François Diederich, Wiley-VCH, 2004, том 1, с. 699).

Альтернативно, сполуки формули I можуть бути одержані за типовим реакціям сполучення Чан-Лама, у яких сполука формули XVII піддають реакції зі сполукою формули IIIb:

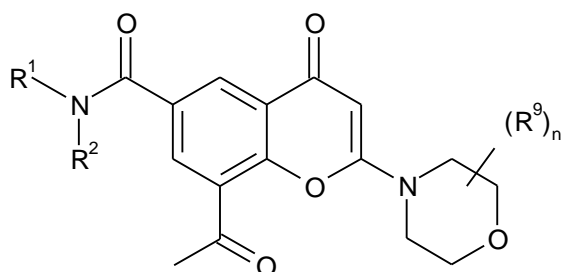


5

де, R<sup>11</sup> означає (1-3C)алкіл або H. Таку реакцію звичайно каталізують джерелом міді, таким як, наприклад, ацетат міді (II) в ДХМ і проводять при впливі атмосферного кисню при температурі навколишнього середовища (Tetrahedron Letters, 1998, 2933).

10

Сполуки формули XVII можуть бути, наприклад, одержані за реакцією відновного амінування сполуки формули II:



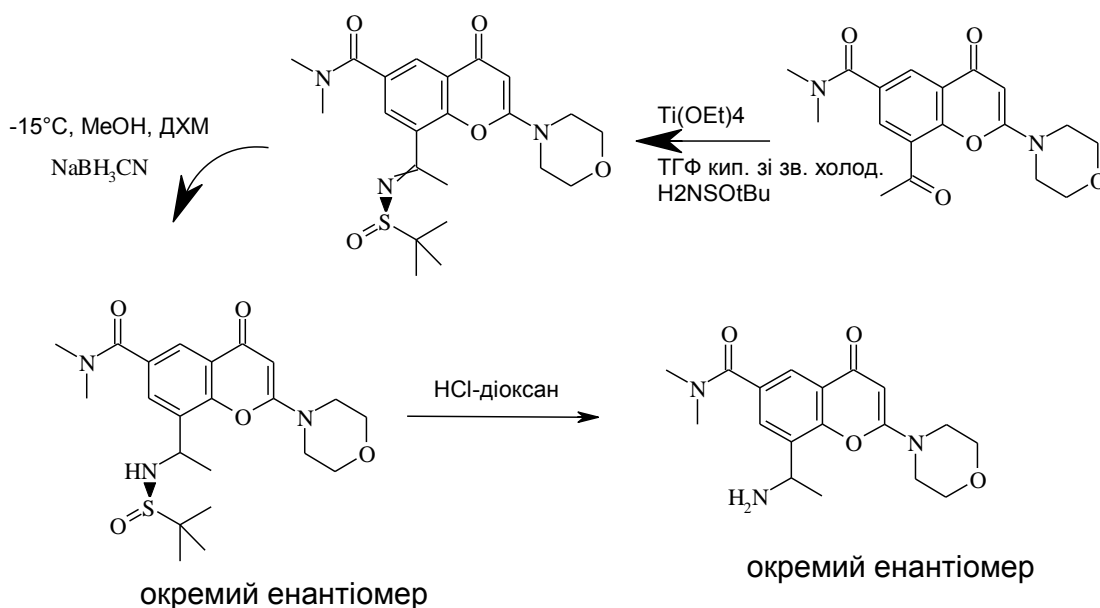
II

15

де R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, n та R<sup>9</sup> приймають будь-які із значень, визначених вище, за виключенням того, що будь-яка присутня функціональна група за необхідності захищена, з аміном Формули R<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> або еквівалентом, де R<sup>3</sup> має будь-яке із значень, визначених вище, за присутності відновника, після чого будь-які захисні групи, які присутні, видаляють.

20

У випадку якщо сполука формули I являє собою окремий оптично активний енантіомер (хіральним центром є атом вуглецю, до якого приєднані метильна і -N-феніл(R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>) групи), методики, аналогічні методикам, обкресленим в наступній схемі, можуть бути використані для одержання сполук Формули XVII (докладніше, відносно окремого прикладу, див. Приклад 8.00 даного документа):



де,  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  означає тетраетоксид титану (IV), (R)- $\text{H}_2\text{NSOtBu}$  означає (R)-2-метилпропан-2-сульфінамід, DXM означає дихлорметан, MeOH означає метанол і ТГФ означає тетрагідрофуран.

Наприклад, окремії оптично активний енантіомер Формули XVII може бути одержаний за реакцією сполуки формули II з хіральним еквівалентом  $\text{R}_3\text{NH}_2$ , таким як хіральний сульфінамід, наприклад, (R)-2-метилпропан-2-сульфінамід, з одержанням відповідного іміну. Цю реакцію звичайно проводять за присутності кислоти Льюїса, такий як тетраетоксид титану (IV). Реакцію звичайно проводять за присутності придатного інертного розчинника або розріджувача, такого як, наприклад, N, N-диметилформамід, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, 1,2-диметоксіетан, бензол, толуол, ксилол, галогенівані розчинники, такі як дихлорметан, хлорформ або чотирехлористий вуглець, і при температурі в діапазоні, наприклад, від  $-50^\circ\text{C}$  до  $100^\circ\text{C}$ , переважно в діапазоні від  $0^\circ\text{C}$  до  $30^\circ\text{C}$ .

Відновлення відповідного іміну потім виконують з використанням відновника, такого як борогідрид, наприклад, ціаноборогідрид натрію, після чого будь-які захисні групи, які присутні, видаляють. Реакцію звичайно проводять за присутності слабкої кислоти. Придатна слабка кислота являє собою, наприклад, оцтову кислоту. Реакцію звичайно проводять за присутності стирту, такого як метанол або етанол, або суміші спирту і придатного інертного розчинника або розріджувача, такого як, наприклад, N, N-диметилформамід, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, 1,2-диметоксіетан, бензол, толуол, ксилол, галогенівані розчинники, такі як дихлорметан, хлорформ або чотирехлористий вуглець, і при температурі в діапазоні, наприклад, від  $-50^\circ\text{C}$  до  $20^\circ\text{C}$ , переважно близько  $-15^\circ\text{C}$ .

Слід розуміти, що інші зміни стадій способу в варіантах способу, описаних вище, також можливі. Наприклад, сполуку формули I можна було би одержати з використанням методики, аналогічної описаній в варіантах способу (a) - (d), але де заключна стадія методики являє собою введення групи морфолін- $(\text{R}^9)_n$ .

Слід розуміти, що будь-яка сполука формули I, одержана за допомогою будь-якого із способів, описаних вище, за необхідності може бути перетворена на іншу сполуку формули I. Наприклад, сполука формули I, де  $\text{R}^3$  означає H може бути перетворена на сполуку формули I, у якій  $\text{R}^3$  означає (1-3C)алкіл шляхом алкілювання алкілувальним агентом. Наприклад, у випадку, якщо  $\text{R}^3$  означає метил, можна було би використовувати такий придатний алкілувальний агент, як диметилсульфат або метилйодид. Реакція може бути виконана за присутності сильної основи, такої як, наприклад, біс(триметилсиліл)амід натрію, необов'язково за присутності придатного краун-ефіру (наприклад, 1,4,7,10,13-пентаоксациклопентадекану, також відомого як 15-краун-5 для натрію) при низькій температурі (від  $-78^\circ\text{C}$  до  $0^\circ\text{C}$ ) в інертному розчиннику, такому як, наприклад, ТГФ.

Коли необхідна фармацевтично-прийнятна сіль похідної хроменону формули I, наприклад, сіль приєднання кислоти, вона може бути одержана за допомогою, наприклад, реакції вищезазначеної похідної хроменону з придатною кислотою.



Коли необхідні фармацевтично-прийнятні проліки похідної хроменону формули I, вони можуть бути одержані з використанням звичайної методики. Наприклад, *in vivo* розщеплюваний складний ефір похідної хроменону формули I може бути одержаний за допомогою, наприклад, реакції сполуки формули I, що містить карбоксильну групу, з фармацевтично-прийнятним спиртом або шляхом реакції сполуки формули I, що містить гідроксильну групу, з фармацевтично-прийнятною карбоною кислотою. Наприклад, *in vivo* розщеплюваний амід похідної хроменону формули I може бути одержаний за допомогою, наприклад, реакції сполуки формули I, що містить карбоксильну групу, з фармацевтично-прийнятим аміном або шляхом реакції сполуки формули I, що містить аміногрупу, з фармацевтично-принятною карбоною кислотою.

Спеціалісту в галузі органічного синтезу також буде зрозуміло, що деякі із замісників кільця в сполуках даного винаходу можуть бути введені за допомогою стандартних реакцій ароматичного заміщення, або утворені за допомогою звичайних модифікацій функціональних груп або до або безпосередньо після виконання способів, згаданих вище, і як такі включені в аспект винаходу, що стосується способу. Такі реакції і модифікації включають, наприклад, введення замісника за допомогою реакції ароматичного заміщення, відновлення замісників, алкілювання замісників, ацилювання замісників, амідуювання замісників і окиснення замісників. Реагенти і умови реакцій для таких методик добре відомі в галузі хімії. Окремі приклади реакцій ароматичного заміщення включають введення нітро групи з використанням концентрованої азотної кислоти, введення ацильної групи з використанням, наприклад, ацилгалогеніду і кислоти Льюїса (такої як трихлорид алюмінію) за умов Фриделя-Крафтса; введення алкільної групи з використанням алкілгалогеніду і кислоти Льюїса (такої як трихлорид алюмінію) за умов Фриделя-Крафтса; і введення галогенної групи. Окремі приклади модифікацій включають відновлення нітрогрупи до аміногрупи за допомогою, наприклад, каталітичного гідрування з нікелевим каталізатором, або обробки залізом за присутності соляної кислоти при нагріванні; окиснення алкілтію до алкілсульфінілу або алкілсульфонілу.

Також буде зрозуміло, що в деяких із реакцій, згаданих вище, може бути необхідним або бажаним виконання захисту певних чутливих груп в сполуках. Випадки, де захист необхідний або бажаний, і придатні методи захисту, відомі спеціалістам в даній галузі техніки. Відповідно до загальноприйнятої практики, можна використовувати звичайні захисні групи (для ілюстрації див. T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991). Таким чином, якщо реагенти включають групи, такі як аміно, карбокси або гідрокси, може бути бажаним виконання захисту групи в деяких реакціях, згаданих в даному документі.

Придатною захисною групою для аміно- або алкіламіногрупи є, наприклад, ацильна група, наприклад, алканойльна група, така як ацетил, алкоксикарбонільна група, наприклад, метоксикарбонільна, етоксикарбонільна або т-бутоксикарбонільна група, арилметоксикарбонільна група, наприклад, бензилоксикарбонільна, або ароїльна група, наприклад, бензоїльна група. Умови зняття захисних груп для вищезазначених захисних груп неодмінно змінюються залежно від вибору захисної групи. Так, наприклад, ацильна група, така як алканойльна або алкоксикарбонільна група або ароїльна група може бути вилучена, наприклад, шляхом гідролізу придатною основою, такою як гідроксид лужного металу, наприклад, гідроксид літію або натрію. Альтернативно ацильна група, така як т-бутоксикарбонільна група, може бути вилучена, наприклад, шляхом обробки придатною кислотою, такою як соляна, сірчана або фосфорна кислота або трифтороцтова кислота, а арилметоксикарбонільна група, така як бензилоксикарбонільна група, може бути вилучена, наприклад, шляхом гідрування над каталізатором, таким як паладій на вугіллі, або шляхом обробки кислотою Льюїса, наприклад, трис(трифторацетатом) бору. Придатною альтернативною захисною групою для первинної аміногрупи є, наприклад, фталоїльна група, яка може бути вилучена шляхом обробки алкіламіном, наприклад, диметиламінопропіламіном, або гідразином.

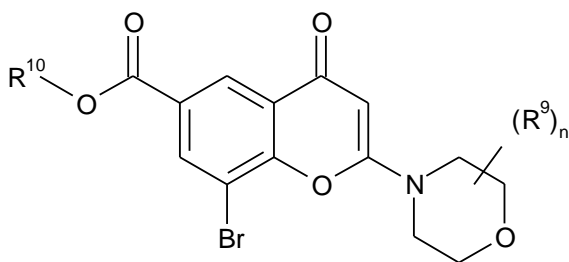
Придатною захисною групою для гідроксильної групи є, наприклад, ацильна група, наприклад, алканойльна група, така як ацетильна, ароїльна група, наприклад, бензоїльна, або арилметильна група, наприклад, бензильна група. Умови зняття захисних груп для вищезазначених захисних груп будуть неодмінно змінюватися залежно від вибору захисної групи. Так, наприклад, ацильна група, така як алканойльна або ароїльна група, може бути вилучена, наприклад, шляхом гідролізу придатною основою, такою як гідроксид лужного металу, наприклад, гідроксид літію або натрію. Альтернативно арилметильна група, така як бензильна група, може бути вилучена, наприклад, за допомогою гідрування над каталізатором, таким як паладій на вугіллі.

Придатною захисною групою для карбоксильної групи є, наприклад, етерифікуюча група, наприклад, метильна або етильна група, яка може бути вилучена, наприклад, шляхом гідролізу основою, такою як гідроксид натрію, або наприклад, т-бутильна група, яка може бути вилучена, наприклад, шляхом обробки кислотою, наприклад, органічної кислотою, такою як

трифтороцтова кислота, або наприклад, бензильна група, яка може бути вилучена, наприклад, шляхом гідрування над каталізатором, таким як паладій на вугіллі.

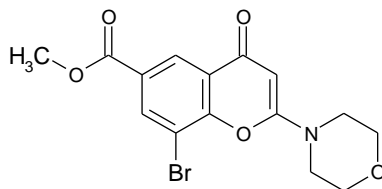
Захисні групи можуть бути вилучені на будь-якій придатній стадії синтезу з використанням звичайних методик, добре відомих в галузі хімії.

Деякі проміжні сполуки (наприклад, сполуки формул II, IV, V, VII, VIIIa, VIIIb, X, Xa, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVa, XVI, XVII), визначені в даному документі, є новими, і вони забезпечуються як додаткова особливість винаходу. Наприклад, сполуки формули VIIIa (де n, R<sup>9</sup> та R<sup>10</sup> приймають будь-які із значень, визначених вище) можуть бути корисні як проміжні сполуки при одержанні окремих сполук винаходу:



VIIIa

Крім того, наступна сполука може бути корисною як проміжна речовина при одержанні окремих сполук винаходу:



метил 8-бром-2-морфолін-4-іл-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксилат  
Біологічні аналізи

Наступні аналізи можна застосовувати для визначення дії сполук даного винаходу як інгібіторів PI3 кіназних ферментів, як інгібіторів *in vitro* фосфо АКТ (ser473) в MAD-MB-468 клітинах, як інгібіторів *in vivo* фосфо АКТ (ser473) в швейцарських безтимусних пу/пу мишах, і як інгібіторів *in vivo* росту пухлини в швейцарських безтимусних пу/пу мишах, з трансплантованою клітинною лінією аденокарциноми передміхурової залози людини, PC3.

(a) *In Vitro* аналіз інгібування ферментів

Інгібування PI3K $\beta$ , PI3K $\alpha$ , PI3K $\gamma$  і PI3K $\delta$  оцінювали в аналізі активності ферментів на основі реагенту Kinase Glo, використовуючи рекомбінантні ферменти людини. За допомогою даного аналізу вимірюють зниження АТФ після інкубування з ферментом, PIP2 і АТФ плюс сполука. АТФ в кінці реакції виявляють шляхом додавання реагенту Kinase Glo, у якому Ultra Glo™ люцифераза (Promega) використовує АТФ як субстрат для каталізу моноокислення люциферину і генерування світла. Існує безпосередній зв'язок між люмінесценцією, вимірюваною за допомогою реагенту Kinase-Glo Plus і кількістю АТФ, що залишається після завершення кіназної реакції, і люмінесценція обернено пропорційна активності кінازی. Досліджували дванадцять різних концентрацій сполуки і із необроблених даних інгібування PI3K $\beta$ , PI3K $\alpha$ , PI3K $\gamma$  і PI3K $\delta$  будували графік залежності від концентрації інгібітора.

Подробиці методу:

Сполуки в 100 % ДМСО додавали до аналітичних планшетів за допомогою акустичного розподілення.

PI3Kβ додавали в Tris буфер (50 мм Tris pH7.4, 0.05 % CHAPS, 2.1 мМ DTT, і 10 мм MgCl<sub>2</sub>) і залишали для преінкубування зі сполукою на 20 хвилин перед додаванням розчину субстрату, що містить PIP2 і АТФ. Ферментну реакцію зупиняли через 80 хвилин шляхом додавання розчину для виявлення Kinase Glo. Планшети залишали на 30 хвилин при кімнатній температурі, потім зчитували на приладі Pherastar (люмінесценція АТФ, 384 програма), установивши посилення на "max well". Кінцева концентрація ДМСО, АТФ і PIP2 в аналізі становили 1 %, 8 мкМ, і 80 мкМ відповідно.

#### Аналіз даних

IC<sub>50</sub> значення обчислювали, використовуючи підбирання логарифмічної кривої до пакету нелінійної регресії, підганяючи необроблені дані до концентрації інгібітору. IC<sub>50</sub> значення являє собою концентрацію досліджуваної сполуки, яка інгібує ферментну активність на 50 %.

#### (b) Протокол для виявлення фосфо АКТ (ser473) в MAD-MB-468 клітинах

MDA-MB-468 клітини (аденокарциноми молочної залози людини ATCC HTB 132) засівають в 384 лункові темні плоскодонні планшети Greiner за допомогою автоматичного пристрою для культур клітин (Selec T). Клітини також можна збирати вручну і засівати в планшети з використанням диспенсера Multidrop або Wellmate. Клітини засівають при щільності 1500 клітин/лунку в 40 мкл DMEN, що містить 10 % FCS і 1 % глутаміну. Планшети з клітками інкубують впродовж 18 годин в інкубаторі при 37 °C.

Сполуки дозують на клітини з використанням акустичного диспенсера Echo, якій роздає нл кількості сполуки або ДМСО. Сполуки дозують в 12 точковому діапазоні концентрацій, починаючи з 30 мкМ верхнього дозування, на один планшет дозують 28 сполук. 17 ДМСО - лунок на планшет тільки з позитивним контролем, і 16 лунок з негативним контролем, в які дозують концентрацію зазначеної контрольної сполуки, яка блокує сигнал pAKT.

Планшети інкубують при 37 °C впродовж 2 год., клітини фіксують шляхом додавання 10 мкл 3.7 % розчину формальдегіду в витяжній шафі, використовуючи Wellmate.

Через 30 хвилин, необхідних для фіксації, фіксатор і середовище видаляють, і планшети промивають Proclin PBS/A з використання машини для мийки планшетів Tecan PW384 в витяжній шафі.

Лунки блокують і пермеабілізують шляхом додавання 40 мкл PBS, що містить 0.5 % Tween20 і 1 % Marvel, використовуючи Wellmate і інкубують впродовж 60 хвилин при кімнатній температурі.

Пермеабілізаційний і блокуючий буфер видаляють, використовуючи Tecan PW384 машину для мийки планшетів, потім додають 20 мкл розчину первинного антитіла, використовуючи Wellmate. Розчин первинного антитіла являє собою 1:500 розведення кролячого анти-фосфо АКТ Ser 473 (Cell signalling technologies, каталожний номер #3787) в PBS/T, що містить 1 % Marvel (порошок сухого молока), і розчин інкубують впродовж ночі при 4 °C.

Планшети промивають, використовуючи машину для мийки планшетів Tecan PW384, три рази фосфатно-сольовим буферним розчином + 0.05 % (об./об.) Полісорбату20 і Проклін300 (Supelco). 20 мкл розчину вторинного антитіла потім додають до кожної лунки, використовуючи Wellmate, і інкубують впродовж 1 год. при кімнатній температурі. Розчин вторинного антитіла являв собою 1:1000 розведення анти-кролячого Alexa Fluor 488 (Molecular Probes, кат. номер A11008) в фосфатно-сольовому буферному розчині + 0.05 % (об./об.) Полісорбату20, що містить 1 % Marvel. Планшети промивають три рази, як і раніше, потім до кожної лунки додають 20 мкл PBS, і планшети запечатують темним пристроєм для заклеювання планшетів.

Планшети зчитують на зчитувальному пристрої Ascent як можна швидше. Використовуючи цю систему, можна генерувати значення IC<sub>50</sub> і якість планшетів визначати за контрольними лунками. Контрольні сполуки вносять кожний раз, для того, щоби контролювати виконання аналізу.

#### (c) Протокол для виявлення фосфо АКТ (ser473) в швейцарських безтимусних pu/pu мишах

Швейцарським безтимусним pu/pu мишам можна трансплантувати підшкірно клітинну лінію аденокарциноми передміхурової залози людини PC3 (ATCC CRL1435) для визначення протипухлинної активності інгібіторів PI3 кінази. В один із днів 0, 1 × 10<sup>6</sup> клітин в 50 % Matrigel™ (BD Biosciences #354234) ін'єкують підшкірно на лівому боці тварин. Тварин рандомізують на групи необхідних розмірів (типово 5 особин на групу, що одержує лікування), коли пухлини досягають об'єму ~400-600 мм<sup>3</sup> і починають лікування. Пухлини вилучають після завершення експерименту і швидко заморожують в рідкому азоті і зберігають при -80 °C до аналізу.

1 мл лізуючого буфера плюс інгібітори фосфатази Sigma #P2850, Sigma #P5726 (розведені 1:100) і інгібітори протеази Sigma #P8340 (розведені 1:200) додають до кожної пухлини в трубки Fastprep. Пухлини гомогенізують впродовж 1 хвилини на апараті Fastprep і потім залишають на льоді на 10 хвилин. Зразки обертають впродовж 10 хвилин при 13,000 об/хв в охолоджуваній

центрифузі. Просвітлені лізати потім вносять в свіжі трубки і 5 мкл використовують для аналізу на визначення білка. Всі зразки пухлин розбавляють до однакових концентрацій, так щоби кількість 15 мкг припадала на дорожку на 4-15 % NuPAGE Bis-Tris гелі (Invitrogen) впродовж 90 хвилин при напрузі 140 вольт. Зразки рандомізують, так щоби гель-ефекти були зведені до мінімуму. Після блотингу на нітроцелюлозних мембранах їх блокують на одну годину, потім інкубують впродовж ночі з 1:500 розведенням антитіла до або загального АКТ (CST # 9272), або фосфо АКТ-ser 473 (CST # 9271). Блоти промивають три рази в PBST перед інкубуванням впродовж однієї години при кімнатній температурі з 1:2,000 розведенням антикролячого вторинного HRP-зв'язаного антитіла (CST # 7074). Блокуючий і застосовуваний для інкубування антитіла буфер являє собою 5 % порошок сухого молока в PBS з 0.05 % полісорбату. Блоти промивають три рази в PBS/T потім візуалізують з використанням набору Pierce West Dura ECL і ChemiGenius. Смуги виражають у кількісній формі і співвідношення фосфо- до загального сигналу отримують для кожного зразка. Контролі усереднюють, і кожний оброблений зразок нормалізують до усередненого контрольного значення.

(d) Протокол для виявлення інгібування росту пухлини в клітинній лінії аденокарциноми передміхурової залози людини PC3, трансплантованої швейцарським безтимусним пу/пу мишам

Швейцарським безтимусним пу/пу мишам можна трансплантувати підшкірно клітинну лінію аденокарциноми передміхурової залози людини PC3 (ATCC CRL1435) для визначення протипухлинної активності інгібіторів PI3 кінази. В один із днів 0,  $1 \times 10^6$  клітин в 50 % Matrigel (BDM) ін'єкують підшкірно на лівому боці тварин. Тварин рандомізують на групи 10-15 особин, коли пухлини досягають об'єму  $\sim 200-300 \text{ мм}^3$  і починають лікування. Тваринам дозують впродовж 2-4 тижнів пероральним, внутрішньовенним або інтраперитонеальним шляхами сполуку (й, необов'язково, сур інгібітор, такий як 1-амінобензотриазол) в придатному наповнювачі при визначених дозуваннях. Пухлини звичайно вимірюють двічі на тиждень за допомогою штангенциркуля і об'єм пухлин обчислюють з використанням еліптичної формули ( $\pi/6 \times \text{ширина} \times \text{ширина} \times \text{довжина}$ ).

Хоча фармакологічні властивості сполук Формули I, як й слід було очікувати, змінюються залежно від зміни структури, загалом активність, яку мають сполуки формули I може бути продемонстрована при наступних концентраціях або дозах в одному або декількох вищезазначених тестах (a) і (b):-

Тест (a):-  $IC_{50}$  у відношенні PI3K $\beta$  в діапазоні, наприклад, 1 нМ - 25 мкм;

Тест (b):-  $IC_{50}$  у відношенні клітинної фосфо АКТ (ser473) в MAD-MB-468 клітинах, в діапазоні, наприклад, 1 нМ - 25 мкм;

Зручно, якщо окремі сполуки винаходу мають активність при наступних концентраціях або дозах в одному або декількох вищезазначених тестах (a) і (b):-

Тест (a):-  $IC_{50}$  у відношенні PI3K $\beta$  в діапазоні, наприклад, 1 нМ – 10 мкм;

Тест (b):-  $IC_{50}$  у відношенні клітинної фосфо АКТ (ser473) в MAD-MB-468 клітинах, в діапазоні, наприклад, 1 нМ – 20 мкм;

Зручно, якщо окремі сполуки винаходу мають активність при наступних концентраціях або дозах в одному або декількох вищезазначених тестах (a), (b), (c) і (d):-

Тест (a):-  $IC_{50}$  у відношенні PI3K $\beta$  в діапазоні, наприклад, 1 нМ – 10 мкм;

Тест (b):-  $IC_{50}$  у відношенні клітинної фосфо АКТ (ser473) в MAD-MB-468 клітинах, в діапазоні, наприклад, 1 нМ – 20 мкм;

Тест (c):- >50 % інгібування in vivo фосфо АКТ (ser473) в діапазоні, наприклад, 1-200 мг/кг/день;

Тест (d):- ксенотрансплантатна активність в діапазоні, наприклад, 1-200 мг/кг/день.

Наприклад, сполука хроменону, розкрита як приклад 1.00 має активність в Тесті (a) з  $IC_{50}$  у відношенні PI3K $\beta$  приблизно 2 нм; і активність в Тесті (b) з  $IC_{50}$  у відношенні клітинної фосфо АКТ (ser473) в MAD-MB-468 клітинах приблизно 9 нм.

Наприклад, сполука хроменону, розкрита як приклад 2.05 має активність в Тесті (a) з  $IC_{50}$  у відношенні PI3K $\beta$  приблизно 5 нм; і активність в Тесті (b) з  $IC_{50}$  у відношенні клітинної фосфо АКТ (ser473) в MAD-MB-468 клітинах приблизно 17 нм.

Наприклад, сполука хроменону, розкрита як приклад 3.03 має активність в Тесті (a) з  $IC_{50}$  у відношенні PI3K $\beta$  приблизно 9 нм; і активність в Тесті (b) з  $IC_{50}$  у відношенні клітинної фосфо АКТ (ser473) в MAD-MB-468 клітинах приблизно 35 (37) нм. Значення, наведене в дужках, означає середнє  $IC_{50}$  значення, розраховане із більшого числа повторень, ніж використовували для розрахунку першого значення, зазначеної для наведеної сполуки - прикладу.

Наприклад, сполука хроменону, розкрита як приклад 3.04 має активність в Тесті (а) з  $IC_{50}$  у відношенні  $PI3K\beta$  приблизно 11 нм; і активність в Тесті (b) з  $IC_{50}$  у відношенні клітинної клітинної фосфо АКТ (ser473) в MAD-MB-468 клітинах приблизно 12 нм.

Наприклад, сполука хроменону, розкрита як приклад 3.06 має активність в Тесті (а) з  $IC_{50}$  у відношенні  $PI3K\beta$  приблизно 6 нм; і активність в Тесті (b) з  $IC_{50}$  у відношенні клітинної клітинної фосфо АКТ (ser473) в MAD-MB-468 клітинах приблизно 9 нм.

Наприклад, сполука хроменону, розкрита як приклад 3.06a має активність в Тесті (а) з  $IC_{50}$  у відношенні  $PI3K\beta$  приблизно 3.7 мкМ; і активність в Тесті (b) з  $IC_{50}$  у відношенні клітинної клітинної фосфо АКТ (ser473) в MAD-MB-468 клітинах приблизно 13.5 мкМ.

Наприклад, сполука хроменону, розкрита як приклад 3.06b має активність в Тесті (а) з  $IC_{50}$  у відношенні  $PI3K\beta$  приблизно 2 нм; і активність в Тесті (b) з  $IC_{50}$  у відношенні клітинної клітинної фосфо АКТ (ser473) в MAD-MB-468 клітинах приблизно 5 (3) нм. Значення, наведене в дужках, означає середнє  $IC_{50}$  значення, розраховане із більшого числа повторень, ніж використовували для розрахунку першого значення, зазначеної для наведеної сполуки - прикладу.

Наприклад, сполука хроменону, розкрита як приклад 3.07 має активність в Тесті (а) з  $IC_{50}$  у відношенні  $PI3K\beta$  приблизно 29 нм; і активність в Тесті (b) з  $IC_{50}$  у відношенні клітинної клітинної фосфо АКТ (ser473) в MAD-MB-468 клітинах приблизно 0.58 мкМ.

Наприклад, сполука хроменону, розкрита як приклад 3.11 має активність в Тесті (а) з  $IC_{50}$  у відношенні  $PI3K\beta$  приблизно 4 нм; і активність в Тесті (b) з  $IC_{50}$  у відношенні клітинної клітинної фосфо АКТ (ser473) в MAD-MB-468 клітинах приблизно 27 нм.

Наприклад, сполука хроменону, розкрита як приклад 4.02 має активність в Тесті (а) з  $IC_{50}$  у відношенні  $PI3K\beta$  приблизно 4 нм; і активність в Тесті (b) з  $IC_{50}$  у відношенні клітинної клітинної фосфо АКТ (ser473) в MAD-MB-468 клітинах приблизно 1 (2) нм. Значення, наведене в дужках, означає середнє  $IC_{50}$  значення, розраховане із більшого числа повторень, ніж використовували для розрахунку першого значення, зазначеної для наведеної сполуки - прикладу.

Наприклад, сполука хроменону, розкрита як приклад 3.13a має активність в Тесті (а) з  $IC_{50}$  у відношенні  $PI3K\beta$  приблизно 4.5 мкМ; і активність в Тесті (b) з  $IC_{50}$  у відношенні клітинної клітинної фосфо АКТ (ser473) в MAD-MB-468 клітинах приблизно 4.3 мкМ.

Наприклад, сполука хроменону, розкрита як приклад 5.0a має активність в Тесті (а) з  $IC_{50}$  у відношенні  $PI3K\beta$  приблизно 5 нм; і активність в Тесті (b) з  $IC_{50}$  у відношенні клітинної клітинної фосфо АКТ (ser473) в MAD-MB-468 клітинах приблизно 15 нм.

Наприклад, сполуки хроменону, розкриті в рамках прикладів, мають активність в Тесті (а) на рівнях, проілюстрованих в таблиці А.

Таблиця А

Номер прикладу	Інгібування $PI3K\beta$ , $IC_{50}$ (мкМ)
1.00	0.002
1.01	0.001
1.02	0.002
2.00	0.009
2.01	0.007
2.02	0.007
2.03	0.006
2.04	0.004
2.05	0.005
2.06	0.006
2.07	0.005
2.08	0.007
3.00	0.007
3.01	0.006
3.02	0.011
3.03	0.009
3.03a	0.649
3.03b	0.003
3.04	0.011
3.04a	2.249
3.04b	0.003
3.05	0.006

Таблиця А

Номер прикладу	Інгібування РІЗКβ□, IC <sub>50</sub> (мкм)□
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
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
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

Таблиця А

Номер прикладу	Інгібування РІЗКβ <sub>1</sub> , IC <sub>50</sub> (мкМ) <sub>1</sub>
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
5.0b	1.236
5.01	0.008
5.02	0.007
5.03	0.007
6.0	0.005
7.0	0.011
7.0a	3.381
7.0b	0.005
7.01a	0.008
7.01b	4.315
7.02	0.004
8.0	0.003
8.01	0.005
8.02	0.002
9.0	0.005
9.01	0.004
9.01a	17.900
9.01b	0.003
9.02	0.011
9.02a	22.671
9.02b	0.007
9.03	0.064
10.01	0.012
10.02	0.011
10.03	0.009
11.00	0.021

\* це означає середнє IC<sub>50</sub> значення, обчислене із більшого числа повторень, ніж використовували для розрахунку першого значення, зазначеного для наведеного сполуки - прикладу.

5 Відповідно до додаткового аспекту винаходу забезпечується фармацевтична композиція, яка включає похідну хроменону формули I, або її фармацевтично-прийнятну сіль, як визначено вище, у сполученні з фармацевтично-прийнятним розріджувачем або носієм.

10 Композиції відповідно до винаходу можуть знаходитися в формі, придатній для перорального введення (наприклад, як таблеток, коржів, твердих або м'яких капсул, водних або масляних суспензій, емульсій, здатних диспергуватися порошків або гранул, сиропів або еліксирів), для місцевого застосування (наприклад, як креми, мазі, гелі або водні або масляні розчини або суспензії), для введення за допомогою інгаляції (наприклад, як добре подрібнений порошок або рідкий аерозоль), введення за допомогою вдмухування (наприклад, як добре подрібнений порошок) або для парентерального введення (наприклад, як стерильний водний

15 або масляний розчин для внутрішньовенного, підшкірного, інтраперитонеального або внутрішньом'язового дозування) або як супозиторія для ректального введення.

Композиції відповідно до винаходу можуть бути одержані за звичайними методикам, використовуючи звичайні фармацевтичні наповнювачі, добре відомі в даній галузі техніки.

Таким чином, композиції призначені для перорального застосування можуть містити, наприклад, одну або декілька барвних речовин, підсолоджувачів, ароматизаторів і/або консервантів.

Кількість активного інгредієнта, яку поєднують з одним або декількома наповнювачами з одержанням одиничної дозованої форми неодмінно буде змінюватися залежно від особи, яка піддається лікуванню і особливості шляху введення. Наприклад, склад, призначений для перорального введення людині буде, як правило, містити, наприклад, від 1 мг до 1 г активного агента (більш краще від 1 до 250 мг, наприклад, від 1 до 100 мг), об'єднаного з відповідною і придатною кількістю наповнювачів, вміст яких може змінюватися від приблизно 5 до приблизно 98 масових процентів від загальної маси композиції.

Розмір дози сполуки формули I для терапевтичних або профілактичних цілей буде неодмінно змінюватися залежно від природи і серйозності хворобливого стану, віку і статі тварини або пацієнта і шляху введення, відповідно до добре відомих принципів медицини.

При застосуванні сполуки формули I для терапевтичних або профілактичних цілей, її, як правило, вводять таким чином, що одержують добову дозу в діапазоні, наприклад, 1 мг/кг - 100 мг/кг маси тіла, введену за необхідності розділними дозами. Загалом, більш низькі дози будуть вводитися, коли використовують парентеральний путь. Так, наприклад, для внутрішньовенного введення, як правило, буде застосовуватися доза в діапазоні, наприклад, 1 мг/кг - 25 мг/кг маси тіла. Подібним чином, для введення за допомогою інгаляції, буде застосовуватися доза в діапазоні, наприклад, 1 мг/кг - 25 мг/кг маси тіла. Тим не менше, пероральне введення, зокрема у формі таблетки, краще. Типово, одиничні дозовані форми будуть містити близько 10 мг - 0.5 г сполуки відповідно до даного винаходу.

Як зазначено вище, є відомим, що PI 3-кіназні ферменти сприяють утворенню пухлин за допомогою одного або декількох впливів - опосередкованої проліферації раку і інших клітин, опосередкованих ангіогенних випадків і опосередкованої рухливості, міграції і інвазивності ракових клітин. Було встановлено, що похідні хроменону даного винаходу мають сильну протипухлинну активність, яка, як вважають, породжується шляхом інгібування одного або декількох PI 3-кіназних ферментів із класу I (таких, як PI 3-кіназні ферменти класу Ia і/або PI 3-кіназний фермент класу Ib), які залучені у стадії сигнальної трансдукції, що приводять до проліферації і життєздатності пухлинних клітин і інвазивності і міграційної здатності метастазуючих пухлинних клітин.

Відповідно, похідні даного винаходу є корисними як протипухлинний засіб, зокрема як селективні інгібітори проліферації, життєздатності, рухливості, поширення і інвазивності ракових клітин ссавців, що приводить до інгібування росту пухлини і життєздатності і до інгібування метастатичного росту пухлини. Зокрема, похідні хроменону даного винаходу є корисними як антипроліферативні і антиінвазивні агенти для стримування поширення і/або лікування солідного пухлинного захворювання. Зокрема, сполуки даного винаходу, як вважають, є корисними для профілактики або лікування тих пухлин, які чутливі до інгібування одного або декількох різноманітних PI 3-кіназних ферментів, таких як PI 3-кіназні ферменти класу Ia і PI 3-кіназні ферменти класу Ib, які залучені у стадії сигнальної трансдукції, що приводять до проліферації і життєздатності пухлинних клітин і миграционной здатності і інвазивності метастазуючих пухлинних клітин. Далі, сполуки даного винаходу, як вважають, є корисними для профілактики або лікування тих пухлин, які опосередковуються винятково або частково інгібуванням PI 3-кіназних ферментів, таких як PI 3-кіназні ферменти класу Ia і PI 3-кіназний фермент класу Ib, тобто сполуки можуть застосовуватися для вироблення інгібувальної дії на PI 3-кіназний фермент у теплокровної тварини, яка потребує такого лікування.

Як зазначено вище, інгібітори PI 3-кіназних ферментів повинні мати терапевтичну цінність для лікування, наприклад, раку молочної залози, ободової і прямої кишки, легені (включаючи дрібноклітинний рак легені, не-дрібноклітинний рак легені і бронхоальвеолярний рак) і передміхурової залози, і раку жовчної протоки, костей, сечового міхура, голови і шиї, нирки, печінки, шлунково-кишкової тканини, стравоходу, яєчника, підшлункової залози, шкіри, яєчок, щитовидної залози, матки, шийки матки і вульви, і лейкої [включаючи гострий лімфоїдний лейкоз (ГЛЛ) і хронічний мієлобластний лейкоз (ХМЛ)], множинної мієломи і лімфоми.

Відповідно до додаткового аспекту винаходу забезпечується похідна хроменону формули I, або її фармацевтично-прийнятна сіль, як визначено вище, для застосування як лікарський засіб для теплокровної тварини, такої як людина.

Відповідно до додаткового аспекту винаходу, забезпечується похідна хроменону формули I, або її фармацевтично-прийнятна сіль, як визначено вище, для застосування для вироблення антипроліферативної дії у теплокровної тварини, такої як людина.

Відповідно до подальшої особливості цього аспекту винаходу забезпечується похідна хроменону формули I, або її фармацевтично-прийнятна сіль, як визначено вище, для



застосування у випадку теплокровної тварини, такої як людина, як антиінвазивний агент для стримування поширення і/або лікування солідного пухлинного захворювання.

Відповідно до додаткового аспекту винаходу, забезпечується застосування похідної хроменону формули I, або її фармацевтично-прийнятної солі, як визначено вище, для вироблення антипроліферативної дії у теплокровної тварини, такої як людина.

Відповідно до подальшої особливості цього аспекту винаходу забезпечується застосування похідної хроменону формули I, або її фармацевтично-прийнятної солі, як визначено вище, при виготовленні лікарського засобу для застосування для вироблення антипроліферативної дії у теплокровної тварини, такої як людина.

10 Відповідно до подальшої особливості цього аспекту винаходу забезпечується застосування похідної хроменону формули I, або її фармацевтично-прийнятної солі, як визначено вище, при виготовленні лікарського засобу для застосування у випадку тепловкровної тварини, такої як людина як антиінвазивний агент для стримування поширення і/або лікування солідного пухлинного захворювання.

15 Відповідно до подальшої особливості цього аспекту винаходу забезпечується спосіб вироблення антипроліферативної дії у теплокровної тварини, такої як людина, яка потребує такого лікування, який включає введення вищевказаній тварині ефективної кількості похідної хроменону формули I, або її фармацевтично-прийнятної солі, як визначено вище.

Відповідно до подальшої особливості цього аспекту винаходу забезпечується спосіб 20 вироблення антиінвазивної дії шляхом стримування поширення і/або лікування солідного пухлинного захворювання у теплокровній тварини, такої як людина, яка потребує такого лікування, який включає введення вищевказаній тварині ефективної кількості похідної хроменону формули I, або її фармацевтично-прийнятної солі, сольвату або проліків, як визначено вище.

25 Відповідно до додаткового аспекту винаходу, забезпечується похідна хроменону формули I, або її фармацевтично-прийнятна сіль, як визначено вище, для застосування для профілактики або лікування раку у теплокровної тварини, такої як людина.

Відповідно до додаткового аспекту винаходу забезпечується застосування похідної хроменону формули I, або її фармацевтично-прийнятної солі, як визначено вище, при виготовленні лікарського засобу для застосування для профілактики або лікування раку у теплокровної тварини, такої як людина.

Відповідно до подальшої особливості цього аспекту винаходу забезпечується спосіб профілактики або лікування раку у теплокровної тварини, такої як людина, яка потребує такого лікування, який включає введення вищевказаній тварині ефективної кількості похідної хроменону формули I, або її фармацевтично-прийнятної солі, як визначено вище.

Відповідно до додаткового аспекту винаходу забезпечується застосування похідної хроменону формули I, або її фармацевтично-прийнятної солі, як визначено вище, при виготовленні лікарського засобу для застосування для профілактики або лікування солідного пухлинного захворювання у теплокровної тварини, такої як людина.

40 Відповідно до подальшої особливості цього аспекту винаходу забезпечується спосіб профілактики або лікування солідного пухлинного захворювання у теплокровної тварини, такої як людина, яка потребує такого лікування, який включає введення вищевказаній тварині ефективної кількості похідної хроменону формули I, або її фармацевтично-прийнятної солі, як визначено вище.

Відповідно до додаткового аспекту винаходу забезпечується похідна хроменону формули I, або її фармацевтично-прийнятна сіль, як визначено вище, для застосування для профілактики або лікування тих пухлин, які чутливі до інгібування PI 3-кіназних ферментів (таких як ферменти класу Ia і/або PI 3-кіназний фермент класу Ib), які залучені у стадії сигнальної трансдукції, що приводять до проліферації, виживаності, інвазивності і здатності до міграції пухлинних клітин.

Відповідно до подальшої особливості цього аспекту винаходу забезпечується застосування похідної хроменону формули I, або її фармацевтично-прийнятної солі, як визначено вище, при виготовленні лікарського засобу для застосування для профілактики або лікування тих пухлин, які чутливі до інгібування PI 3-кіназних ферментів (таких як ферменти класу Ia і/або PI 3-кіназний фермент класу Ib), які залучені у стадії сигнальної трансдукції, що приводять до проліферації, виживаності, інвазивності і здатності до міграції пухлинних клітин.

Відповідно до подальшої особливості цього аспекту винаходу забезпечується спосіб профілактики або лікування тих пухлин, які чутливі до інгібування PI 3-кіназних ферментів (таких як ферменти класу Ia і/або PI 3-кіназний фермент класу Ib), які залучені у стадії сигнальної трансдукції, що приводять до проліферації, виживаності, інвазивності і здатності до міграції

пухлинних клітин, який включає введення вищевказаній тварині ефективної кількості похідної хроменону формули I, або її фармацевтично-прийнятної солі, як визначено вище.

Відповідно до додаткового аспекту винаходу забезпечується похідна хроменону формули I, або її фармацевтично-прийнятна сіль, як визначено вище, для застосування для забезпечення інгібувальної дії на PI 3-кіназний фермент (такої як інгібувальна дія на PI 3-кіназний фермент класу Ia або PI 3-кіназний фермент класу Ib).

Відповідно до подальшої особливості цього аспекту винаходу забезпечується застосування похідної хроменону формули I, або її фармацевтично-прийнятної солі, як визначено вище, при виготовленні лікарського засобу для застосування для забезпечення інгібувальної дії на PI 3-кіназний фермент (такої як інгібувальна дія на PI 3-кіназний фермент класу Ia або PI 3-кіназний фермент класу Ib).

Відповідно до додаткового аспекту винаходу також забезпечується спосіб забезпечення інгібувальної дії на PI 3-кіназний фермент (такої як інгібувальна дія на PI 3-кіназний фермент класу Ia або PI 3-кіназний фермент класу Ib), який включає введення ефективної кількості похідної хроменону формули I, або її фармацевтично-прийнятної солі, як визначено вище.

Як зазначено вище, деякі сполуки даного винаходу, мають по суті кращу дієвість по відношенню до класу Ia 3-кіназних ферментів, ніж по відношенню до PI 3-кіназного ферменту класу Ib або по відношенню до EGF рецепторної тирозинкінази, VEGF рецепторної тирозинкінази або Src не-рецепторних тирозинкіназних ферментів. Такі сполуки мають достатню дієвість по відношенню до класу Ia 3-кіназних ферментів, так що вони можуть застосовуватися у кількості, достатній для інгібування PI 3-кіназних ферментів класу Ia, при демонстрації невеликої активності по відношенню до PI 3-кіназного ферменту класу Ib або по відношенню до EGF рецепторної тирозинкінази, VEGF рецепторної тирозинкінази або Src не-рецепторних тирозинкіназних ферментів. Такі сполуки, ймовірно, будуть корисними для селективного інгібування PI 3-кіназних ферментів класу Ia та, ймовірно, будуть корисними для ефективного лікування, наприклад, пухлин, залежних від 3-кіназного ферменту класу Ia.

Відповідно до цього аспекту винаходу забезпечується похідна хроменону формули I, або її фармацевтично-прийнятна сіль, як визначено вище, для застосування для забезпечення селективної інгібувальної дії на PI 3-кіназний фермент класу Ia.

Відповідно до подальшої особливості цього аспекту винаходу забезпечується застосування похідної хроменону формули I, або її фармацевтично-прийнятної солі, як визначено вище, при виготовленні лікарського засобу для застосування для забезпечення селективної інгібувальної дії на PI 3-кіназний фермент класу Ia.

Відповідно до додаткового аспекту винаходу також забезпечується спосіб забезпечення селективної інгібувальної дії на PI 3-кіназний фермент класу Ia, який включає введення ефективною кількості похідної хроменону формули I, або її фармацевтично-прийнятної солі, як визначено вище.

Вираз "селективна інгібувальна дія на PI 3-кіназний фермент класу Ia" означає, що похідні хроменону формули I є більш дієвими по відношенню до PI 3-кіназних ферментів класу Ia, ніж по відношенню до інших кіназних ферментів. Зокрема, деякі із сполук відповідно до винаходу є більш дієвими по відношенню до PI 3-кіназних ферментів класу Ia, ніж по відношенню до інших кіназ, таких як рецепторні або не-рецепторні тирозинкінази або серин/треонінові кінази. Наприклад, селективний інгібітор PI 3-кіназного ферменту класу Ia відповідно до винаходу є принаймні в 5 разів більш дієвим, звичайно принаймні в 10 разів більш дієвим, більш звичайно принаймні в 100 разів більш дієвим, по відношенню до PI 3-кіназних ферментів класу Ia, ніж по відношенню до інших кіназ.

Відповідно до подальшої особливості винаходу забезпечується похідна хроменону формули I, або її фармацевтично-прийнятна сіль, як визначено вище, для застосування для лікування раку молочної залози, ободової і прямої кишки, легені (включаючи дрібноклітинний рак легені, не-дрібноклітинний рак легені і бронхоальвеолярний рак) і передміхурової залози.

Відповідно до подальшої особливості цього аспекту винаходу забезпечується похідна хроменону формули I, або її фармацевтично-прийнятна сіль, як визначено вище, для застосування для лікування раку жовчної протоки, костей, сечового міхура, голови і шиї, нирки, печінки, шлунково-кишкової тканини, стравоходу, яєчника, підшлункової залози, шкіри, яєчок, щитовидної залози, матки, шийки матки і вульви, і лейкозів (включаючи ГЛЛ і ХМЛ), множинної мієломи і лімфоми.

Відповідно до подальшої особливості цього аспекту винаходу забезпечується застосування похідної хроменону формули I, або її фармацевтично-прийнятної солі, як визначено вище, при виготовленні лікарського засобу для застосування для лікування раку молочної залози,

ободової і прямої кишки, легені (включаючи дрібноклітинний рак легені, не-дрібноклітинний рак легені і бронхоальвеолярний рак) і передміхурової залози.

Відповідно до подальшої особливості цього аспекту винаходу забезпечується застосування похідної хроменону формули I, або її фармацевтично-прийнятної солі, як визначено вище, при виготовленні лікарського засобу для застосування для лікування раку жовчної протоки, костей, сечового міхура, голови і шиї, нирки, печінки, шлунково-кишкової тканини, стравоходу, яєчника, підшлункової залози, шкіри, яєчок, щитовидної залози, матки, шийки матки і вульви, і лейкемій (включаючи ГЛЛ і ХМЛ), множинної мієломи і лімфоми.

Відповідно до подальшої особливості цього аспекту винаходу забезпечується спосіб лікування раку молочної залози, ободової і прямої кишки, легені (включаючи дрібноклітинний рак легені, не-дрібноклітинний рак легені і бронхоальвеолярний рак) і передміхурової залози у теплокровної тварини, такої як людина, яка потребує такого лікування, який включає введення ефективної кількості похідної хроменону формули I, або її фармацевтично-прийнятної солі, як визначено вище.

Відповідно до подальшої особливості цього аспекту винаходу забезпечується спосіб лікування раку жовчної протоки, костей, сечового міхура, голови і шиї, нирки, печінки, шлунково-кишкової тканини, стравоходу, яєчника, підшлункової залози, шкіри, яєчок, щитовидної залози, матки, шийки матки і вульви, і лейкемій (включаючи ГЛЛ і ХМЛ), множинної мієломи і лімфоми у теплокровної тварини, такої як людина, яка потребує такого лікування, який включає введення ефективної кількості похідної хроменону формули I, або її фармацевтично-прийнятної солі, як визначено вище.

Як зазначено вище, *in vivo* дії сполуки формули I можуть бути викликані частково за допомогою одного або декількох метаболітів, які утворюються усередині тіла людини або тварини після введення сполуки формули I.

Окремі сполуки винаходу мають кращу дієвість по відношенню до PI 3-кінази  $\beta$ , ніж по відношенню до інших ізоформ PI 3-кінази класу I, таким як  $\alpha$ ,  $\gamma$  і  $\delta$ .

Отже, даний винахід також передбачає спосіб інгібування фосфоінозитид 3-кінази  $\beta$  у пацієнта, що включає введення пацієнту кількості сполуки формули (I), або її фармацевтично-прийнятної солі, ефективної для інгібування фосфоінозитид 3-кінази  $\beta$  у пацієнта.

Сполука формули (I), або її фармацевтично-прийнятна сіль, є інгібітором PI 3-кінази, а також характеризується потенціальними терапевтичними застосуваннями при множині інших хворобливих станів. Наприклад, PI 3-кіназа відіграє важливу роль в стимуляції проліферації гладких м'язів в судинній сітці, тобто клітин гладкої мускулатури судин, Thyberg, 1998, *European Journal of Cell Biology* 76(1):33-42, і в легенях (клітини гладких м'язів дихальних шляхів), Krymskaya, V.P., *BioDrugs*, 2007. 21(2): 85-95. Надмірна проліферація клітин гладкої мускулатури судин відіграє важливу роль в утворенні атеросклеротичних бляшок і в розвитку неінтимальної гіперплазії внаслідок інвазивних судинних методик, Schwartz і ін., 1984, *Progress in Cardiovascular Disease* 26:355-372; Clowes і ін., 1978, *Laboratory Investigations* 39:141-150. Крім того, надмірна проліферація клітин гладких м'язів дихальних шляхів приводить до розвитку ХОЗЛ на фоні астми і хронічного бронхіту. Інгібітори PI 3-кіназної активності, тому можна застосовувати для профілактики судинного рестенозу, атеросклерозу, і ХОЗЛ.

PI 3-кінази також відіграють важливу роль в регуляції пухлинних клітин і в схильності цих клітин піддаватися розвитку апоптозу (Sellers і ін., 1999, *The Journal of Clinical Investigation* 104:1655-1661). Крім того, неконтрольована регуляція PI 3-кіназних ліпідних продуктів PI(3,4,5)P<sub>3</sub> і PI(3,4)P<sub>2</sub> ліпідною фосфатазою PTEN відіграє важливу роль в розвитку багатьох злоякісних пухлин у людей (Leevers і ін., 1999, *Current Opinion in Cell Biology* 11:219-225). Особлива роль ізоформи фосфоінозитид 3-кінази  $\beta$  (PI3K $\beta$ ) була описана в цих типах раку (Jia S і ін., 2008, *Nature* 454(7205):776-9; Wee і ін., 2008, *PNAS* 105(35):13057-62). Відповідно, сполука формули (I), або її фармацевтично-прийнятна сіль, яка є інгібітором PI 3-кінази, може застосовуватися для лікування новоутворень у людей.

PI 3-кіназа також відіграє важливу роль в функціонуванні лейкоцитів (Fuller і ін., 1999, *The Journal of Immunology* 162(11):6337-6340; Eder і ін., 1998, *The Journal of Biological Chemistry* 273(43):28025-31) і функціонуванні лімфоцитів (Vicente-Manzanares і ін., 1999, *The Journal of Immunology* 163(7):4001-4012). Наприклад, прилипання лейкоцитів до запаленого ендотелію залучає активацію ендогенних інтегринів лейкоцитів за допомогою PI 3-кіназа-залежного процесу передачі сигналів. Крім того, окисний вибух (Nishioka і ін., 1998, *FEBS Letters* 441(1):63-66 і Condliffe, A.M., і ін., *Blood*, 2005. 106(4):1432-40) і цитоскелетна реорганізація (Kirsch і ін., 1999, *Proceedings National Academy of Sciences USA* 96(11):6211-6216) в нейтрофілах, схоже, залучає PI 3-кіназну передачу сигналів. Міграція і спрямований рух нейтрофілів також залежать від PI 3-кіназної активності (Camps, M., і ін., *Nat Med*, 2005. 11(9): с. 936-43 і Sadhu, C., і ін., J

Immunol, 2003. 170(5): 2647-54). Так, інгібітори PI 3-кінази можуть бути корисні для зменшення злипання і активації лейкоцитів в місцях запалення й, відповідно, можуть застосовуватися для лікування гострих і/або хронічних запальних порушень. PI 3-кіназа також відіграє важливу роль в проліферації і активації лімфоцитів, Fruman і ін., 1999, Science 283 (5400): 393-397. Враховуючи важливу роль лімфоцитів в аутоімунних захворюваннях, інгібітор активності PI 3-кінази може застосовуватися для лікування таких порушень.

Протипухлинна терапія, визначена в даній заявці вище, може застосовуватися як одиночна терапія або може включати, додатково до лікуванню сполукою відповідно до винаходу, загальноприйнятую хірургію або променеву терапію або хіміотерапію. Така хіміотерапія може включати одну або декілька наступних категорій протипухлинних засобів:-

(i) антипроліферативні/протипухлинні лікарські засоби і їх сполучення, які застосовуються в онкології, такі як алкілувальні засоби (наприклад, цис-платин, оксалиплатин, карбоплатин, циклофосфамід, азотний іприт, мельфалан, хлорамбуцил, бусульфан, темозоломід і нітрозосечовини); антиметаболіти (наприклад, гемцитабін і антифолати, такі як фторпіримідини, такі як 5-фторурацил і тегафур, ралтитрексед, метотрексат, арабінозид цитозину, і гідроксисечовина); протипухлинні антибіотики (наприклад, антрацикліни, такі як адриаміцин, блеомицин, доксорубіцин, дауноміцин, епірубіцин, ідарубіцин, мітоміцин-С, дактиномицин і мітраміцин); антимиотичні засоби (наприклад, алкалоїди барвінку, такі як вінкрестин, вінбластин, віндезин і вінорелбін і таксоїди, такі як таксол і такотер, і інгібітори polo-кінази); і інгібітори топоізомерази (наприклад, епіподофілотоксини, такі як етопозид і теніпозид, амсакрин, топотекан і камфотецин);

(ii) цитостатичні засоби, такі як антиестрогени (наприклад, тамоксифен, фульвестрант, тореміфен, ралоксифен, дролоксифен і йодоксифен), антиандрогени (наприклад, бікалутамід, флутамід, нілутамід і ципротерон ацетат), LHRH антагоністи або LHRH агоністи (наприклад, гозерелін, лейпрорелін і бусерелін), прогестогени (наприклад, мегестрол ацетат), інгібітори ароматази (наприклад, такі як анастрозол, летрозол, воразол і ексеместан) і інгібітори 5 $\alpha$ -редуктази, такі як фінастерид;

(iii) анти-інвазійні засоби [наприклад, інгібітори родини c-Src кінази, такі як 4-(6-хлор-2,3-метилендіоксіаніліно)-7-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]-5-тетрагідропіран-4-ілоксіхіназолін (AZD0530; міжнародна патентна заявка WO 01/94341), N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-{6-[4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл]-2-метилпіримідин-4-іламіно}тіазол-5-карбоксамід (дазатиніб, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661), ботузиніб (SKI-606), і інгібітори металопротеїнази, такі як марімастат, інгібітори функції рецептора урокіназного активатора плазміногену або антитіла до гепаранази];

(iv) інгібітори дії фактора росту: наприклад, такі як інгібітори, що включають антитіла до фактора росту і антитіла до рецептора фактора росту (наприклад, анти erbB2 антитіло трастузумаб [Herceptin™], анти-EGFR антитіло панитумумаб, анти erbB1 антитіло цетуксимаб [Erbitux, C225] і будь-які антитіла до фактора росту або антитіла до рецептора фактора росту, описані Stern і ін. Critical reviews in oncology/haematology, 2005, том 54, сс. 11-29); такі інгібітори також включають інгібітори тирозинкінази, наприклад, інгібітори родини фактора росту епідермісу (наприклад, інгібітори тирозинкінази родини EGFR, такі як N-(3-хлор-4-фторфеніл)-7-метокси-6-(3-морфолінопропокси)хіназолін-4-амін (гефетиніб, ZD1839), N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксиетокси)хіназолін-4-амін (ерлотиніб, OSI 774) і 6-акриламід-N-(3-хлор-4-фторфеніл)-7-(3-морфолінопропокси)-хіназолін-4-амін (CI 1033), інгібітори erbB2 тирозинкінази, такі як лапатиніб), інгібітори родини фактора росту гепатоцитів; інгібітори родини інсулінового фактора росту; інгібітори родини фактора росту похідних тромбоцитів, такі як іматиніб і/або нілотиніб (AMN107); інгібітори серин /треонін кіназ (наприклад, інгібітори Ras/Raf шляхів передачі сигналів, такі як інгібітори фарнезилтрансферази, наприклад, сорафеніб (BAY 43-9006), типіфарніб (R115777) і лонафарніб (SCH66336)), інгібітори клітинної передачі сигналів за допомогою MEK і/або AKT кіназ, інгібітори c-kit, інгібітори abl кінази, інгібітори PI3 кінази, інгібітори Plt3 кінази, інгібітори CSF-1R кінази, інгібітори кінази IGF рецептора (інсулін-подібного фактора росту); інгібітори аурора кінази (наприклад, AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 AND AX39459) і інгібітори циклін-залежних кіназ, такі як інгібітори CDK2 і/або CDK4;

(v) антиангіогенні засоби, такі як ті, які інгібують дію фактора росту ендотелію судин, [наприклад, антитіло до фактора росту клітин ендотелію судин бевацизумаб (Avastin™) і наприклад, інгібітор тирозинкінази рецептора VEGF, такий як вандетаніб (ZD6474), ваталаніб (PTK787), сунитиніб (SU11248), акситиніб (AG-013736), пазопаніб (GW 786034) і 4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-6-метокси-7-(3-піролідін-1-ілпропокси)хіназолін (AZD2171; приклад 240 в заявці WO 00/47212), сполуки, такі як описані в міжнародних патентних заявках WO97/22596,

WO 97/30035, WO 97/32856 і WO 98/13354, і сполуки, які діють за іншими механізмами (наприклад, ліномід, інгібітори дії інтегрину  $\alpha v \beta 3$  і ангіостатину)];

(vi) речовини, які ушкоджують судини, такі як комбрестатин A4, і сполуки, описані в міжнародних патентних заявках WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 і WO 02/08213;

(vii) антагоніст рецептора ендотеліну, наприклад, зиботентан (ZD4054) або атрасентан;

(viii) антисмислова терапія, наприклад, така, яка спрямована на мішені, перераховані вище, такі як ISIS 2503, антисмислова терапія на основі гена *gas*;

(ix) способи генної терапії, включаючи, наприклад, способи заміни абераційних генів, такі як способи аберації p53 або аберації BRCA1 або BRCA2, GDEPT (пролікарська терапія, спрямована на ген ферменту), способи з використанням деамінази цитозину, тимідинкінази або бактеріальної нітроредуктази і способи підвищення стійкості пацієнта до хіміотерапії або радіотерапії, такі як генна терапія резистентності до багатьох лікарських засобів; й

(x) способи імунотерапії, включаючи, наприклад, способи підвищення імуногенності пухлинних клітин пацієнта в умовах *ex vivo* і *in vivo*, такі як трансфекція цитокінами, такими як інтерлейкін 2, інтерлейкін 4 або фактор стимуляції колоній гранулоцитів-макрофагів, способи зниження активності Т-клітин, способи з використанням трансфетованих імунних клітин, таких як цитокін-трансфетировані дендритні клітини, способи з використанням цитокін-трансфетованих ліній пухлинних клітин і способи з використанням анти-ідіотипічних антитіл.

Відповідно до цього аспекту винаходу забезпечується комбінація, придатна для застосування для лікування раку, що включає сполуку формули I, як визначено вище, або її фармацевтично-прийнятну сіль і який-небудь із протипухлинних засобів, перерахованих під пунктами (i) – (ix) вище.

Відповідно, у додатковому аспекті винаходу забезпечується сполука формули (I) або її фармацевтично-прийнятна сіль в комбінації з протипухлинним засобом, вибраним із перерахованого під пунктами (i) – (ix) в цьому документі вище.

В додатковому аспекті винаходу забезпечується комбінація, придатна для застосування для лікування раку, що включає сполуку формули I, як визначено вище, або її фармацевтично-прийнятну сіль і яке-небудь із протипухлинних засобів, перерахованих під пунктами (i) вище.

В додатковому аспекті винаходу забезпечується комбінація, придатна для застосування для лікування раку, що включає сполуку формули I, як визначено вище, або її фармацевтично-прийнятну сіль і таксоїд, такий як, наприклад, таксол або таксотер, звичайно таксотер.

В цьому документі, де використовують термін "комбінація", слід розуміти, що він відноситься до одночасного, роздільного або послідовного введення. В одному аспекті винаходу "комбінація" відноситься до одночасного введення. В другому аспекті винаходу "комбінація" відноситься до роздільного введення. У додатковому аспекті винаходу "комбінація" відноситься до послідовного введення. у випадку, якщо введення є послідовним або роздільним, задержка під час введення другого компоненту не повинна приводити до втрати позитивної дії комбінації.

Відповідно до додаткового аспекту винаходу забезпечується фармацевтична композиція, яка включає сполуку формули (I) або її фармацевтично-прийнятну сіль в комбінації з протипухлинним засобом, вибраним із перерахованого під пунктами (i) – (ix) в цьому документі вище, у сполученні з фармацевтично-прийнятим розріджувачем або носієм.

Відповідно до додаткового аспекту винаходу забезпечується фармацевтична композиція, яка включає сполуку формули (I) або її фармацевтично-прийнятну сіль в комбінації з протипухлинним засобом, вибраним із перерахованого під пунктами (i) – (ix) в цьому документі вище, у сполученні з фармацевтично-прийнятим розріджувачем або носієм для застосування при лікуванні раку.

Відповідно до іншої особливості винаходу забезпечується застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично-прийнятної солі в комбінації з протипухлинним засобом, вибраним із перерахованого під пунктами (i) – (ix) в цьому документі вище, при виготовленні лікарського засобу для застосування при раку у теплокровної тварини, такої як людина.

Отже в додатковій особливості винаходу, забезпечується спосіб лікування раку у теплокровної тварини, такої як людина, яка потребує такого лікування, який включає введення вищевказаній тварині ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично-прийнятної солі в комбінації з протипухлинним засобом, вибраним із перерахованого під пунктами (i) – (ix) в цьому документі вище.

Відповідно до додаткового аспекту даного винаходу забезпечується набір, що включає сполуку формули (I) або її фармацевтично-прийнятну сіль в комбінації з протипухлинним засобом, вибраним із перерахованого під пунктами (i) – (ix) в цьому документі вище.

Відповідно до додаткового аспекту даного винаходу забезпечується набір, що включає:

а) сполуку формули (I) або її фармацевтично-прийнятну сіль в першій одиничній дозованій формі;

б) протипухлинний засіб, вибраний із перерахованого під пунктами (i) – (ix) в цьому документі вище; у другій одиничній дозованій формі; й

5 с) контейнер, призначений для утримання вищезазначеної першої і другої лікарських форм.

Незважаючи на те, що сполуки формули I насамперед є цінними як терапевтичні засоби для застосування у випадку теплокровних тварин (включаючи людину), вони є корисними також кожний раз, коли необхідно інгібувати дії PI 3-кіназного ферменту класу I, зокрема PI 3-кіназних ферментів класу Ia і/або PI 3-кіназного ферменту класу Ib, більш переважно PI 3-кіназних ферментів класу Ia, який включає PI 3-кіназу  $\beta$ . Таким чином, вони є корисними як фармакологічні стандарти для застосування для розвитку нових біологічних тестів і в пошуку нових фармакологічних засобів.

Винахід буде далі проілюстровано в наступних прикладах, у яких, як правило:

15 (i) роботи, якщо не зазначено інше, проводили при температурі навколишнього середовища, тобто в діапазоні від 17 до 25(С, і в атмосфері інертного газу, такого як азот;

(ii) процедури упарювання проводили за допомогою упарювання на роторному випарнику або з використанням устаткування Genevac в вакуумі, а методики виділення продуктів реакцій здійснювали після видалення твердих речовин, що залишаються, шляхом фільтрування;

20 (iii) процедури очищення шляхом флеш-хроматографії виконували на автоматичному приладі Armen Glider Flash: Spot II Ultimate (Armen Instrument, Сент-Аве, Франція) з використанням попередньо заряджених силікагелевих картриджів Merck normal phase Si60 (гранулометрія: 15-40 або 40-63 мкм), отриманих від Merck, Дармштадт, Німеччина;

25 (iv) препаративну хроматографію виконували на приладі Waters (600/2700 або 2525), оснащеному ZMD або ZQ ESCi мас-спектрометрами і Waters X-Terra або Waters X-Bridge або Waters SunFire колонкою з оберненою фазою (C-18, кремнезем 5 мікрон, діаметр 19 мм, довжина 100 мм, швидкість потоку 40 мл/хв), з використанням сумішей з зменшеною полярністю води (що містить 0.2 % карбонату амонію) і ацетонітрилу як елюент;

(v) виходи, де наведені, не є неодмінно максимально досяжними;

30 (vi) загалом, структури кінцевих продуктів Формули I підтверджували за допомогою спектроскопії ядерного магнітного резонансу (ЯМР); значення хімічного зсуву в ЯМР вимірювали за дельта-шкалою [спектр протонного магнітного резонансу визначали з використанням приладу Bruker Avance 500 (500 МГц)]; вимірювання, якщо не зазначено інакше, здійснювали при температурі навколишнього середовища; використовувалися наступні скорочення: s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; m, мультиплет; dd, дублет дублетів; ddd, дублет дублету дублету; dt, дублет триплетів; bs, широкий сигнал;

35 (vii) загалом, кінцеві продукти формули I також характеризували за допомогою мас-спектроскопії, наступною за рідинною хроматографією (PXMC); PXMC проводили з використанням приладу Waters Alliance HT (2790 & 2795), обладнаного Waters ZQ ESCi або ZMD ESCi мас-спектрометром і X Bridge 5 мкМ C-18 колонкою (2.1 × 50 мм) при швидкості потоку 2.4 мл/хв, з використанням системи розчинників 95 % A+5 % C-95 % B+5 % C впродовж 4 хвилин, де A = вода, B = метанол, C=1:1 метанол:вода (що містить 0.2 % карбонату амонію);

(viii) проміжні сполуки, як правило, характеризували не повністю, а чистоту оцінювали за допомогою тонкошарової хроматографії, мас-спектрального, ВЕРХ і/або ЯМР аналізу;

45 Спектри порошкової рентгенівської дифракції визначали (використовуючи аналітичний прилад Bruker D4) шляхом встановлення зразка кристалічної речовини на Bruker одиничну кремнієву кристалічну (SSC) тонку пластинку і розосередження зразка в тонкий шар за допомогою предметного скла мікроскопа. Зразок обертати при швидкості 30 оборотів за хвилину (для поліпшення статистики підрахунків) і опромінювали за допомогою рентгенівських променів, випромінюваних мідною довгофокусною трубкою, яка працює при 40 кВ і 40 мА з довжиною хвилі 1,5418 ангстрем. Колимоване джерело рентгенівських променів пропускали через автоматично змінювану дивергентну щілину, установлену при V20, і відбите випромінювання направляли через антирозсіюючу щілину 5,89 мм і детекторну щілину 9,55 мм. Зразок експонували впродовж 0,03 секунд на інкремент 0,00570° 2-тета (безперервний режим сканування) впродовж діапазону від 2 градусів до 40 градусів 2-тета в тета-тета режимі. Час прогону становив 3 хвилини і 36 секунд. Прилад обладнували позиційно-чутливим детектором (Lynxeye). Збір контрольних і дослідних даних здійснювали за допомогою Dell Optiplex 686 NT 4.0 Workstation, працюючи з програмним забезпеченням Diffra+. Спеціаліст в галузі порошкової рентгенівської дифракції буде розуміти, що відносна інтенсивність піків може знаходитися під впливом, наприклад, зерен розміром понад 30 мікрон і не-унітарного співвідношення сторін, що може впливати на аналіз зразків. Спеціаліст також буде розуміти, що положення відбиттів може

знаходиться під впливом точності розташування за висотою зразка в дифрактометрі і калібрування нуля дифрактометра. Планарність поверхні зразка також може здійснювати слабкий вплив. Відповідно, представлені дані дифракційної картини не повинні бути взяті як абсолютні значення;

(ix) Диференціальну скануючу калориметрію виконували з використанням приладу TA Instruments Q1000 DSC. Типово, менше ніж 5 мг речовини, внесеної в стандартну алюмінієву кювету, оснащену кришкою, нагрівали в температурному інтервалі від 25°C до 300°C при постійній швидкості нагрівання 10°C за хвилину. Азот та продувний газ використовували при швидкості потоку 50 мл за хвилину; й

(x) використовувалися наступні скорочення:-

водн. водний

CDCl<sub>3</sub> дейтерохлороформ

CHCl<sub>3</sub> хлороформ

ДХМ дихлорметан

DEA діетиламін

DIPEA N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін

ДМФА N, N-диметилформамід

ДМСО диметилсульфоксид

ДСК Диференціальна сканувальна калориметрія

DTAD (E)-ди-трет-бутил діазен-1,2-дикарбоксилат

EDCI гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду

Ефір діетиловий ефір

%ee % енантімерний надлишок

НОРО 2-гідрокси-піридин n-оксид

IPA ізопропіловий спирт

MeCN ацетонітрил

MeOH метанол

MTBE метил-трет-бутиловий ефір

NMP 1-метил-2-піролідон

насич. насичений

p-p розчин

ТГФ тетрагідрофуран

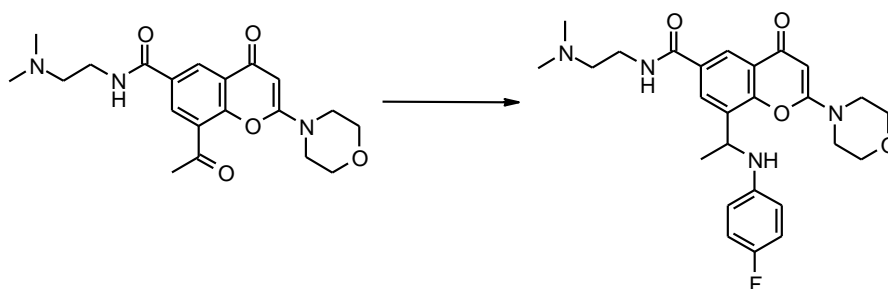
TEA триетиламін

TBTU тетрафторборат 2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилізоуронію

TSTU тетрафторборат 2-(2,5-діоксопіролідин-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилізоуронію.

Приклад 1.00

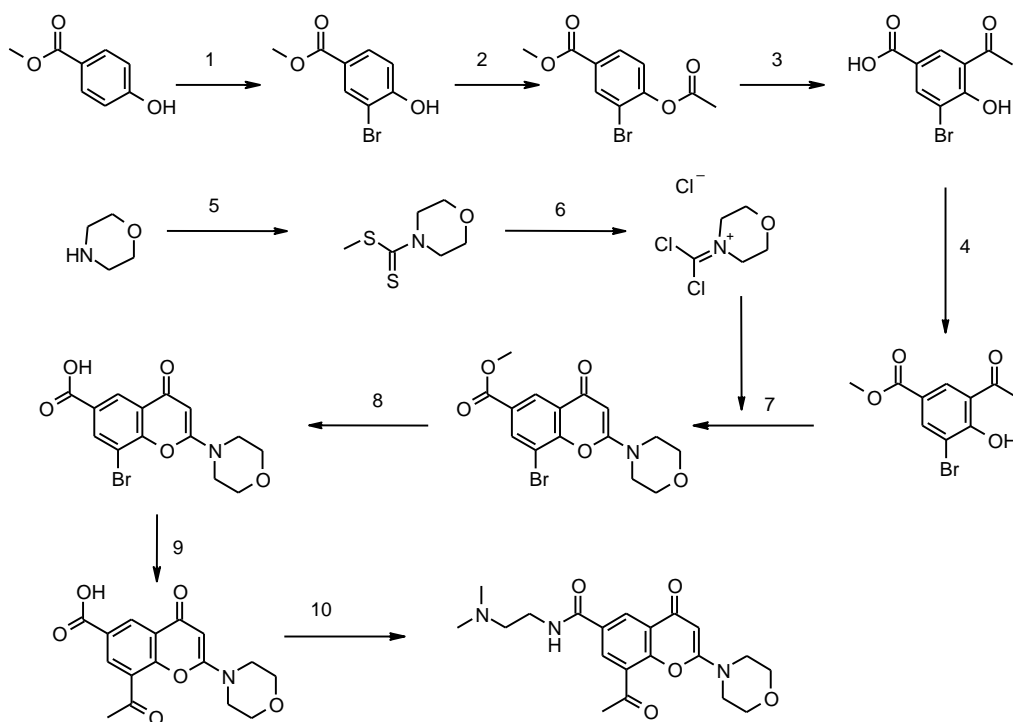
N-(2-(диметиламіно)етил)-8-(1-(4-фторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід



Хлорид титану(IV) (0.129 мл, 0.13 ммоль) добавляли до перемішуваної суспензії 8-ацетил-N-(2-(диметиламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (100 мг, 0.26 ммоль), 4-фтораніліну (0.042 мл, 0.44 ммоль) і триетиламіну (0.108 мл, 0.77 ммоль) в ДХМ (2 мл) під азотом при 10 °C. Одержуваний розчин перемішували при 23 °C впродовж 2 днів. Добавляли насичений розчин карбонату натрію і екстрагували за допомогою ДХМ. Органічну фазу промивали водою, соляним розчином, сушили над сульфатом магнію, і концентрували з одержанням сирого іміну. Імін розбавляли ДХМ і MeOH, і добавляли оцтову кислоту (0.030 мл, 0.52 ммоль) і ціанотригідроборат натрію (32.4 мг, 0.52 ммоль). Одержуваний розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хв. Добавляли розчин карбонату натрію і екстрагували за допомогою ДХМ. Органічну фазу промивали водою, соляним розчином, сушили над сульфатом магнію, і концентрували досуха. Сирий продукт очищали за допомогою флеш-

хроматографії на силікагелі, елюючи 5 % метанолом в ДХМ і, далі, 5 % метанольним аміаком (7 н.) в ДХМ. Розчинник упарювали досуха і друге очищення виконували шляхом препаративної ВЕРХ з використанням колонки з оберненою фазою Waters X-Terra (C-18, кремнезем 5 мікрон, діаметр 19 мм, довжина 100 мм, швидкість Потoku 40 мл / хв) і сумішей зі зменшеною полярністю води (що містить 0.2 % карбонату амонію) і ацетонітрилу як елюент. Фракції, які містять цільову сполуку, упарювали досуха з одержанням білої твердої речовини, яку розтирали в МТБЕ і потім сушили в вакуумі з одержанням N-(2-(диметиламіно)етил)-8-(1-(4-фторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (73.0 мг, 58.6 %). Мас-спектр:  $M+H^+$  483. Спектр ЯМР: ( $CDCl_3$ ) 1.60 (d, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.50 (t, 2H), 3.45-3.58 (m, 6H), 3.79-3.89 (m, 4H), 4.02 (bs, 1H), 4.88-4.98 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.40 (dd, 2H), 6.81 (dd, 2H), 6.91 (bs, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.34 (d, 1H).

8-ацетил-N-(2-(диметиламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід, використаний як вихідна речовина, одержували, як викладено нижче:-



#### Стадія 1

До перемішуваної суспензії метил 4-гідроксибензоату (180 г, 1183 ммоль) в ДХМ (3 л) під азотом і при 0 °С по краплях добавляли бром (64 мл, 1242 ммоль), і реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі впродовж 36 год. Потім добавляли розчин тіосульфату натрію (500 мл 10 % розчину), постійно утримуючи температуру близько 15 °С, з наступним додаванням MeOH (250 мл). Органічний шар промивали водою, потім соляним розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували досуха з одержанням метил 3-бром-4-гідроксибензоату (290 г) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $[M-H]^-$  229.

#### Стадія 2

До перемішуваної суспензії метил 3-бром-4-гідроксибензоату (270 г, 1168 ммоль) в ДХМ (1.5 л) добавляли піридин (150 мл). Потім при кімнатній температурі і під азотом по краплях добавляли ацетилхлорид (87 мл, 1227 ммоль). Суміш залишали перемішуватися впродовж 2 год. при кімнатній температурі. Потім добавляли воду (1 л) і, далі, 2 н. HCl до значення pH 1. Органічний шар потім промивали водою, соляним розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і упарювали досуха з одержанням метил 4-ацетокси-3-бромбензоату (300 г, 94 %) у вигляді білого порошку. Спектр ЯМР: ( $DMCOd_6$ ) 2.34 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.47 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H).

#### Стадія 3

До метил 4-ацетокси-3-бромбензоату (150 г, 549.3 ммоль) добавляли трихлорид алюмінію (220 г, 1647.9 ммоль) і суміш нагрівали при 140 °С при відсутності розчинника впродовж 3 год. Після охолодження до кімнатної температури тверду речовину подрібнювали і обережно при



перемішуванні добавляли в воду (1.5 л). Потім добавляли HCl (250 мл 12 н.) і перемішування підтримували впродовж 30 хв. Одержану тверду речовину збирали за допомогою фільтрування, промивали водою (2 × 2 л) і сушили впродовж ночі з одержанням 3-ацетил-5-бром-4-гідроксибензойної кислоти (120 г, 84 %) у вигляді жовтого порошку. Мас-спектр: [M-H]<sup>-</sup> 258.

#### 5 Стадія 4

До перемішуваної суспензії 3-ацетил-5-бром-4-гідроксибензойної кислоти (240 г, 926 ммоль) в MeOH (2 л) під азотом по краплях добавляли тіонілхлорид (68 мл, 926.5 ммоль) і суміш нагрівали при 80 °C впродовж 3 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, концентрували, розбавляли за допомогою ДХМ. Органічний шар промивали соляним розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували з одержанням сирової сполуки, яку очищали на кремнеземі, елюючи 70 % ДХМ в петролейному ефірі. Розчинники упарювали досуха з одержанням метил 3-ацетил-5-бром-4-гідроксибензоату (108 г, 42.7 %) у вигляді білого порошку. Мас-спектр: [M-H]<sup>-</sup> 229.

#### 15 Стадія 5

До перемішуваного розчину морфоліну (201 мл, 2295 ммоль) в воді (2 л) під азотом добавляли сірковуглець (0.138 л, 2295.67 ммоль). Потім по краплях добавляли гідроксид натрію (96 г, 2410 ммоль в розчині в 1 л води). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год., потім охолоджували до 5 °C за допомогою бані з льодом і по краплях добавляли диметилсульфат (217 мл, 2295 ммоль). Суміш перемішували впродовж 1 год. при кімнатній температурі, одержану тверду речовину збирали за допомогою фільтрування, промивали водою (2 × 1 л) і сушили в вакуумі над пентаоксидом фосфору при 50 °C з одержанням метилморфолін-4-карбодитіоату (360 г, 88 %). Спектр ЯМР: (CDCl<sub>3</sub>): 2.68 (s, 3H), 3.71-3.84 (m, 4H), 4.02 (bs, 2H), 4.30 (bs, 2H).

#### 20 Стадія 6

Газоподібний хлор (455 г, 6417 ммоль) барботували через розчин метилморфолін-4-карбодитіоату (170 г, 959 ммоль) в ДХМ (1.5 л) впродовж 2 год., постійно утримуючи температуру близько 10-15 °C. Як тільки додавання хлору завершували, перемішування підтримували впродовж додаткових 1.5 год., поки не відбувалося випадіння осаду. Потім впродовж 30 хв через суміш пропускали азот. Тверду речовину збирали за допомогою фільтрування під азотом, промивали за допомогою ДХМ і зберігали під азотом в холодильнику. Таким чином був одержаний хлорид 4-(дихлорметилден)морфолін-4-ію (180 г, 92 %) у вигляді білої гігроскопічної твердої речовини.

#### 30 Стадія 7

До перемішуваного розчину метил 3-ацетил-5-бром-4-гідроксибензоату (106 г, 388 ммоль) в толуолі (1 л) під азотом по краплях добавляли (діетилоксоніо)трифторборат (0.201 л, 1630 ммоль). Одержуваний розчин залишали перемішуватися впродовж ночі при кімнатній температурі, потім хлорид 4-(дихлорметилден)морфолін-4-ію (143 г, 698 ммоль) добавляли і суміш нагрівали при 90 °C впродовж 12 год. Після охолодження до кімнатної температури, добавляли діетиловий ефір (1.5 л) і тверду речовину збирали за допомогою фільтрування. Цю тверду речовину потім суспендували в MeOH (1 л) і суміш нагрівали при 50 °C впродовж 2 год.

Після охолодження до кімнатної температури, тверду речовину збирали за допомогою фільтрування, потім сольобілізували в ДХМ (1 л) і промивали водою і насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували і упарювали досуха з одержанням метил 8-бром-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксилату (68.0 г, 47.6 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Мас-спектр: M+H<sup>+</sup>368. Ця проміжна речовина також може бути одержана альтернативним шляхом (див. нижче)

#### 45 Стадія 8

Гідроксид натрію (4.35 мл, 8.69 ммоль) добавляли до перемішуваної суспензії метил 8-бром-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксилату (1.6 г, 4.35 ммоль), розчиненого в MeOH (30 мл). Одержану суспензію перемішували при 23 °C впродовж 16 год. Суміш розбавляли водою і значення pH встановлювали на 3 за допомогою 2 н. HCl. Осад збирали за допомогою фільтрування, промивали водою і сушили над пентаоксидом фосфору впродовж ночі з одержанням 8-бром-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбонової кислоти (1.30 г, 84 %) у вигляді бежевої твердої речовини. Мас-спектр: M+H<sup>+</sup>356

#### 55 Стадія 9

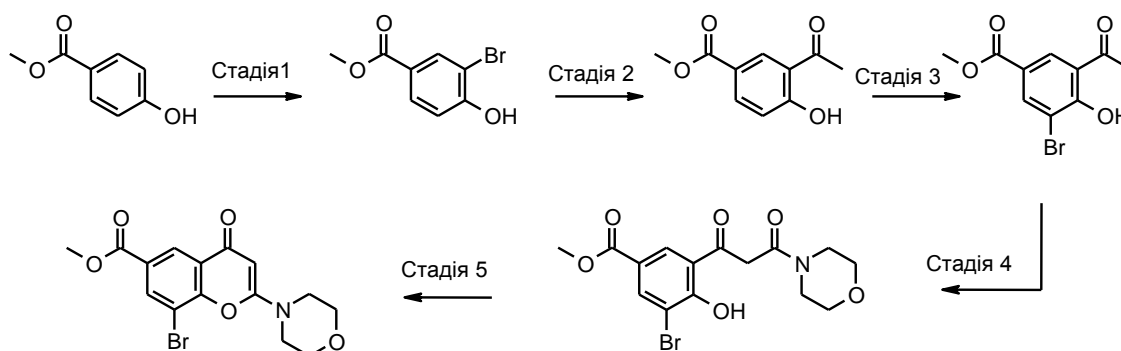
Хлорид біс(трифенілфосфін) паладію (II) (12.78 мг, 0.02 ммоль) добавляли до перемішуваної суміші 8-бром-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбонової кислоти (215 мг, 0.61 ммоль) і трибутил(1-етоксивініл)станану (0.226 мл, 0.67 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл) і суміш продували азотом. Одержану суміш перемішували при 100 °C впродовж 3 год. Добавляли 2 н. HCl (0.5 мл) і реакційну суміш перемішували при 50 °C впродовж 25 хвилин, потім суміші

дозволяли охолонуті до кімнатної температури і концентрували в вакуумі. Продукт розбавляли діетиловим ефіром і пентаном з одержанням твердої речовини, яку збирали за допомогою фільтрування і промивали сумішшю ефір/пентан з одержанням 8-ацетил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбонової кислоти (200 мг, 104 %) у вигляді бежевої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$  318.

#### Стадія 10

До суспензії 8-ацетил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбонової кислоти (470 мг, 1.48 ммоль) в ДХМ (10 мл) при кімнатній температурі, добавляли DIPEA (0.284 мл, 1.63 ммоль) і TSTU (491 мг, 1.63 ммоль). Суміш перемішували впродовж 15 хвилин, добавляли N1,N1-диметилетан-1,2-діамін (0.171 мл, 1.56 ммоль), перемішування підтримували впродовж додаткового часу. Суміш адсорбували на силікагелі і очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи 5-10 % метанолом в ДХМ, потім 10 % метанольним аміаком (7 н.) в ДХМ. Розчинник упарювали досуха з одержанням 8-ацетил-N-(2-(диметиламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксаміду (352 мг, 61.3 %) у вигляді бежевої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$  388.

Альтернативний шлях одержання метил 8-бром-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксилату:



#### Стадія 1

Дибром (0.185 л, 3614.92 ммоль) по краплях добавляли до перемішуваної суспензії метил 4-гідроксибензоату (500 г, 3286 ммоль) в ДХМ (4 л) при 0 °C під  $N_2$ . Суміш залишали перемішуватися впродовж 24 год. при КТ під  $N_2$  (необхідність уловлювання  $HBr$ ). Потім добавляли розчин метабісульфіту натрію (62.5 г, 329 ммоль) в 2 л води, постійно утримуючи температуру близько 15 °C і, далі, 500 мл MeOH. Органічний шар промивали водою, соляним розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували досуха з одержанням метил 3-бром-4-гідроксибензоату (710 г, 94 %) у вигляді білої твердої речовини. Спектр ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 3.89 (s, 3H), 5.95 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H).

#### Стадія 2

До дегазованого розчину метил 3-бром-4-гідроксибензоату (350 г, 1514.87 ммоль) в етанолі (3 л) добавляли триетиламін (0.528 л, 3787.17 ммоль), 1-(вінілокси)бутан (0.588 л, 4544.60 ммоль), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен (33.1 г, 60.6 ммоль) і діацетоксипаладій (8.50 г, 37.9 ммоль) під азотом. Суміш нагрівали при 70 °C впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували, фільтрували і фільтрат концентрували. Одержувану тверду речовину солюбілізували ДХМ (2 л) і при перемішуванні добавляли 4 н. HCl (1.14 л, 4544 ммоль). Перемішування підтримували впродовж 2 год., органічну фазу відокремлювали, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували з одержанням твердої речовини, яку перемішували в діетиловому ефірі (5 л) впродовж 2 год. Тверду речовину відфільтровували і фільтрат концентрували досуха з одержанням метил 3-ацетил-4-гідроксибензоату (240 г, 82 %) у вигляді бежевого порошку. Мас-спектр:  $[M-H]^-$  193.

#### Стадія 3

До перемішуваного розчину метил 3-ацетил-4-гідроксибензоату (240 г, 1236 ммоль) в ДХМ (2 л) добавляли піридин (0.400 л, 4944 ммоль) з наступним додаванням по краплях диброму (0.070 л, 1360 ммоль) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 2 год. потім охолоджували до 5 °C і по краплях добавляли 4 н. HCl (0.927 л, 3708 ммоль). Органічну фазу відокремлювали, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували з одержанням коричневої твердої речовини, яку перемішували в суміші ефір/петролейний ефір (1:1, 1 л) впродовж 1 год. Тверду речовину збирали за допомогою фільтрування і сушили з одержанням метил 3-ацетил-5-бром-4-гідроксибензоату (270 г, 80 %) у вигляді бежевого порошку.

## Стадія 4

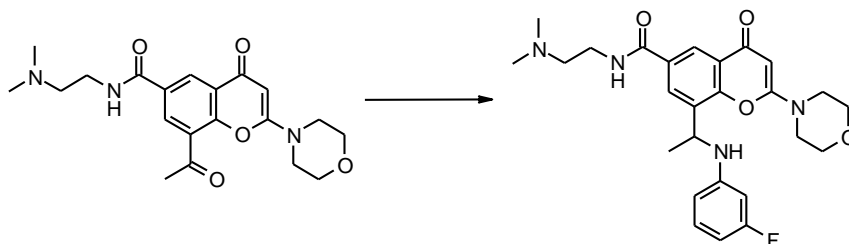
До розчину біс(триметилсиліл)аміду літію (1.41 л, 1406 ммоль) при  $-65^{\circ}\text{C}$  під азотом по краплях добавляли метил 3-ацетил-5-бром-4-гідроксибензоат (120 г, 439 ммоль) в ТГФ (1.2 л). Розчину дозволяли нагрітися до  $0^{\circ}\text{C}$ , і витримували при цій температурі впродовж 1 год. Розчин охолоджували знову до  $-65^{\circ}\text{C}$  і добавляли морфолін-4-карбоніл хлорид (0.055 л, 483 ммоль). Суміш перемішували при КТ впродовж 2 год., потім охолоджували до  $-30^{\circ}\text{C}$ , добавляли ДХМ (1.5 л) і воду (1 л) з наступним додаванням по краплях 6 н.  $\text{HCl}$  (500 мл), потім 2 н.  $\text{HCl}$  (300 мл) до тих пір, поки рН не досягне значення 7, водний розчин екстрагували за допомогою ДХМ (3X). Об'єднані екстракти сушили над сульфатом магнію і упарювали. Сирий продукт розтирали в МТБЕ з одержанням метил 3-бром-4-гідрокси-5-(3-морфоліно-3-оксопропаноїл)бензоату (153 г, 90 %) у вигляді бежевої твердої речовини. Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^{+}388$ .

## Стадія 5

Трифторметансульфоновий ангідрид (0.755 л, 4487 ммоль) добавляли до перемішуваного розчину метил 3-бром-4-гідрокси-5-(3-морфоліно-3-оксопропаноїл)бензоату (433 г, 1122 ммоль, об'єднана речовина із декількох партій), розчиненого в 1,2-дихлоретані (1 л) при КТ під азотом (екзотермічна реакція). Одержуваний розчин перемішували при  $50^{\circ}\text{C}$  впродовж ночі. Суміш частково упарювали, і залишок розбавляли  $\text{MeOH}$  (1.6 л) при  $0^{\circ}\text{C}$  (екзотермічна реакція) і перемішували впродовж 1 год. при КТ. Розчинник упарювали знову і залишок розбавляли в ДХМ, гасили насиченим водним розчином карбонату натрію і екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази промивали соляним розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували з одержанням сирого продукту. Сирий продукт розтирали під МТБЕ (2x), етилацетатом (1x) і МТБЕ (1x). Тверду речовину сушили з одержанням метил 8-бром-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксилату (208 г, 50 %) у вигляді бежевої твердої речовини. Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^{+}370$ .

## Приклад 1.01

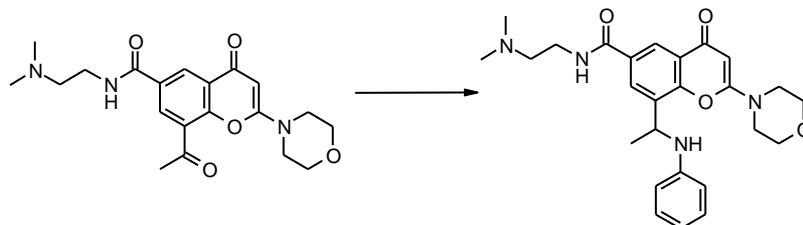
N-(2-(диметиламіно)етил)-8-(1-(3-фторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід



N-(2-(диметиламіно)етил)-8-(1-(3-фторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід одержували з використанням методики, що аналогічно описана в Прикладі 1.00 (28.0 мг, 18.7 %). Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^{+}483$ . Спектр ЯМР: ( $\text{CDCl}_3$ ) 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).

## Приклад 1.02

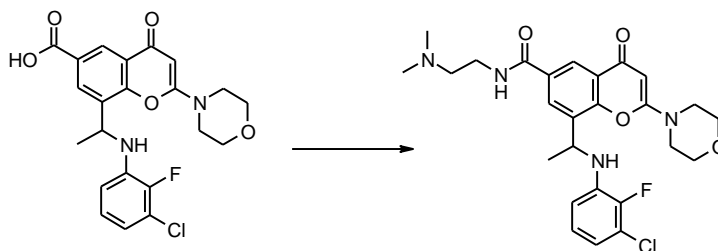
N-(2-(диметиламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-8-(1-(феніламіно)етил)-4Н-хромен-6-карбоксамід



N-(2-(диметиламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-8-(1-(феніламіно)етил)-4Н-хромен-6-карбоксамід одержували з використанням методики, що аналогічно описана в Прикладі 1.00 (36.0 мг, 25 %). Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^{+}465$ . Спектр ЯМР: ( $\text{CDCl}_3$ ) 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).

## Приклад 2.00

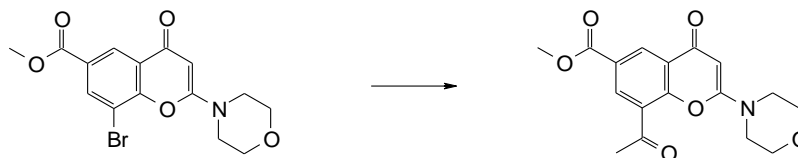
8-(1-(3-хлор-2-фторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід



5

Тетрафторборат 2-(1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилізоуронію (73.3 мг, 0.23 ммоль) добавляли до перемішаного розчину 8-(1-(3-хлор-2-фторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбонової кислоти (85 мг, 0.19 ммоль), 4-метилморфоліну (0.052 мл, 0.48 ммоль) і N1,N1-диметилетан-1,2-діаміну (0.025 мл, 0.23 ммоль), розчинених в NMP (1.2 мл) при кімнатній температурі. Одержуваний розчин перемішували впродовж 2 год. Реакційну суміш очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з використанням колонки з оберненою фазою Waters SunFire (C-18, кремнезем 5 мікрон, діаметр 19 мм, довжина 100 мм, швидкість Потoku 40 мл / хв) і сумішей зі зменшуваною полярністю води (що містить 0.2 % карбонату амонію) і ацетонітрилу як елюент. Фракції, які містять цільову сполуку, упарювали, розтирали в діетиловий ефір і сушили з одержанням 8-(1-(3-хлор-2-фторфеніламіно)етил)-N-(2-(диметиламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксаміду (59.2 мг, 60.2 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$  517. Спектр ЯМР: (ДМСO-d<sub>6</sub>) 1.57 (d, 3H), 2.15 (s, 6H), 2.37 (t, 2H), 3.26-3.34 (m частково схований сигналом H<sub>2</sub>O, 2H), 3.50-3.62 (m, 4H), 3.70-3.79 (m, 4H), 5.03-5.12 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.34 (dd, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.64 (ddd, 1H), 6.82 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.61 (t, 1H).

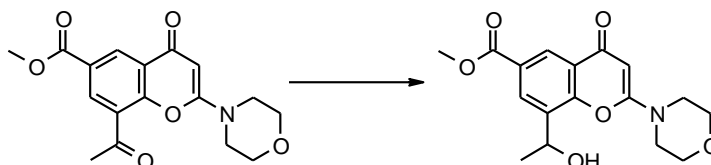
8-(1-(3-хлор-2-фторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбонову кислоту, використовувану як вихідна сполука, одержували, як викладено нижче:-



25

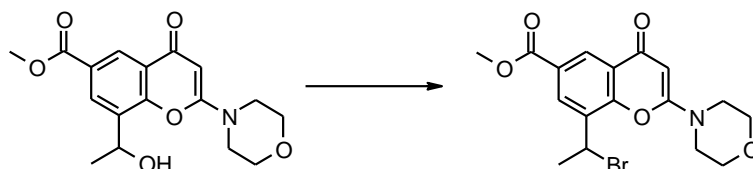
До перемішаної суспензії метил 8-бром-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксилату (40 г, 108 ммоль, як описано в Прикладі 1.00) в діоксані (300 мл) добавляли трибутил(1-етоксивініл)станнан (38.5 мл, 114 ммоль) і хлорид біс(трифенілфосфін) паладію (II) (3.05 г, 4.35 ммоль). Суміш продували азотом і нагрівали при 90 °C впродовж ночі. Добавляли додаткову кількість трибутил(1-етоксивініл)станану (20 мл) і хлориду біс(трифенілфосфін) паладію (II) (1.5 г) і реакційну суміш нагрівали впродовж додаткових 3 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури, добавляли 2 н. HCl (81 мл, 163 ммоль) і темну суспензію нагрівали при 45 °C впродовж 30 хв. Діоксан упарювали в вакуумі, залишок розчиняли в ДХМ і добавляли насичений розчин бікарбонату натрію до тих пір, поки рН не досягне значення 4. Органічний шар промивали соляним розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували з одержанням сирової сполуки, яку розтирали в діетиловому ефірі, фільтрували і сушили з одержанням метил 8-ацетил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксилату (25.0 г, 69.5 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$  332.

40

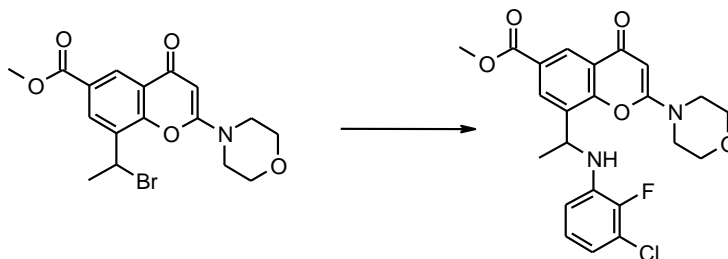


Тетрагідроборат натрію (82 мг, 2.16 ммоль) добавляли до розчину метил 8-ацетил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксилату (650 мг, 1.96 ммоль) в метанолі (20 мл) і ДХМ (10

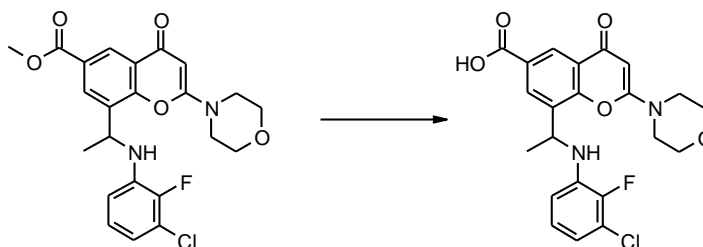
мл) при  $-10^{\circ}\text{C}$ . Через 15 хв перемішування при  $-10^{\circ}\text{C}$ , реакційну суміш гасили водою (25 мл). Леткі речовини вилучали і водний шар двічі екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази промивали соляним розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок розтирали з діетиловим ефіром і тверду речовину збирали за допомогою  
 5 фільтрування з одержанням метил 8-(1-гідроксіетил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксилату (500 мг, 76 %) у вигляді коричневої твердої речовини, яку використовували для наступної стадії без додаткового очищення. Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^{+}334$ .



Трибромфосфін (1.65 мл, 1.65 ммоль) добавляли до перемішуваної суспензії метил 8-(1-гідроксіетил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксилату (500 мг, 1.50 ммоль) в ДХМ (10 мл) в бані з льодом під азотом. Одержуваний розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 24 год. Реакція незавершилась, тому добавляли додаткову кількість трибромфосфіну  
 15 (0.300 мл, 0.30 ммоль) і реакційну суміш перемішували впродовж додаткових 12 год. Розчинник упарювали, залишок суспендували в воді і льоді, і розчин карбонату натрію обережно добавляли до тих пір, поки рН не досягне значення 6. Осад збирали за допомогою фільтрування, промивали водою, потім діетиловим ефіром, і сушили з одержанням метил 8-(1-брометил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксилату (470 мг, 79 %) у вигляді темно-бежевої твердої речовини. Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^{+}398$ .



3-хлор-2-фторанілін (0.239 мл, 2.17 ммоль) добавляли до перемішуваної суспензії метил 8-(1-брометил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксилату (215 мг, 0.54 ммоль), розчиненого в ДХМ (3 мл) при кімнатній температурі. Одержувану суспензію перемішували впродовж 16 год. потім температуру підвищували до  $50^{\circ}\text{C}$  впродовж 16 год. Сирий продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи 5 % метанолом в ДХМ. Розчинник упарювали досуха з одержанням метил 8-(1-(3-хлор-2-фторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксилату (206 мг, 82 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^{+}461$ .



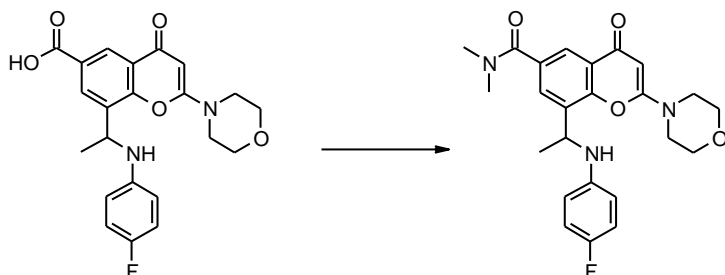
Гідроксид натрію (0.217 мл, 0.43 ммоль) добавляли до перемішуваного розчину метил 8-(1-(3-хлор-2-фторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксилату (200 мг, 0.43 ммоль), розчиненого в MeOH (2 мл). Одержуваний розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 год. Добавляли ТГФ і одержуваний розчин перемішували при  $50^{\circ}\text{C}$  впродовж 8 год. Значення рН встановлювали на 3 за допомогою 2 н. HCl, розчинник вилучали в вакуумі і залишок розбавляли за допомогою  $\text{H}_2\text{O}$ . Тверду речовину збирали за допомогою  
 40 фільтрування, промивали водою і сушили з одержанням 8-(1-(3-хлор-2-фторфеніламіно) етил)-

2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбонової кислоти (171 мг, 88 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$  447.

Приклад 2.01

8-(1-(4-фторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід

5



8-(1-(4-фторфеніламіно) етил)-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбонову кислоту (82 мг, 0.20 ммоль) вводили в реакцію з диметиламіном (0.119 мл, 0.24 ммоль) з використанням методики, що подібно описана в Прикладі 2.00 з одержанням 8-(1-(4-фторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (53 мг, 60.7 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$  440.

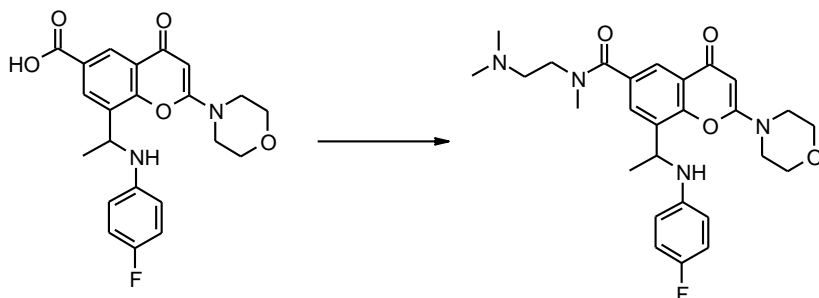
Спектр ЯМР: ( $DMCOd_6$ ) 1.50 (d, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 3.50-3.65 (m, 4H), 3.70-3.81 (m, 4H), 4.92-5.02 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 6.27 (d, 1H), 6.46 (dd, 2H), 6.84 (dd, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.77 (d, 1H).

8-(1-(4-фторфеніламіно) етил)-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбонову кислоту, використовувану як вихідна сполука, одержували з використанням методики, що подібно описана в Прикладі 2.00. Мас-спектр:  $M+H^+$  413.

Приклад 2.02

N-(2-(диметиламіно)етил)-8-(1-(4-фторфеніламіно)етил)-N-метил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід

20

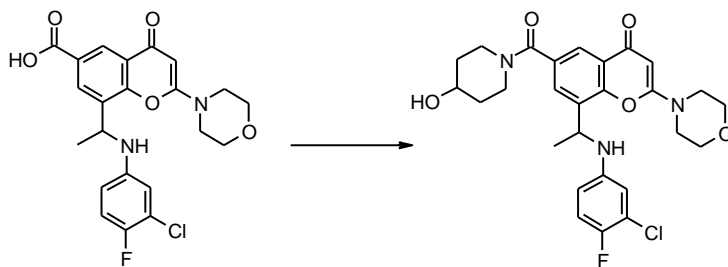


8-(1-(4-фторфеніламіно) етил)-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбонову кислоту (80 мг, 0.19 ммоль) вводили в реакцію з N1,N1,N2-триметилетан-1,2-діаміном (0.030 мл, 0.23 ммоль) з використанням методики, що подібно описана в Прикладі 2.00 з одержанням N-(2-(диметиламіно)етил)-8-(1-(4-фторфеніламіно)етил)-N-метил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (15.0 мг, 15.6 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$  497. Спектр ЯМР: ( $DMCOd_6$ ) 1.49 (d, 3H), 1.74 (bs, 3H), 2.01 (bs, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.66 (bs, 1.5H), 2.89 (bs, 2H), 3.05 (bs, 1.5H), 3.47 (bs, 1H), 3.50-3.64 (m, 4H), 3.71-3.79 (m, 4H), 4.93-5.01 (m, 1H), 5.59 (s, 1H), 6.29 (bs, 1H), 6.46 (dd, 2H), 6.84 (dd, 2H), 6.54 (d, 1H), 6.73 (d, 1H).

Приклад 2.03

8-(1-(3-хлор-4-фторфеніламіно)етил)-6-(4-гідроксипіперидин-1-карбоніл)-2-морфоліно-4H-хромен-4-он

35

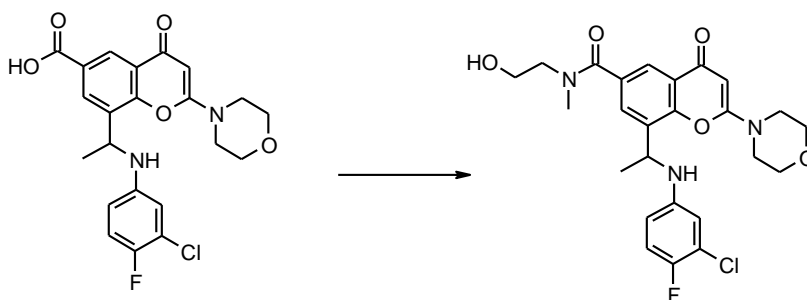


8-(1-(3-хлор-4-фторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбонову кислоту (125 мг, 0.28 ммоль) вводили в реакцію з піперидин-4-олом (34.0 мг, 0.34 ммоль) з використанням методики, що подібно описана в Прикладі 2.00 з одержанням 8-(1-(3-хлор-4-фторфеніламіно)етил)-6-(4-гідроксипіперидин-1-карбоніл)-2-морфоліно-4Н-хромен-4-ону (110 мг, 74.2 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$  530. Спектр ЯМР: (ДМСО- $d_6$ ) при 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-хлор-4-фторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбонову кислоту, використовувану як вихідна сполука, одержували з використанням методики, що подібно описана в Прикладі 2.00. Мас-спектр:  $M+H^+$  447.

#### Приклад 2.04

8-(1-(3-хлор-4-фторфеніламіно)етил)-N-(2-гідрокіетил)-N-метил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід

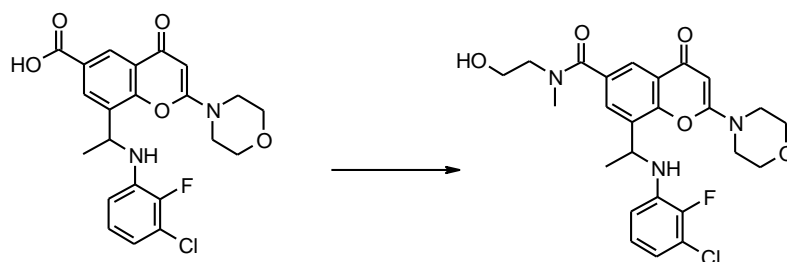


8-(1-(3-хлор-4-фторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбонову кислоту (78 мг, 0.17 ммоль) вводили в реакцію з 2-(метиламіно)етанолом (0.017 мл, 0.21 ммоль) з використанням методики, що подібно описана в Прикладі 2.00 з одержанням 8-(1-(3-хлор-4-фторфеніламіно)етил)-N-(2-гідрокіетил)-N-метил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксаміду (60.0 мг, 68.2 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$  504. Спектр ЯМР: (ДМСО- $d_6$ ) при 323°K: 1.51 (d, 3H), 2.82 (bs, 1.5H), 2.90 (bs, 1.5H), 3.42 (bs, 4H), 3.49-3.63 (m, 4H), 3.69-3.79 (m, 4H), 4.60 (bs, 1H), 4.92-5.01 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.37 (dd, 1H), 6.42 (ddd, 1H), 6.61 (dd, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.80 (d, 1H).

8-(1-(3-хлор-4-фторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбонову кислоту, використовувану як вихідна сполука, одержували з використанням методики, що подібно описана в Прикладі 2.0. Мас-спектр:  $M+H^+$  447.

#### Приклад 2.05

8-(1-(3-хлор-2-фторфеніламіно)етил)-N-(2-гідрокіетил)-N-метил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід

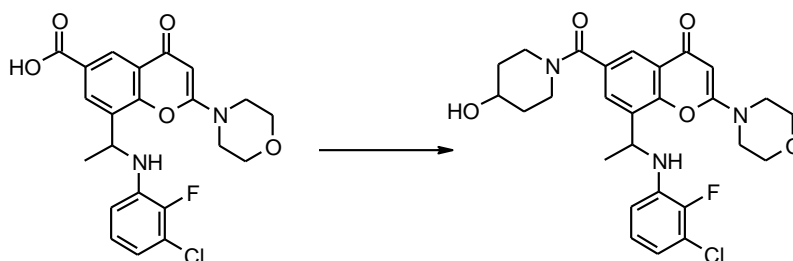


8-(1-(3-хлор-2-фторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбонову кислоту (130 мг, 0.29 ммоль) вводили в реакцію з 2-(метиламіно)етанолом (0.028 мл, 0.35 ммоль) з використанням методики, що подібно описана в Прикладі 2.00 з одержанням 8-(1-(3-хлор-2-фторфеніламіно)етил)-N-(2-гідроксietил)-N-метил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксаміду (65.0 мг, 44.3 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$ 504. Спектр ЯМР: (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, 1H), 6.33-6.47 (bs, 2H), 6.65 (ddd, 1H), 6.83 (dd, 1H), 7.60 (bs, 0.5H), 7.61 (bs, 0.5H), 7.79 (bs, 0.5H), 7.81 (bs, 0.5H).

8-(1-(3-хлор-2-фторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбонову кислоту, використовувану як вихідна сполука, одержували з використанням методики, що подібно описана в Прикладі 2.00. Мас-спектр:  $M+H^+$ 447.

Приклад 2.06

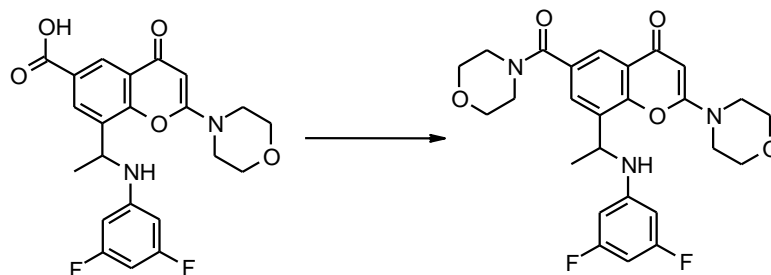
8-(1-(3-хлор-2-фторфеніламіно)етил)-6-(4-гідроксипіперидин-1-карбоніл)-2-морфоліно-4Н-хромен-4-он



8-(1-(3-хлор-2-фторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбонову кислоту (130 мг, 0.29 ммоль) вводили в реакцію з піперидин-4-олом (35.3 мг, 0.35 ммоль) з використанням методики, що подібно описана в Прикладі 2.00 з одержанням 8-(1-(3-хлор-2-фторфеніламіно)етил)-6-(4-гідроксипіперидин-1-карбоніл)-2-морфоліно-4Н-хромен-4-ону (101 мг, 65.5 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$ 530. Спектр ЯМР: (DMSO- $d_6$ ) при 323°K: 1.24 (bs, 2H), 1.62 (d, 3H), 1.63 (bs, 2H), 2.99 (bs, 2H), 3.19 (bs частково схований сигналом H<sub>2</sub>O, 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).

Приклад 2.07

8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-6-(морфолін-4-карбоніл)-2-морфоліно-4Н-хромен-4-он



TSTU (84 мг, 0.28 ммоль) при 25 °С, добавляли до 8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбонової кислоти (100 мг, 0.14 ммоль) і DIPEA (0.049 мл, 0.28 ммоль), розчиненим в ДХМ (1 мл). Одержуваний розчин перемішували при 25 °С впродовж 2 год. Потім добавляли морфолін (0.037 мл, 0.42 ммоль), одержуваний розчин перемішували при 25 °С впродовж 30 хвилин, потім концентрували. Сиру речовину розбавляли 1 мл DMA і очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з використанням колонки Waters X-Bridge з оберненою фазою (C-18, кремнезем 5 мікрон, діаметр 19 мм, довжина 100 мм, швидкість Потoku 40 мл/хв) і сумішей зі зменшеною полярністю води (що містить 0.2 % карбонату амонію) і ацетонітрилу як елюент. Фракції, які містять цільову сполуку, упарювали досуха, розтирали в діетиловому ефірі і збирали за допомогою фільтрування з одержанням 8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-6-(морфолін-4-карбоніл)-2-морфоліно-4Н-хромен-4-ону (63.0 мг, 90 %) у вигляді жовтої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$ 500. Спектр ЯМР: (DMSO- $d_6$ ) 1.53 (d, 3H),

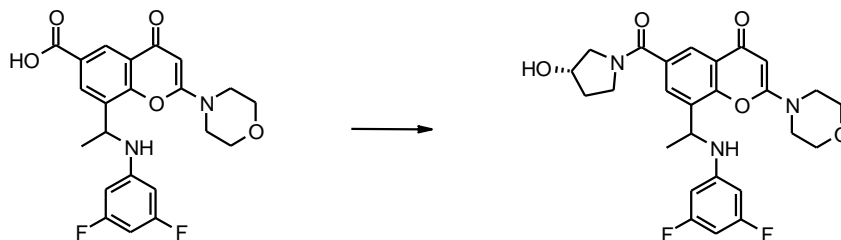


3.11 (bs, 2H), 3.37-3.71 (m, 10H), 3.71-3.80 (m, 4H), 4.98-5.07 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 6.15 (dd, 2H), 6.25 (ddd, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.82 (d, 1H).

8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбонову кислоту, використовувану як вихідна сполука, одержували з використанням методики, що подібно описана в Прикладі 2.00.

#### Приклад 2.08

8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-6-((S)-3-гідроксипіролідін-1-карбоніл)-2-морфоліно-4H-хромен-4-он (енантіомер 2)



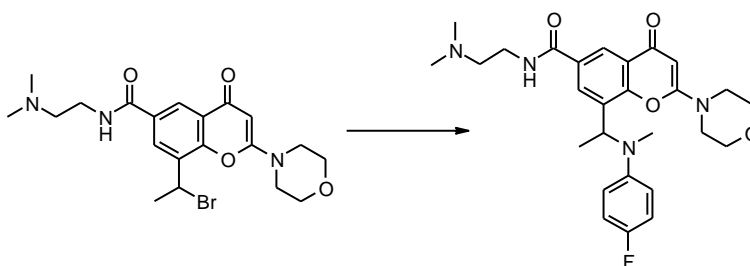
енантіомер 2

енантіомер 2

EDCI (102 мг, 0.53 ммоль) добавляли однією порцією до 8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбонової кислоти (200 мг, 0.35 ммоль), енантіомер 2 ( $[\alpha]_{20}^D -102^\circ$ , описаний як вихідна речовина в Прикладі 7.0a), (S)-піролідін-3-олу (0.043 мл, 0.53 ммоль) і НОРО (47.1 мг, 0.42 ммоль), розчиненим в ДХМ (2 мл) у флаконі з різьбовою кришкою. Одержуваний розчин перемішували при КТ впродовж 5 хв, потім при 50 °С впродовж 30 хв. Додаткову кількість EDCI (~50 мг) добавляли для завершення реакції. Розчин промивали 10 % водн. розчином лимонної кислоти, водою, соляним розчином і сушили над сульфатом магнію. Розчинник упарювали, і сирий продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (40 г) елюючи 0-10 % MeOH в ДХМ. Розчинник упарювали досуха з одержанням 8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-6-((S)-3-гідроксипіролідін-1-карбоніл)-2-морфоліно-4H-хромен-4-ону (95 %) у вигляді не зовсім білої піни. Мас-спектр:  $M+H^+$  500. Спектр ЯМР ( $CDCl_3$ ): 1.60 (d, 3H), 1.89-2.11 (m, 1H), 2.54 (bs, 0.5H), 2.81 (bs, 0.5H), 3.29-3.43 (m, 2H), 3.51 (bs, 4H), 3.64-3.78 (m, 2H), 3.79-3.91 (m, 5H), 4.42 (bs, 0.5H), 4.54 (bs, 0.5H), 4.59 (bs, 0.5H), 4.70 (bs, 0.5H), 4.87-4.95 (m, 1H), 5.54 (bs, 1H), 5.89-6.01 (m, 2H), 6.09 (dd, 1H), 7.85 (s, 0.5H), 7.87 (s, 0.5H), 8.18 (bs, 0.5H), 8.25 (bs, 0.5H).

#### Приклад 3.00

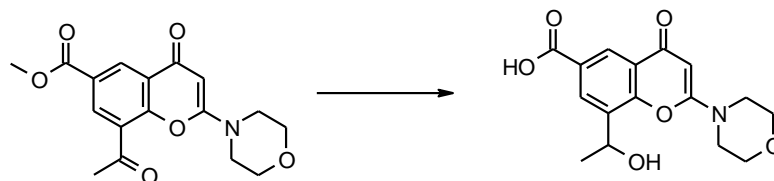
N-(2-(диметиламіно)етил)-8-(1-((4-фторфеніл)(метил)аміно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід



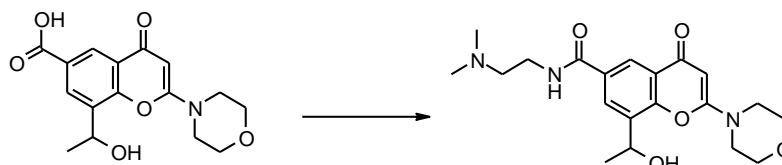
Розчин гідроброміду 8-(1-брометил)-N-(2-(диметиламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (85 мг, 0.16 ммоль) і 4-фтор-N-метиланіліну (0.077 мл, 0.64 ммоль) в NMP (1 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 год., потім при 45 °С впродовж 1 год. Реакційній суміші дозволяли охолонути до кімнатної температури і очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з використанням колонки Waters X-Bridge з оберненою фазою (C-18, кремнезем 5 мікрон, діаметр 19 мм, довжина 100 мм, швидкість Потoku 40 мл / хв) і сумішей зі зменшеною полярністю води (що містить 0.2 % карбонату амонію) і ацетонітрилу як елюент. Фракції, які містять цільову сполуку, упарювали досуха. Залишок розтирали в діетиловому ефірі, збирали за допомогою фільтрування і сушили з одержанням N-(2-(диметиламіно)етил)-8-(1-((4-фторфеніл)(метил)аміно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (42.0 мг, 53.1 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$  497. Спектр ЯМР: ( $CDCl_3$ ) 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).

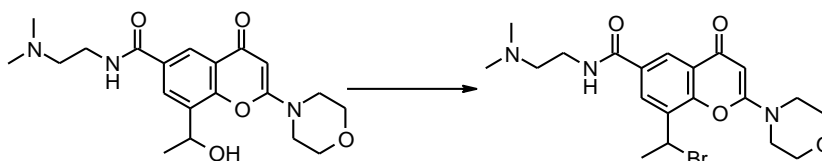
Гідробромід 8-(1-брометил)-N-(2-(диметиламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксаміду, використовуваний як вихідна сполука, одержували, як викладено нижче:-



До суспензії метил 8-ацетил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксилату (193 мг, 0.41 ммоль, як описано в Прикладі 2.00) в метанолі (2 мл) при -15 °С добавляли тетрагідроборат натрію (15.4 мг, 0.41 ммоль). Одержувану суспензію перемішували при -15 °С впродовж 20 хвилин. Реакційну суміш гасили 2 н. водним розчином NaOH (0.408 мл, 0.82 ммоль) і залишали нагріватися до кімнатної температури впродовж 1 год. Добавляли додаткову кількість NaOH (0.408 мл, 0.82 ммоль) і перемішування підтримували впродовж інших 15 хв. HCl (0.917 мл, 1.83 ммоль) добавляли до суміші, встановлюючи рН на значення 2-3. Одержуваний осад розбавляли приблизно 1 мл води, збирали за допомогою фільтрування, промивали етилацетатом, діетиловим ефіром і сушили до постійної маси з одержанням 8-(1-гідроксіетил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбонової кислоти (122 мг, 94 %) у вигляді оранжевої твердої речовини, яку застосовували без подальшого очищення. Мас-спектр:  $M+H^+$ 320.



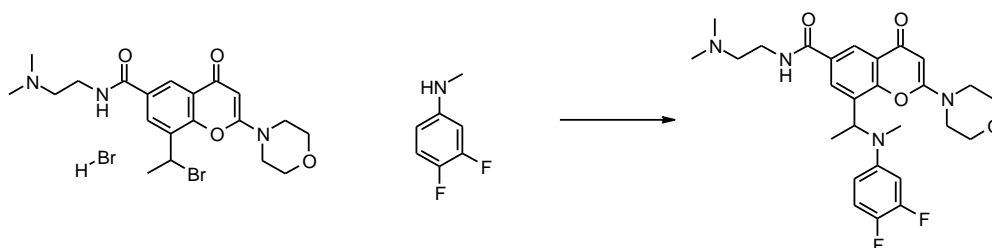
TSTU (104 мг, 0.34 ммоль) при 25 °С частинами добавляли до 8-(1-гідроксіетил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбонової кислоти (110 мг, 0.34 ммоль) і DIPEA (0.066 мл, 0.38 ммоль), суспендованим в ДХМ (1 мл) під азотом. Одержувану суміш перемішували при 25 °С впродовж 1.5 год. Потім добавляли N1,N1-диметилетан-1,2-діамін (0.038 мл, 0.34 ммоль) і суміш перемішували при 25 °С впродовж 30 хвилин. Суміш виливали в силікагелеву колонку і очищали за допомогою флеш-хроматографії, елюючи 5 % метанольним аміаком (7 н.) в ДХМ. Розчинник упарювали досуха, залишок розтирали в діетиловому ефірі, збирали за допомогою фільтрування і сушили з одержанням N-(2-(диметиламіно)етил)-8-(1-гідроксіетил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксаміду (80 мг, 0.205 ммоль, 59.6 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$ 390.



Розчин трибромфосфіну 1М в ДХМ (0.154 мл, 0.15 ммоль) при 25 °С, по краплях добавляли до N-(2-(диметиламіно)етил)-8-(1-гідроксіетил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксаміду (60 мг, 0.15 ммоль), суспендованому в ДХМ (1 мл). Цю суспензію перемішували при 25 °С впродовж 4 днів. Одержуваний осад збирали за допомогою фільтрування, промивали діетиловим ефіром і сушили з одержанням гідроброміду 8-(1-брометил)-N-(2-(диметиламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксаміду (98 мг, >100 %) у вигляді білої твердої речовини, яку застосовували без подальшого очищення. Мас-спектр:  $M+H^+$ 454.

Приклад 3.01

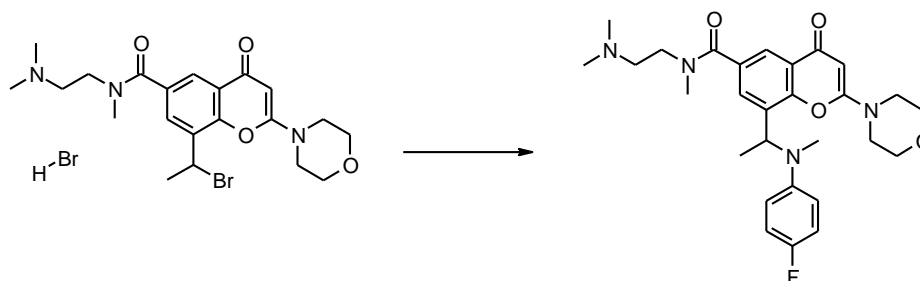
8-(1-((3,4-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-N-(2-(диметиламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід



3,4-дифтор-N-метиланілін (161 мг, 1.13 ммоль) вводили в реакцію з гідробромідом 8-(1-  
 5 брометил)-N-(2-(диметиламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксаміду (150 мг,  
 0.28 ммоль) з використанням методики, що подібно описана в Прикладі 3.00 з одержанням 8-(1-  
 ((3,4-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-N-(2-(диметиламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-  
 хромен-6-карбоксаміду (66.0 мг, 45.6 %). Мас-спектр:  $M+H^+$  515. Спектр ЯМР: (ДМСО- $d_6$ ) 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 частково схований  
 10 сигналом H<sub>2</sub>O, 4H), 3.41-3.49 (m, 2H), 3.49-3.56 (m, 2H), 5.53 (q, 1H), 5.55 (s, 1H), 6.61 (d, 1H),  
 6.87 (ddd, 1H), 7.24 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.74 (t, 1H).

Приклад 3.02

N-(2-(диметиламіно)етил)-8-(1-((4-фторфеніл)(метил)аміно)етил)-N-метил-2-морфоліно-4-  
 оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід



4-фтор-N-метиланілін (82 мг, 0.66 ммоль) вводили в реакцію з гідробромідом 8-(1-  
 брометил)-N-(2-(диметиламіно)етил)-N-метил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксаміду  
 (90 мг, 0.16 ммоль) з використанням методики, що подібно описана в Прикладі 3.00 з  
 20 одержанням N-(2-(диметиламіно)етил)-8-(1-((4-фторфеніл)(метил)аміно)етил)-N-метил-2-  
 морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксаміду (39.0 мг, 46.4 %) у вигляді білої твердої речовини.  
 Мас-спектр:  $M+H^+$  511. Спектр ЯМР: (ДМСО- $d_6$ ) при 323°K: 1.55 (d, 3H), 2.04 (bs, 6H), 2.40 (bs,  
 2H), 2.68 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 3.22-3.36 (m, 4H), 3.37 (bs, 2H), 3.44-3.58 (m, 4H), 5.45 (q, 1H), 5.50  
 (s, 1H), 6.82 (dd, 2H), 7.01 (dd, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.83 (d, 1H).

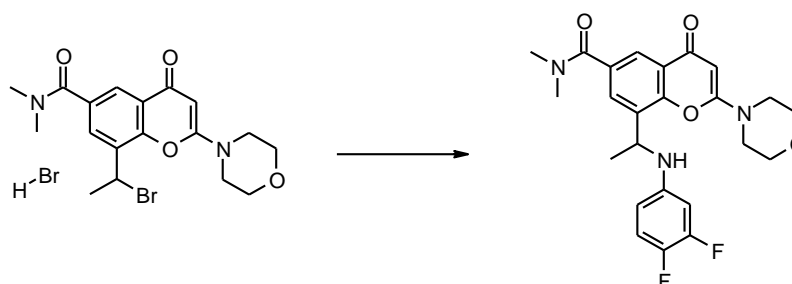
Гідробромід 8-(1-брометил)-N-(2-(диметиламіно)етил)-N-метил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-  
 хромен-6-карбоксаміду, використовуваний як вихідна сполука, одержували з використанням  
 методики, що подібно описана для вихідної речовини в Прикладі 3.00, за винятком того, що  
 замість N1,N1-диметилетан-1,2-діаміну використовували N1,N1,N2-триметилетан-1,2-діамін.

Приклад 3.03

8-(1-(3,4-дифторфеніламіно)етил)-N-

N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-

карбоксамід



3,4-дифторанілін (0.105 мл, 1.06 ммоль) вводили в реакцію з гідробромідом 8-(1-брометил)-  
 N- N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксаміду (130 мг, 0.27 ммоль) з

використанням методики, що подібно описана в Прикладі 3.00 з одержанням 8-(1-(3,4-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (35.0 мг, 28.8 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$  458. Спектр ЯМР: (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).

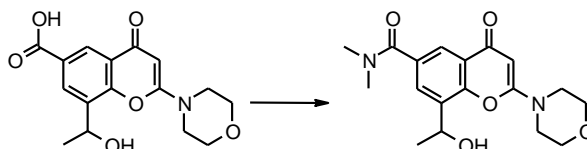
Велику партію вищезазначеної рацемічної сполуки розділяли за допомогою хіральної препаративної ВЕРХ з використанням наступних умов:

Колонка	CelluCoat 250 × 50 10мкм
Елюент	Гептан/EtOH/TEA 50/50/0.1
Температура печі	Навколишнього середовища
Потік	118 мл/хв
Довжина хвилі	300 нм
Конц. зразку	50 мг/мл Гептан/EtOH 1/1
Інжектвана кількість	600 мг

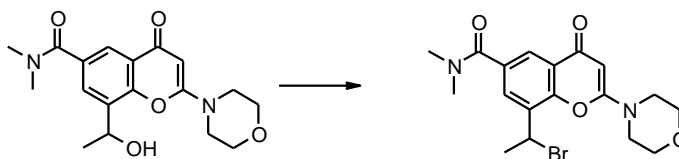
2.19 г рацемічної сполуки розділяли з використанням згаданих раніше умов з одержанням: Енантіомера, що елюється першим, 1100 мг (Приклад 3.03a)  $[\alpha]_{20}^D$ : +119° (99.1 % ee) в MeCN

Енантіомера, що елюється другим, 1090 мг (Приклад 3.03b)  $[\alpha]_{20}^D$ : -120° (99.3 % ee) в MeCN

Гідробромід 8-(1-брометил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду, використовуваний як вихідна сполука, одержували, як викладено нижче:



TSTU (108 мг, 0.36 ммоль) частинами добавляли до 8-(1-гідроксіетил)-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбонової кислоти (115 мг, 0.36 ммоль, як описано в Прикладі 3.00) і DIPEA (0.069 мл, 0.40 ммоль) суспендованій в ДХМ (1 мл) при 25 °C під азотом. Одержувану суміш перемішували при 25 °C впродовж 1.5 год. Потім добавляли диметиламін (0.180 мл, 0.36 ммоль) і перемішування підтримували впродовж додаткових 30 хв. Суміш виливали в силікагелеву колонку і очищали за допомогою флеш-хроматографії, елюючи 5 % метанольним аміаком (7 н.) в дихлорметані. Розчинник упарювали досуха. Залишок розтирали в діетиловому ефірі, збирали за допомогою фільтрування і сушили з одержанням 8-(1-гідроксіетил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (123 мг, 0.355 ммоль, 99 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$  347.

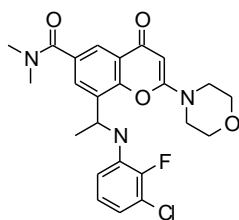


Розчин трибромфосфіну 1M в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.346 мл, 0.35 ммоль) при 25 °C, по краплях добавляли до 8-(1-гідроксіетил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду, (120 мг, 0.35 ммоль) суспендованому в ДХМ (1 мл). Одержувану суспензію перемішували при 25 °C впродовж 4 днів. Одержувану смолу розтирали в ефірі з одержанням осаду, який збирали за допомогою фільтрування, промивали ефіром і сушили до постійної маси з одержанням гідроброміду 8-(1-брометил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (140 мг, 82 %) у вигляді білої твердої речовини, яку застосовували без подальшого очищення. Мас-спектр:  $M+H^+$  409.

Приклад 3.04

8-(1-(3-хлор-2-фторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід

N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід



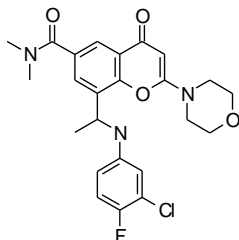
3-хлор-2-фторанілін (0.179 мл, 1.63 ммоль) вводили в реакцію з гідробромідом 8-(1-  
 5 брометил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (200 мг, 0.41 ммоль, як  
 описано в Прикладі 3.03) з використанням методики, що подібно описана в Прикладі 3.00 з  
 одержанням 8-(1-(3-хлор-2-фторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-  
 хромен-6-карбоксаміду (121 мг, 62.6 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$  474.  
 Спектр ЯМР: (DMSO- $d_6$ ) 1.58 (d, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.50-3.64 (m, 4H), 3.70-3.80 (m, 4H),  
 10 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).

Велику партію вищезазначеної рацемічної сполуки розділяли за допомогою хіральної  
 препаративної ВЕРХ з використанням наступних умов:

Колонка	Chiralpak IC 21 × 250 мм, 5 мкм
Елюент	ДХМ/ізопропанол 1:1
Температура печі	Навколишнього середовища
Потік	20 мл/хв
Довжина хвилі	220 нм
Конц. зразку	50 мг/мл в ДХМ/MeOH 1:1
Інжекція	100 мг

1.8 г рацемічної сполуки розділяли з використанням згаданих раніше умов з одержанням:  
 Енантіомера, що елюється першим, 741 мг (Приклад 3.04a)  $[\alpha]_{20}^D$ : +159° (>98 % ee) в MeCN  
 Енантіомера, що елюється другим, 622 мг (Приклад 3.04b)  $[\alpha]_{20}^D$ : -159° (>98 % ee) в MeCN  
 Приклад 3.05

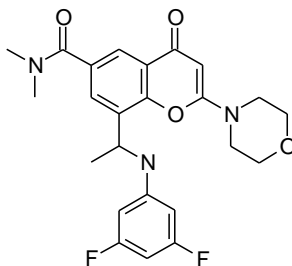
8-(1-(3-хлор-4-фторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-  
 20 карбоксамід



3-хлор-4-фторанілін (238 мг, 1.63 ммоль) вводили в реакцію з гідробромідом 8-(1-брометил)-  
 25 N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (200 мг, 0.41 ммоль, як описано в  
 Прикладі 3.03) з одержанням 8-(1-(3-хлор-4-фторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-  
 4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (122 мг, 63.1 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  
 $M+H^+$  474. Спектр ЯМР: (DMSO- $d_6$ ) 1.51 (d, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.50-3.64 (m, 4H), 3.69-  
 3.81 (m, 4H), 4.94-5.05 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 6.47 (ddd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 7.05 (dd,  
 30 1H), 7.55 (d, 1H), 7.79 (d, 1H).

Приклад 3.06

8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-  
 карбоксамід



До суспензії гідроброміду 8-(1-брометил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (3.63 г, 7.41 ммоль, як описано в Прикладі 3.03) в ДМФА (35 мл) під азотом добавляли 3,5-дифторанілін (3.82 г, 29.62 ммоль). Одержуваний жовтий розчин перемішували при 50 °C впродовж 5 год. Реакційну суміш концентрували досуха, потім очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи 1-7 % метанолу в ДХМ. Розчинник упарювали досуха з одержанням 8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (2.32 г, 68.5 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$  458. Спектр ЯМР: (DMCOd<sub>6</sub>) 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).

Рацемічну сполуку розділяли за допомогою хіральної препаративної ВЕРХ з використанням наступних умов:

Прилад	Gilson Prep (верхня частина 200 мл)
Колонка	Merck 50 мм 20 мкм Chiralpak IC
Елюент	MeCN/MeOH/DEA 90/10/0.2
Температура печі	Температура навколишнього середовища
Потік	60 мл/хв
Довжина хвилі	254 нм
Конц. зразку	12 мг/мл в MeCN/MeOH/DEA 90/10/0.5
Інжектуючий об'єм	30 мл
Час прогону	50 хв

Енантіомер, що елюється першим, (ч.у.: 10.8 хв) 0.820 г (Приклад 3.06a)  $[\alpha]_{20}^D = +121.8^\circ$  в EtOH.

Енантіомер, що елюється другим, (ч.у.: 15.4 хв) 0.923 г (Приклад 3.06b)  $[\alpha]_{20}^D = -122.6^\circ$  в EtOH.

Часи утримання (ч.у.) одержані при аналітичному ВЕРХ пост-хіральному розділені (1 мл/хв, 20 мкМ Chiralpak AD MeCN/MeOH/DEA 90/10/0.5).

Енантіомер, що елюється другим (Приклад 3.06b) кристалізували в етанолі, перед сушінням в умовах навколишнього середовища з одержанням речовини в Формі А. За допомогою XRPD було встановлено (порошковою рентгенівською дифракцією), що ця форма є кристалічною (див. Фігуру А) і має наступні характеристичні піки порошкової рентгенівської дифракції:

Кут 2-Тета (2θ)	Інтенсивність%
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

Також проводили ДСК аналіз Форми А (Фігура В) і була показана початкова подія з початком при 125.8° C і піком при 129.2° C, і з наступною екзотермічною подією перед плавленням з початком при 223.8° C і піком при 226.7° C.

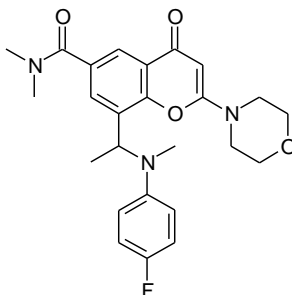
Речовину в Формі В одержували шляхом суспендування речовини в Формі А в ацетонітрилі, етилацетаті або метанолі. З кожним із даних розчинників приблизно 20 мг вихідної речовини поміщали в пробірку з магнітною мішалкою, і приблизно добавляли 2 мл розчинника, пробірку потім щільно закривали кришкою і залишали перемішуватися на столі магнітною мішалкою. Через 3 дні зразок вилучали зі столу, кришку знімали, і завись залишали сушитися в умовах навколишнього середовища до її дослідження за допомогою XRPD і ДСК. За допомогою XRPD було встановлено, що ця форма (Форма В) є кристалічною (Фігура С) і, як було замічено, відрізняється від Форми А. Ця форма має наступні характеристичні піки порошкової рентгенівської дифракції:

Кут 2-Тета (2θ)	Інтенсивність%
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

ДСК аналіз (Фігура D) показав, що речовина в Формі В має температуру плавлення 225.8 °C (початок).

Приклад 3.07

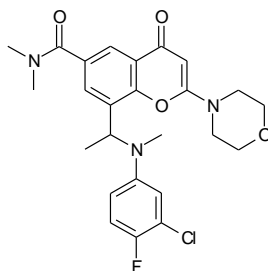
8-(1-((4-фторфеніл)(метил)аміно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід



4-фтор-N-метиланілін (204 мг, 1.63 ммоль) вводили в реакцію з гідробромідом 8-(1-брометил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (200 мг, 0.41 ммоль, як описано в Прикладі 3.03), з використанням методики, що аналогічно описана в Прикладі 3.00, з одержанням 8-(1-((4-фторфеніл)(метил)аміно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (96 мг, 51.9 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$  454. Спектр ЯМР: (DMSO- $d_6$ ) 1.55 (d, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.27-3.33 (m частково схований сигналом H<sub>2</sub>O, 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).

Приклад 3.08

8-(1-((3-хлор-4-фторфеніл)(метил)аміно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід



3-хлор-4-фтор-N-метиланілін (260 мг, 1.63 ммоль) вводили в реакцію з гідробромідом 8-(1-брометил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (200 мг, 0.41 ммоль, як описано в Прикладі 3.03), з використанням методики, що аналогічно описана в Прикладі 3.00, з одержанням 8-(1-((3-хлор-4-фторфеніл) (метил)аміно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (107 мг, 53.7 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$  488. Спектр ЯМР: (DMSO- $d_6$ ) 1.55 (d, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.20-3.29 (m, 2H), 3.30-3.37 (m частково схований сигналом H<sub>2</sub>O, 2H), 3.42-3.49 (ms, 2H), 3.49-3.57 (m, 2H), 5.54 (s, 1H), 5.55 (q, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.87 (d, 1H).

Приклади 3.09-3.13

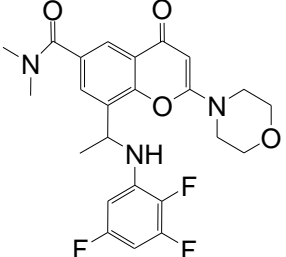
Для одержання сполук Прикладів 3.09-3.13 (показаних в Таблиці I), відповідний анілін (1.20 ммоль) і гідробромід 8-(1-брометил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (0.123 г, 0.3 ммоль) суспендували в NMP (1.0 мл) і запаювали в трубці. Реакційну суміш продували аргоном і нагрівали при 75 °C впродовж 15 год. Реакційну суміш очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з використанням колонки Waters X-Bridge з оберненою фазою (C-18, кремнезем 5 мікрон, діаметр 19 мм, довжина 100 мм, швидкість Потoku 40 мл / хв) і сумішей зі зменшеною полярністю води (що містить 0.2 % карбонату амонію і ацетонітрилу як елюент. Фракції, які містять цільову сполуку, упарювали досуха.

Таблиця I

Пркл.	Структура	Назва реагенту	Продукт	Маса продукту (г)	Вихід (%)	MH+
3.09		3-хлоранілін	8-(1-(3-хлорфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід	0.068	49.7	456
3.10		2,3-дифторанілін	8-(1-(2,3-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід	0.059	43.0	458
3.11		3,4,5-трифторанілін	N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-8-(1-(3,4,5-трифторфеніламіно)етил)-4H-хромен-6-карбоксамід	0.074	51.9	476
3.12.		3-фторанілін	8-(1-(3-фторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід	0.094	71.3	440



Таблиця I

Пркл.	Структура	Назва реагенту	Продукт	Маса продукту (г)	Вихід (%)	MN+
3.13		2,3,5-трифторанілін	N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-8-(1-(2,3,5-трифторфеніламіно)етил)-4Н-хромен-6-карбоксамід	0.049	74	476

Замітки Подальші відмінні дані продуктів наведені нижче.

Приклад 3.09:

Спектр ЯМР: (CDCl<sub>3</sub>) 1.62 (d, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.42-3.55 (m, 4H), 3.76-3.77 (m, 4H), 4.14 (d, 1H), 4.90-5.00 (m, 1H), 5.54 (s, 1H), 6.34 (dd, 1H), 6.45 (dd, 1H), 6.64 (dd, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.12 (d, 1H).

Приклад 3.10:

Спектр ЯМР: (CDCl<sub>3</sub>) 1.67 (d, 3H), 2.86 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.44-3.57 (m, 4H), 3.79-3.88 (m, 4H), 4.38 (bs, 1H), 4.94-5.02 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 6.08 (dd, 1H), 6.48 (dd, 1H), 6.74 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.12 (d, 1H).

Приклад 3.11:

Спектр ЯМР: (CDCl<sub>3</sub>) 1.56 (d, 3H), 2.91 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.45-3.59 (m, 4H), 3.78-3.92 (m, 4H), 4.39 (d, 1H), 4.77-4.88 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 6.01 (dd, 2H), 7.70 (d, 1H), 8.12 (d, 1H).

Приклад 3.12:

Спектр ЯМР: (CDCl<sub>3</sub>) 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).

Приклад 3.13:

Спектр ЯМР: (CDCl<sub>3</sub>) 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).

Одержували велику партію цієї сполуки і розділяли енантіомери як викладено нижче:

Прилад	Kronlab
Колонка	Amicon 100 мм Chiralpak IC 20 мкм
Елюент	ДХМ/ЕтОН/НОАс/ТЕА 50/50/0.2/0.1
Температура печі	Температура навколишнього середовища
Потік	350 мл/хв
Довжина хвилі	254 нм
Конц. зразку	4.0 г/100 мл в ДХМ/ЕтОН 50/50
Інжектуючий об'єм	50 мл
Час прогону	20 хв

4.2 г сполуки Прикладу 3.13 хроматографували в 2 інжекції використовуючи вищезазначені умови. Кожний енантіомер розчиняли в MeOH і добавляли на SCX колонку. Колонку промивали MeOH, потім продукт елюювали за допомогою 7М аміаку в MeOH. Розчинники упарювали, одержуючи склоподібний продукт, який суспендували з МТБЕ (75 мл) впродовж 48 годин до тих пір, поки весь продукт не перетвориться знову в білу порошкоподібну тверду речовину. Цю речовину збирали за допомогою фільтрування, промивали МТБЕ і сушили в вакуумі при 50 °С.

Енантіомер, що елюється першим: виділено 2.0 г,  $[\alpha]_{20}^D$ : +50° в ДХМ (енантіомер 1) Приклад 3.13a.

Енантіомер, що елюється другим: виділено 1.9 г,  $[\alpha]_{20}^D$ : -50° в ДХМ (енантіомер 2) Приклад 3.13b.

Енантіомер, що елюється другим, (Приклад 3.13b) кристалізували в ДХМ, перед сушінням в умовах навколишнього середовища з одержанням речовини в Формі А. За допомогою XRPD

було встановлено, що ця форма є кристалічною (див. Фігуру Е) і має наступні характеристичні піки порошкової рентгенівської дифракції:

Кут 2-Тета (2θ)	Інтенсивність%
20.0	100.0
18.0	80.2
14.0	62.0
19.4	51.8
23.2	29.7
23.8	29.4
10.8	28.4
19.1	28.2
11.2	24.4
27.8	21.8

5 Також проводили ДСК аналіз Форми А (Фігура F) і було показано, що ця речовина має температуру плавлення 156.0 °C (початок).

Речовину в Формі В одержували шляхом суспендування речовини в Формі А в суміші вода/метанол. Приблизно 20 мг вихідної речовини поміщали в пробірку з магнітною мішалкою, і добавляли приблизно 100 мкл метанолу і 2 мл води, пробірку потім щільно закривали кришкою і залишали перемішуватися на столі магнітної мішалки. Через 3 дні, зразок вилучали зі столу, кришку знімали, і завись залишали сушитися в умовах навколишнього середовища до її дослідження за допомогою XRPD і ДСК. За допомогою XRPD було встановлено, що ця форма (Форма В) є кристалічною (Фігура г) і, як було замічено, відрізняється від Форми А. Форма має наступні характеристичні піки порошкової рентгенівської дифракції:

15

Кут 2-Тета (2θ)	Інтенсивність%
6.2	100.0
7.0	20.4
10.3	10.0
22.4	8.3
15.9	7.7
20.4	7.5
27.2	6.9
12.4	6.6
18.7	6.3
12.8	6.3

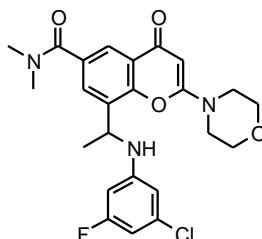
Ця речовина характеризується початком десольватації при 98.6 °C (початок) (див. Фігуру Н), а термогравіметричний аналіз показав, що речовина має втрату маси, що узгоджується з метанольним сольватом 1:1 (Фігура І).

20

Приклад 3.14

8-(1-(3-хлор-5-фторфеніламіно)етил)-N, карбоксамід

N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-



25

3-хлор-5-фторанілін (0.074 мл, 0.73 ммоль) вводили в реакцію з гідробромідом 8-(1-брометил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (0.09 г, 0.18 ммоль)) з використанням методики, що аналогічно описана в Прикладі 3.03 з одержанням 8-(1-(3-хлор-5-фторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (0.065 г, 75 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр: M+H<sup>+</sup>474. Спектр ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 1.61 (d, 3H),

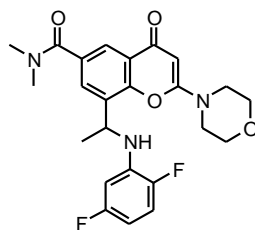
30

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).

Приклад 3.15

8-(1-(2,5-дифторфеніламіно)етил)-N,  
карбоксамід

N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-

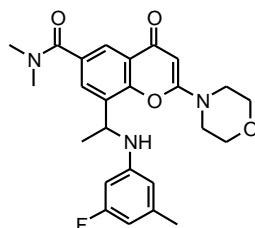


2,5-дифторанілін (0.074 мл, 0.73 ммоль) вводили в реакцію з гідробромідом 8-(1-брометил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (0.09 г, 0.18 ммоль) з використанням методики, що аналогічно описана в Прикладі 3.03 з одержанням 8-(1-(2,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (0.055 г, 66 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$  458. Спектр ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.57 (d, 3H), 2.72 (bs, 3H), 2.94 (bs, 3H), 3.51-3.64 (m, 4H), 3.71-3.78 (m, 4H), 5.02-5.11 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.19-1.33 (m, 2H), 6.43 (d, 1H), 7.01-7.09 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.79 (d, 1H).

Приклад 3.16

8-(1-(3-фтор-5-метилфеніламіно)етил)-N,  
карбоксамід

N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-



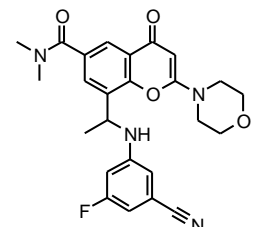
3-фтор-5-метиланілін (0.091 мл, 0.82 ммоль) вводили в реакцію з гідробромідом 8-(1-брометил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (0.1 г, 0.20 ммоль) з використанням методики, що аналогічно описана в Прикладі 3.03 з одержанням 8-(1-(3-фтор-5-метилфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (0.053 г, 57 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$  454.

Спектр ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 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).

Приклад 3.17

8-(1-(3-ціано-5-фторфеніламіно)етил)-N,  
карбоксамід

N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-

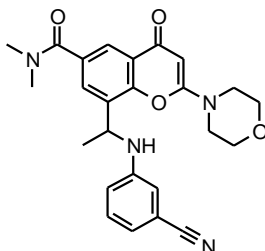


3-аміно-5-фторбензонітрил (0.111 г, 0.82 ммоль) вводили в реакцію з гідробромідом 8-(1-брометил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (0.1 г, 0.20 ммоль) з використанням методики, що аналогічно описана в Прикладі 3.03 з одержанням 8-(1-(3-ціано-5-фторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (0.052 г, 55 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$  465.

Спектр ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.62 (d, 3H), 2.92 (bs, 3H), 3.08 (bs, 3H), 3.45-3.58 (m, 4H), 3.82-3.91 (m, 4H), 4.61 (d, 1H), 4.88-4.97 (m, 1H), 5.57 (s, 1H), 6.36 (ddd, 1H), 6.49 (dd, 1H), 6.65 (ddd, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.14 (d, 1H).

Приклад 3.18

8-(1-(3-ціанофеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід



3-амінобензонітрил (96 мг, 0.82 ммоль) вводили в реакцію з гідробромідом 8-(1-брометил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (0.1 г, 0.20 ммоль) з використанням методики, що аналогічно описана в Прикладі 3.03 з одержанням 8-(1-(3-ціанофеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (44 мг, 48 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$  447.

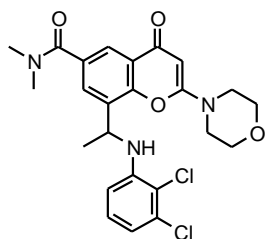
Спектр ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.63 (d, 3H), 2.88 (bs, 3H), 3.07 (bs, 3H), 3.45-3.58 (m, 4H), 3.81-3.88 (m, 4H), 4.35 (d, 1H), 4.91-4.99 (m, 1H), 5.57 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.13 (d, 1H).

Приклад 3.19

8-(1-(2,3-дихлорфеніламіно)етил)-N,

N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-

карбоксамід

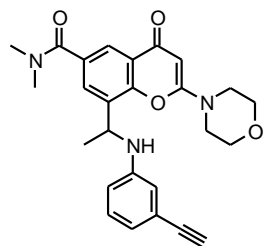


2,3-дихлоранілін (0.097 мл, 0.82 ммоль) вводили в реакцію з гідробромідом 8-(1-брометил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (0.1 г, 0.20 ммоль) з використанням методики, що аналогічно описана в Прикладі 3.03 з одержанням 8-(1-(2,3-дихлорфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (51 мг, 51 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$  490.

Спектр ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 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).

Приклад 3.20

8-(1-(3-етинілфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід



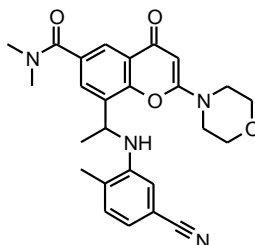
3-етиніланілін (0.083 мл, 0.73 ммоль) вводили в реакцію з гідробромідом 8-(1-брометил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (0.09 г, 0.18 ммоль) з використанням методики, що аналогічно описана в Прикладі 3.03 з одержанням 8-(1-(3-етинілфеніламіно)етил)-

N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (52 мг, 64 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$  446.

Спектр ЯМР (ДМСО- $d_6$ ): 1.52 (d, 3H), 2.68 (bs, 3H), 2.93 (bs, 3H), 3.50-3.64 (m, 4H), 3.69-3.79 (m, 4H), 3.99 (s, 1H), 4.98-5.06 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 6.46-6.54 (m, 2H), 6.57-6.63 (m, 2H), 7.00 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.78 (d, 1H).

Приклад 3.21

8-(1-(5-ціано-2-метилфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід

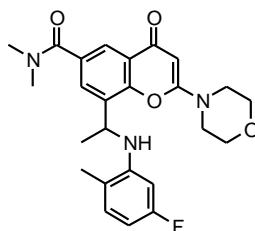


3-аміно-4-метилбензонітрил (108 мг, 0.82 ммоль) вводили в реакцію з гідробромідом 8-(1-брометил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (100 мг, 0.20 ммоль) з використанням методики, що аналогічно описана в Прикладі 3.03 з одержанням 8-(1-(5-ціано-2-метилфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (50 мг, 53 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$  461.

Спектр ЯМР (ДМСО- $d_6$ ): 1.62 (d, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.69 (bs, 3H), 2.93 (bs, 3H), 3.51-3.64 (m, 4H), 3.70-3.80 (m, 4H), 5.00-5.08 (m, 1H), 5.56 (d, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.96 (dd, 1H), 6.24 (ddd, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.79 (d, 1H).

Приклад 3.22

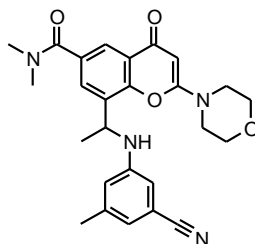
8-(1-(5-фтор-2-метилфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід



5-фтор-2-метиланілін (102 мг, 0.82 ммоль) вводили в реакцію з гідробромідом 8-(1-брометил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (100 мг, 0.20 ммоль) з використанням методики, що аналогічно описана в Прикладі 3.03 з одержанням 8-(1-(5-фтор-2-метилфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (56 мг, 61 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$  454. Спектр ЯМР (ДМСО- $d_6$ ): 1.60 (d, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.69 (bs, 3H), 2.93 (bs, 3H), 3.53-3.65 (m, 4H), 3.72-3.80 (m, 4H), 5.08-5.18 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.73 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.80 (d, 1H).

Приклад 3.23

8-(1-(3-ціано-5-метилфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід

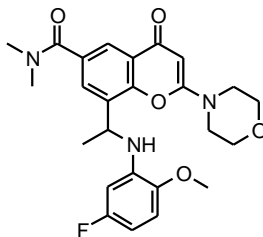


3-аміно-5-метилбензонітрил (108 мг, 0.82 ммоль) вводили в реакцію з гідробромідом 8-(1-брометил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (100 мг, 0.20 ммоль) з використанням методики, що подібно описана в Прикладі 3.03 з одержанням 8-(1-(3-ціано-5-метилфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (45 мг, 48 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$  461.

Спектр ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.53 (d, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.71 (bs, 3H), 2.94 (bs, 3H), 3.51-3.64 (m, 4H), 3.69-3.80 (m, 4H), 5.00-5.10 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.79 (d, 1H).

Приклад 3.24

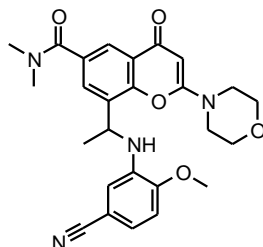
8-(1-(5-фтор-2-метоксифеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід



5-фтор-2-метоксіанілін (115 мг, 0.82 ммоль) вводили в реакцію з гідробромідом 8-(1-брометил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (100 мг, 0.20 ммоль) з використанням методики, що аналогічно описана в Прикладі 3.03 з одержанням 8-(1-(5-фтор-2-метоксифеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (54 мг, 56 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$  470. Спектр ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.58 (d, 3H), 2.71 (bs, 3H), 2.94 (bs, 3H), 3.51-3.64 (m, 4H), 3.70-3.78 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 4.97-5.06 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.79 (d, 1H).

Приклад 3.25

8-(1-(5-ціано-2-метоксифеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід

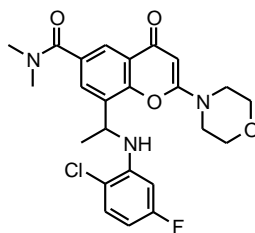


3-аміно-4-метоксибензонітрил (121 мг, 0.82 ммоль) вводили в реакцію з гідробромідом 8-(1-брометил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (100 мг, 0.20 ммоль) з використанням методики, що аналогічно описана в Прикладі 3.03 з одержанням 8-(1-(5-ціано-2-метоксифеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (50 мг, 51 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$  477.

Спектр ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.60 (d, 3H), 2.72 (bs, 3H), 2.94 (bs, 3H), 3.51-3.65 (m, 4H), 3.71-3.80 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 5.05-5.13 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.86 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.79 (d, 1H).

Приклад 3.26

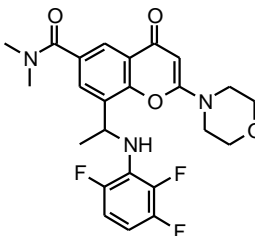
8-(1-(2-хлор-5-фторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід



2-хлор-5-фторанілін (119 мг, 0.82 ммоль) вводили в реакцію з гідробромідом 8-(1-брометил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксаміду (100 мг, 0.20 ммоль) з використанням методики, що аналогічно описана в Прикладі 3.03 з одержанням 8-(1-(2-хлор-5-фторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксаміду (45 мг, 47 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$  474. Спектр ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.62 (d, 3H), 2.74 (bs, 3H), 2.94 (bs, 3H), 3.51-3.65 (m, 4H), 3.69-3.79 (m, 4H), 5.06-5.16 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.99 (d, 1H), 6.27 (dd, 1H), 6.40 (ddd, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.80 (d, 1H).

Приклад 3.27

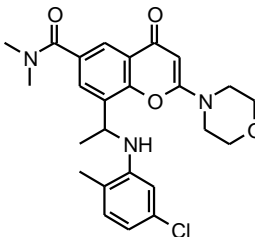
N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-8-(1-(2,3,6-трифторфеніламіно)етил)-4Н-хромен-6-карбоксамід



2,3,6-трифторанілін (0.086 мл, 0.82 ммоль) вводили в реакцію з гідробромідом 8-(1-брометил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксаміду (100 мг, 0.20 ммоль) з використанням методики, що аналогічно описана в Прикладі 3.03 з одержанням N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-8-(1-(2,3,6-трифторфеніламіно)етил)-4Н-хромен-6-карбоксаміду (42 мг, 43 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$  476. Спектр ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): 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).

Приклад 3.28

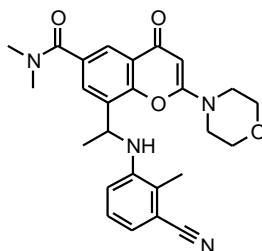
8-(1-(5-хлор-2-метилфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід



5-хлор-2-метиланілін (0.098 мл, 0.82 ммоль) вводили в реакцію з гідробромідом 8-(1-брометил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксаміду (100 мг, 0.20 ммоль) з використанням методики, що аналогічно описана в Прикладі 3.03 з одержанням 8-(1-(5-хлор-2-метилфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксаміду (56 мг, 58 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$  470. Спектр ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): 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).

Приклад 3.29

8-(1-(3-ціано-2-метилфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід

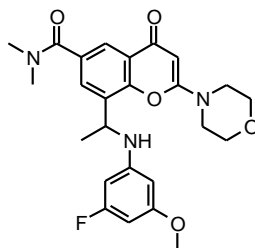


3-аміно-2-метилбензонітрил (108 мг, 0.82 ммоль) вводили в реакцію з гідробромідом 8-(1-брометил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (100 мг, 0.20 ммоль) з використанням методики, що аналогічно описана в Прикладі 3.03 з одержанням 8-(1-(3-ціано-2-метилфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (52 мг, 55 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$  461.

Спектр ЯМР (ДМСО- $d_6$ ): 1.61 (d, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.65 (bs, 3H), 2.92 (bs, 3H), 3.50-3.64 (m, 4H), 3.70-3.79 (m, 4H), 5.05-5.14 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.81 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.78 (d, 1H).

Приклад 3.30

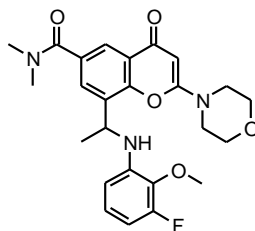
8-(1-(3-фтор-5-метоксифеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід



3-фтор-5-метоксіанілін (115 мг, 0.82 ммоль) вводили в реакцію з гідробромідом 8-(1-брометил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (100 мг, 0.20 ммоль) з використанням методики, що аналогічно описана в Прикладі 3.03 з одержанням 8-(1-(3-фтор-5-метоксифеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (60 мг, 63 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$  470. Спектр ЯМР (ДМСО- $d_6$ ): 1.50 (d, 3H), 2.74 (bs, 3H), 2.94 (bs, 3H), 3.50-3.63 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 3.68-3.79 (m, 4H), 4.94-5.03 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.87 (dd, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.93 (ddd, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.79 (d, 1H).

Приклад 3.31

8-(1-(3-фтор-2-метоксифеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід

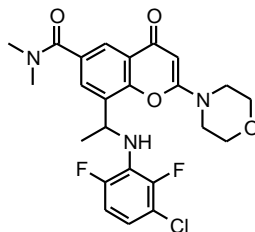


3-фтор-2-метоксіанілін (115 мг, 0.82 ммоль) вводили в реакцію з гідробромідом 8-(1-брометил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (100 мг, 0.20 ммоль) з використанням методики, що аналогічно описана в Прикладі 3.03 з одержанням 8-(1-(3-фтор-2-метоксифеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (57 мг, 60 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$  470. Спектр ЯМР (ДМСО- $d_6$ ): 1.59 (d, 3H), 2.70 (bs, 3H), 2.93 (bs, 3H), 3.50-3.63 (m, 4H), 3.71-3.79 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 5.02-5.11 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.95 (d, 1H), 6.11 (d, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.72 (ddd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.78 (d, 1H).

Приклад 3.32

8-(1-(3-хлор-2,6-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід

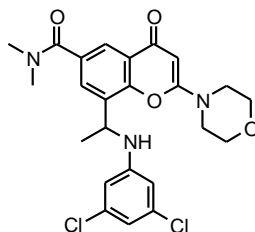




3-хлор-2,6-дифторанілін (133 мг, 0.82 ммоль) вводили в реакцію з гідробромідом 8-(1-  
 5 брометил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (100 мг, 0.20 ммоль) з  
 використанням методики, що аналогічно описана в Прикладі 3.03 з одержанням 8-(1-(3-хлор-  
 2,6-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (47  
 мг, 47 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$ 492. Спектр ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.56  
 10 (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).

Приклад 3.33

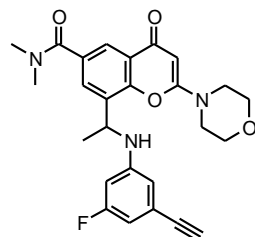
8-(1-(3,5-дихлорфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-  
 карбоксамід



3,5-дихлоранілін (132 мг, 0.82 ммоль) вводили в реакцію з гідробромідом 8-(1-брометил)-N,  
 N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (100 мг, 0.20 ммоль) з використанням  
 20 методики, що аналогічно описана в Прикладі 3.03 з одержанням 8-(1-(3,5-  
 дихлорфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (75 мг,  
 75 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$ 490. Спектр ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.52 (d,  
 3H), 2.75 (bs, 3H), 2.95 (bs, 3H), 3.51-3.63 (m, 4H), 3.70-3.78 (m, 4H), 5.01-5.09 (m, 1H), 5.61 (s,  
 1H), 6.50 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.81 (d, 1H)

Приклад 3.34

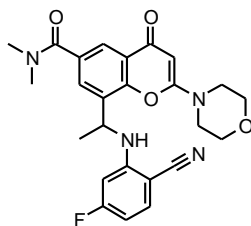
8-(1-(3-етиніл-5-фторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-  
 карбоксамід



3-етиніл-5-фторанілін (165 мг, 1.22 ммоль) вводили в реакцію з гідробромідом 8-(1-  
 30 брометил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (100 мг, 0.20 ммоль) з  
 використанням методики, що аналогічно описана в Прикладі 3.03 з одержанням 8-(1-(3-етиніл-5-  
 фторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (80 мг,  
 56 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$ 464. Спектр ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.52 (d,  
 35 3H), 2.72 (bs, 3H), 2.94 (bs, 3H), 3.50-3.63 (m, 4H), 3.69-3.78 (m, 4H), 4.12 (s, 1H), 4.98-5.07 (m,  
 1H), 5.66 (s, 1H), 6.31 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.80 (d, 1H).

Приклад 3.35

8-(1-(2-ціано-5-фторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-  
 карбоксамід

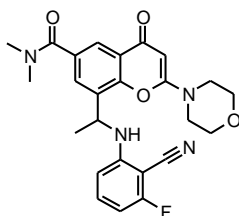


2-аміно-4-фторбензонітрил (111 мг, 0.82 ммоль) вводили в реакцію з гідробромідом 8-(1-  
 5 брометил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (100 мг, 0.20 ммоль) з  
 використанням методики, що аналогічно описана в Прикладі 3.03 з одержанням 8-(1-(2-ціано-5-  
 фторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (40 мг,  
 42 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$ 465.

Спектр ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.62 (d, 3H), 2.76 (bs, 3H), 2.96 (bs, 3H), 3.49-3.64 (m, 4H), 3.67-3.79  
 10 (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).

Приклад 3.36

8-(1-(2-ціано-3-фторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-  
 карбоксамід

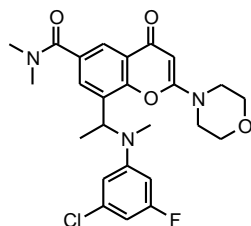


2-аміно-6-фторбензонітрил (111 мг, 0.82 ммоль) вводили в реакцію з гідробромідом 8-(1-  
 брометил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (100 мг, 0.20 ммоль) з  
 використанням методики, що аналогічно описана в Прикладі 3.03.

Сирий продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи 0-10 %  
 20 MeOH в ДХМ. Розчинник упарювали досуха. Одержуване масло кристалізували із етилацетату з  
 одержанням 8-(1-(2-ціано-3-фторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-  
 хромен-6-карбоксаміду (45.0 мг, 64.3 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$ 465.  
 Спектр ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.61 (d, 3H), 2.74 (bs, 3H), 2.95 (bs, 3H), 3.49-3.62 (m, 4H), 3.69-3.77 (m,  
 25 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).

Приклад 3.37

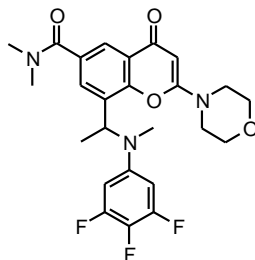
8-(1-((3-хлор-5-фторфеніл)(метил)аміно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-  
 6-карбоксамід



3-хлор-5-фтор-N-метиланілін (195 мг, 1.22 ммоль) вводили в реакцію з гідробромідом 8-(1-  
 брометил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (150 мг, 0.31 ммоль) з  
 35 використанням методики, що аналогічно описана в Прикладі 3.03 з одержанням 8-(1-((3-хлор-5-  
 фторфеніл)(метил)аміно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (38  
 мг, 25 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$ 488. Спектр ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): 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 частково схований  
 сигналом H<sub>2</sub>O, 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),  
 40 6.66 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.89 (d, 1H).

Приклад 3.38

N, N-диметил-8-(1-(метил(3,4,5-трифторфеніл)аміно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід

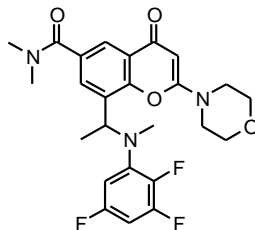


3,4,5-трифтор-N-метиланілін (197 мг, 1.22 ммоль) вводили в реакцію з гідробромідом 8-(1-брометил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (150 мг, 0.31 ммоль) з використанням методики, що аналогічно описана в Прикладі 3.03 з одержанням N, N-диметил-8-(1-(метил(3,4,5-трифторфеніл)аміно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (54.0 мг, 36.1 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$  490.

Спектр ЯМР (ДМСО- $d_6$ ): 1.54 (d, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.91 (bs, 3H), 3.00 (bs, 3H), 3.24-3.31 (m частково схований сигналом  $H_2O$ , 2H), 3.33-3.42 (m частково схований сигналом  $H_2O$ , 2H), 3.45-3.52 (m, 2H), 3.52-3.60 (m, 2H), 5.55 q, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.89 (d, 1H).

Приклад 3.39

N, N-диметил-8-(1-(метил(2,3,5-трифторфеніл)аміно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід

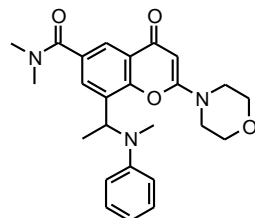


2,3,5-трифтор-N-метиланілін (197 мг, 1.22 ммоль) вводили в реакцію з гідробромідом 8-(1-брометил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (150 мг, 0.31 ммоль) з використанням методики, що аналогічно описана в Прикладі 3.03 з одержанням N, N-диметил-8-(1-(метил(2,3,5-трифторфеніл)аміно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (12 мг, 8 %) as білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$  490.

Спектр ЯМР (ДМСО- $d_6$ ): 1.63 (d, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.92 (bs, 3H), 3.02 (bs, 3H), 3.18-3.26 (m, 2H), 3.22-3.37 (m частково схований сигналом  $H_2O$ , 2H), 3.49-3.56 (m, 2H), 3.56-3.63 (m, 2H), 5.38 (q, 1H), 5.53 (s, 1H), 6.68-6.75 (m, 1H), 6.88-6.96 (m, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.86 (d, 1H).

Приклад 3.40

N, N-диметил-8-(1-(метил(феніл)аміно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід

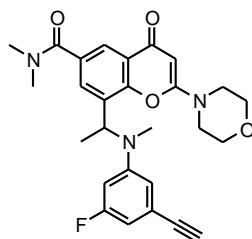


N-метиланілін (153 мг, 1.43 ммоль) вводили в реакцію з гідробромідом 8-(1-брометил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (175 мг, 0.36 ммоль) з використанням методики, що аналогічно описана в Прикладі 3.03 з одержанням N, N-диметил-8-(1-(метил(феніл)аміно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (57 мг, 37 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$  436. Спектр ЯМР (ДМСО- $d_6$ ): 1.57 (d, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.90 (bs, 3H), 3.00 (bs, 3H), 3.16-3.22 (m, 2H), 3.23-3.31 (m частково схований сигналом  $H_2O$ , 2H),

3.36-3.42 (m, 2H), 3.42-3.49 (m, 2H), 5.52 (s, 1H), 5.55 (q, 1H), 6.66 (t, 1H), 6.84 (d, 2H), 7.19 (t, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.87 (d, 1H).

Приклад 3.41

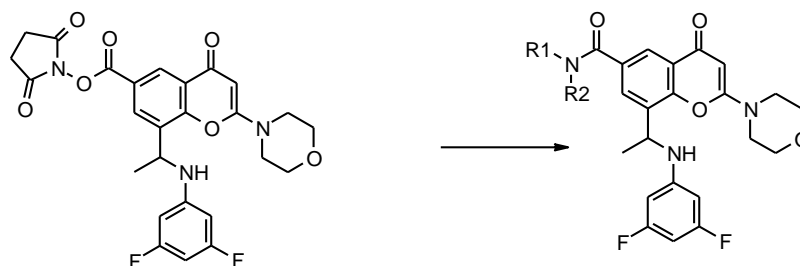
8-(1-((3-етиніл-5-фторфеніл)(метил)аміно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід



8-(1-брометил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід (185 мг, 0.37 ммоль), N, N-діетиланілін (174 мкл, 1.10 ммоль) і 3-етиніл-5-фтор-N-метиланілін (60 мг, 0.40 ммоль) в ДМФА (1043 мкл) перемішували при 50 °С впродовж 2 днів.

Очищення виконували з використанням методики, що аналогічно описана в Прикладі 3.03 з одержанням 8-(1-((3-етиніл-5-фторфеніл)(метил)аміно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (60 мг, 34 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр: M+H<sup>+</sup>478. Спектр ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): 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 частково схований сигналом H<sub>2</sub>O, 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).

Приклади 4.01-4.26



20

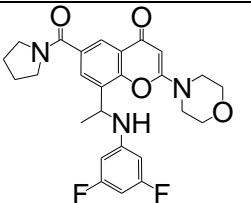
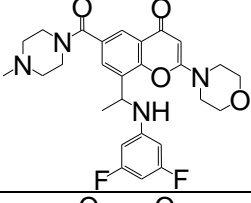
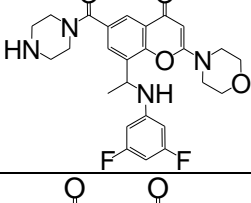
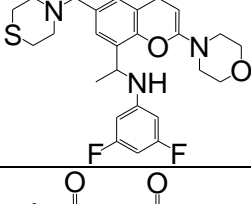
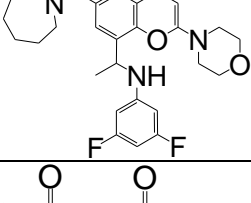
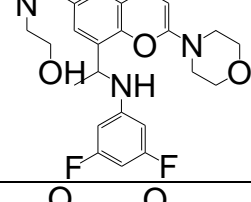
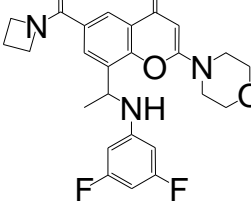
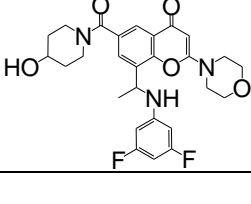
0.17 ммоль раніше приготовленого розчину 2,5-діокспіролідін-1-іл 8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксилату вносили в 26 пробірок, кожна із яких містила відповідний амін (0.51 ммоль) для кожної сполуки - Прикладу (як показано в колонці, що названа "Назва реагенту" в Таблиці II). Одержуваний розчин перемішували при 35 °С впродовж 2 год., концентрували досуха і розбавляли ДМФА (1.5 мл). Реакційну суміш очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з використанням колонки Waters X-Bridge з оберненою фазою (C-18, кремнезем 5 мікрон, діаметр 19 мм, довжина 100 мм, швидкість Потoku 40 мл / хв) і сумішей зі зменшеною полярністю води (що містить 0.2 % карбонату амонію) і ацетонітрилу як елюент. Фракції, які містять цільову сполуку, упарювали досуха з одержанням цільового продукту.

30

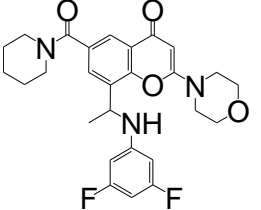
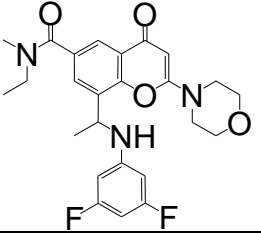
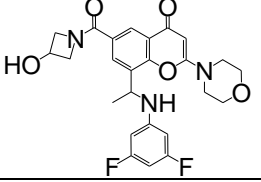
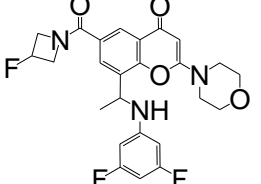
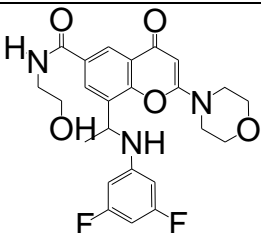
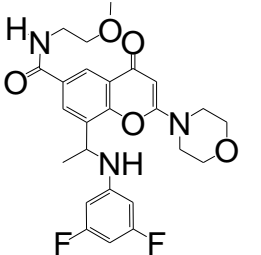
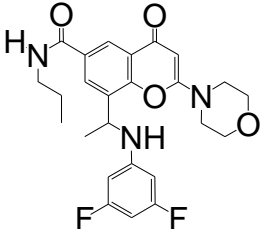
Таблиця II

Приклад	Структура	Назва реагенту	Продукт	Маса продукту (мг)	Вихід %	MH+
4.01		діетиламін	8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-діетил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід	46	56.2	486

Таблиця II

Приклад	Структура	Назва реагенту	Продукт	Маса продукту (мг)	Вихід %	MN+
4.02		піролідин	8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-6-(піролідин-1-карбоніл)-4Н-хромен-4-он	54	65.1	484
4.03		1-метил піперазин	8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-6-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)-2-морфоліно-4Н-хромен-4-он	60	68.3	513
4.04		трет-бутил піперазин-1-карбоксилат (2 стадії)	8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-6-(піперазин-1-карбоніл)-4Н-хромен-4-он	39	46.0	499
4.05		тіоморфолін	8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-6-(тіоморфолін-4-карбоніл)-4Н-хромен-4-он	52	58.6	516
4.06		азепан	6-(азепан-1-карбоніл)-8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-4Н-хромен-4-он	56	64.1	512
4.07		2-(метиламіно) етанол	8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N-(2-гідроксіетил)-N-метил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід	52	62.5	488
4.08		азетидин	6-(азетидин-1-карбоніл)-8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-4Н-хромен-4-он	48	59.8	470
4.09		піперидин-4-ол	8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-6-(4-гідроксипіперидин-1-карбоніл)-2-морфоліно-4Н-хромен-4-он	55	63.3	514

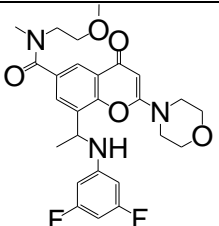
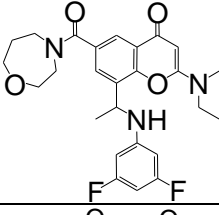
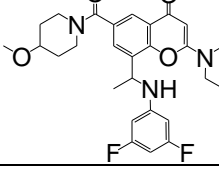
Таблиця II

Приклад	Структура	Назва реагенту	Продукт	Маса продукту (мг)	Вихід %	MN+
4.10		піперидин	8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-6-(піперидин-1-карбоніл)-4Н-хромен-4-он	51	60.3	498
4.11		N-метил етанамін	8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N-етил-N-метил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід	51	63.9	472
4.12		азетидин-3-ол гідрохлорид	8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-6-(3-гідроксiazетидин-1-карбоніл)-2-морфоліно-4Н-хромен-4-он	50	60.9	486
4.13		3-фторазетидин гідрохлорид	8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-6-(3-фторазетидин-1-карбоніл)-2-морфоліно-4Н-хромен-4-он	49	58.9	488
4.14		2-аміноетанол	8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N-(2-гідроксіетил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід	49	61.0	474
4.15		2-метоксіетанамін	8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N-(2-метоксіетил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід	53	63.5	488
4.16		пропан-1-амін	8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-N-пропіл-4Н-хромен-6-карбоксамід	44	54	472

Таблиця II

Приклад	Структура	Назва реагенту	Продукт	Маса продукту (мг)	Вихід %	MN+
4.17		етанамін гідрохлорид	8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N-етил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід	33	42	458
4.18		2-фторетанамін гідрохлорид	8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N-(2-фторетил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід	43	53.3	476
4.19		3-метокси пропан-1-амін	8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N-(3-метоксипропіл)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід	40	46.5	502
4.20		(R)-піролідин-2-ілметанол	8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-6-((R)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-карбоніл)-2-морфоліно-4Н-хромен-4-он	53	60.7	514
4.21		(S)-піролідин-2-ілметанол	8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-6-((S)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-карбоніл)-2-морфоліно-4Н-хромен-4-он	52	59.3	514
4.22		метанамін	8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N-метил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід	22	29.5	444
4.23		циклопропіл-метанамін	N-(циклопропілметил)-8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід	53	63.8	484

Таблиця II

Приклад	Структура	Назва реагенту	Продукт	Маса продукту (мг)	Вихід %	MN+
4.24		2-метокси-N-метил етанамін	8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N-(2-метоксіетил)-N-метил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід	53	62.4	502
4.25		1,4-оксазепан гідрохлорид	8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-6-(1,4-оксазепан-4-карбоніл)-4Н-хромен-4-он	49	56.3	514
4.26		4-метокси піперидин	8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-6-(4-метоксипіперидин-1-карбоніл)-2-морфоліно-4Н-хромен-4-он	58	64.9	528

Замітки Подальші відмінні дані продуктів наведені нижче.

Приклад 4.01: Спектр ЯМР: (DMCOd<sub>6</sub>) при 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).

Приклад 4.02: Спектр ЯМР: (DMCOd<sub>6</sub>) при 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 частково схований сигналом H<sub>2</sub>O, 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).

Приклад 4.03: Спектр ЯМР: (DMCOd<sub>6</sub>) 1.52 (d, 3H), 1.93 (bs, 1H), 2.08 (bs, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.41 (bs, 2H), 3.05 (bs, 2H), 3.50-3.64 (m, 5H), 3.68 (bs, 1H), 3.72-3.80 (ms, 4H), 4.98-5.06 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 6.15 (dd, 2H), 6.25 (ddd, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.78 (d, 1H).

Приклад 4.04: Спектр ЯМР: (DMCOd<sub>6</sub>) 1.52 (d, 3H), 2.43 (bs, 2H), 2.69 (bs, 2H), 3.00 (bs, 2H), 3.46 (bs частково схований сигналом H<sub>2</sub>O, 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).

Видалення трет-бутил-карбоксилатної захисної групи виконували як викладено нижче:

Сирий розчин промивали 10 % розчином лимонної кислоти (pH~4), водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Добавляли HCl (4 н. в діоксані; 1066 мкл, 4.27 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Леткі речовини вилучали в вакуумі і залишок розчиняли в 10 % метанольному аміаку в ДХМ (5 мл). Нерозчинні речовини вилучали шляхом фільтрування, фільтрат концентрували і сирий продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ як описано вище.

Приклад 4.05: Спектр ЯМР: (DMCOd<sub>6</sub>) 1.52 (d, 3H), 2.32 (bs, 2H), 2.66 (bs, 2H), 3.45 (bs частково схований сигналом H<sub>2</sub>O, 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).

Приклад 4.06: Спектр ЯМР: (DMCOd<sub>6</sub>) 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 частково схований сигналом H<sub>2</sub>O, 1H), 3.51-3.70 (m, 5H), 3.71-3.79 (m, 4H), 4.97-5.06 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.14 (dd, 2H), 6.23 (ddd, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.73 (d, 1H).

Приклад 4.07: Спектр ЯМР: (DMCOd<sub>6</sub>) при 323°K: 1.54 (d, 3H), 2.90 (bs, 3H), 3.20 (bs частково схований сигналом H<sub>2</sub>O, 2H), 3.47 (bs, 2H), 3.51-3.64 (m, 4H), 3.71-3.79 (m, 4H), 4.61 (bs, 1H), 4.97-5.05 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 6.15 (dd, 2H), 6.20 (ddd, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.84 (d, 1H).



Приклад 4.08: Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d</sub>) 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).

Приклад 4.09: Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d</sub>) при 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).

Приклад 4.10: Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d</sub>) при 323°K: 1.39 (bs, 4H), 1.54 (d, 3H), 1.54-4.64 (m, 2H), 3.31 (bs частково схований сигналом H<sub>2</sub>O, 4H), 3.49-3.66 (m, 4H), 3.68-3.84 (m, 4H), 4.96-5.07 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 6.14 (dd, 2H), 6.20 (ddd, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.52(d, 1H), 7.79 (d, 1H).

Приклад 4.11: Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d</sub>) при 323°K: 0.96 (bs, 3H), 1.54 (d, 3H), 2.85 (bs, 3H), 3.23 (bs частково схований сигналом H<sub>2</sub>O, 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).

Приклад 4.12: Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d</sub>) при 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).

Приклад 4.13: Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d</sub>) 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).

Приклад 4.14: Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d</sub>) 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).

Приклад 4.15: Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d</sub>) 1.52 (d, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.35-3.42 (m частково схований сигналом H<sub>2</sub>O, 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).

Приклад 4.16: Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d</sub>) 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).

Приклад 4.17: Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d</sub>) 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).

Приклад 4.18: Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d</sub>) 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).

Приклад 4.19: Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d</sub>) 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 частково схований сигналом H<sub>2</sub>O, 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).

Приклад 4.20: Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d</sub>) 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).

Приклад 4.21: Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d</sub>) 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).

Приклад 4.22: Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d</sub>) 1.51 (d, 3H), 1.75 (d, 3H), 3.51-3.62 (m, 4H), 3.71-3.78 (m, 4H), 4.96-5.04 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.14 (dd, 2H), 6.22 (ddd, 1H), 7.03 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.67 (q, 1H).

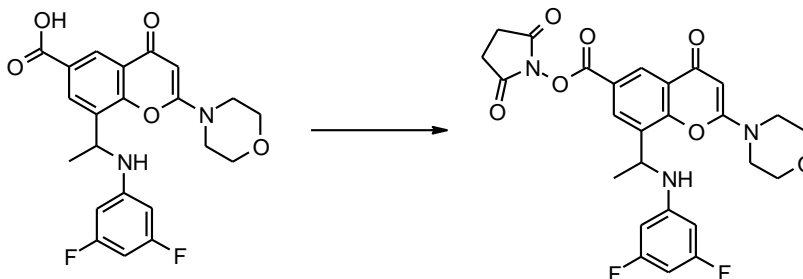
Приклад 4.23: Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d</sub>) 0.18-0.27 (m, 2H), 0.39-0.48 (m, 2H), 0.98-1.08 (m, 1H), 1.51 (d, 3H), 3.08-3.16 (m, 2H), 3.51-3.64 (m, 4H), 3.71-3.80 (m, 4H), 4.97-5.06 (m, 1H), 5.63 (s, 1H), 6.15 (dd, 2H), 6.23 (ddd, 1H), 7.05 (d, 1H), 8.09(d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.86 (t, 1H).

Приклад 4.24: Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d</sub>) при 323°K: 1.52 (d, 3H), 2.89 (s, 3H), 3.02-3.50 (m частково схований сигналом H<sub>2</sub>O, 7H), 3.50-3.68 (m, 4H), 3.71-3.80 (m, 4H), 5.01(bs, 1H), 5.63 (s, 1H), 6.14 (dd, 2H), 6.23 (ddd, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.52(d, 1H), 7.78 (d, 1H).

Приклад 4.25: Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d</sub>) при 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).

Приклад 4.26: Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d</sub>) при 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-діокспіролідін-1-іл 8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксилат, використовуваний як вихідна речовина для одержання сполук Прикладів 4.01-4.26, одержували, як викладено нижче:-



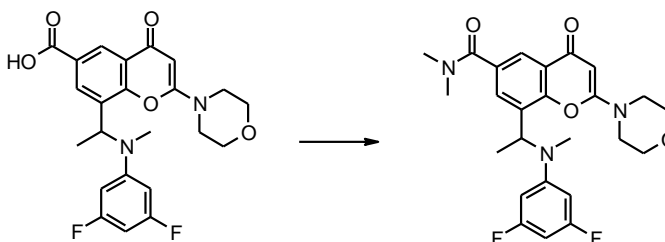
5

TSTU (2.098 г, 6.97 ммоль) добавляли при кімнатній температурі до 8-(1-(3,5-дифторфеніламіно) етил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбонової кислоти (одержана з використанням методики, що подібно описана для синтезу 8-(1-(3-хлор-2-фторфеніламіно) етил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбонової кислоти в Прикладі 2.00; 2.5 г, 3.49 ммоль) і DIPEA (1.214 мл, 6.97 ммоль) в ДХМ (25 мл). Одержуваний розчин перемішували впродовж 2 год. Цей розчин проміжної речовини застосовували як такий для наступної стадії.

Приклад 5.0

8-(1-((3,5-дифторфеніл)(метил) аміно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід

15



Тетрафторборат 2-(2,5-діокспіролідін-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилізоуронію (2.134 г, 7.09 ммоль) добавляли однією порцією до перемішаного розчину 8-(1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбонової кислоти (2.1 г, 4.73 ммоль) і N-етил-N-ізопропілпропан-2-аміну (1.646 мл, 9.45 ммоль) в ДХМ (20 мл) при КТ і перемішували при КТ впродовж 90 хвилин. Потім добавляли диметиламін (4.73 мл, 9.45 ммоль) і реакційну суміш перемішували при КТ впродовж 30 хв. Добавляли воду і ДХМ, органічну фазу промивали соляним розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Сирий продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи ДХМ/MeCN (1:1) потім 0-10 % MeOH в ДХМ. Розчинник упарювали досуха з одержанням піни, яку кристалізували із етилацетату (10 мл). Ефір (10 мл) добавляли для завершення кристалізації і білу тверду речовину збирали за допомогою фільтрування і сушили з одержанням 8-(1-((3,5-дифторфеніл)(метил) аміно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксаміду (1.65 г, 74 %). Мас-спектр: M+H<sup>+</sup>472. Спектр ЯМР (ДМСO-d<sub>6</sub>): 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 частково схований сигналом H<sub>2</sub>O, 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).

20

25

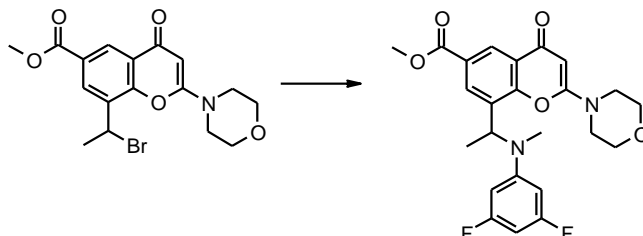
30

Рацемічну сполуку розділяли за допомогою хіральної препаративної ВЕРХ з використанням наступних умов:

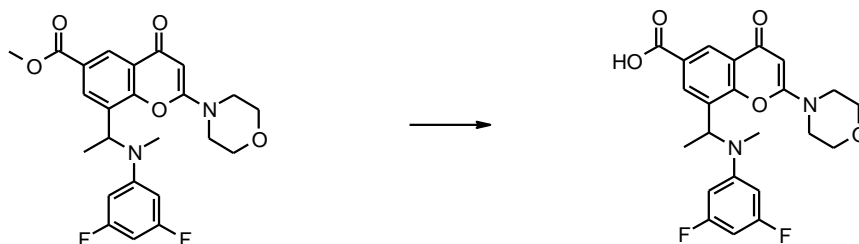
35

Колонка	Chiralpak IA; 21 × 250 мм, 5 мкм
Елюент	CO <sub>2</sub> /MeOH 75:25
Температура печі	40 °C
Потік	60 мл/хв
Довжина хвилі	220 нм
Конц. зразку	50 мг/мл в MeOH
Інжекція	50 мг

1.5 г рацемічної сполуки розділяли з використанням згаданих раніше умов з одержанням:  
 Енантіомера, що елюється першим 0.7 г (ee>98 %) (Приклад 5.0a)  $[\alpha]_{20}^D$ : +5° в MeCN  
 Енантіомера, що елюється другим 0.7 г (ee>98 %) (Приклад 5.0b)  $[\alpha]_{20}^D$ : -5° в MeCN  
 8-(1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбонову  
 кислоту використовували як вихідна сполука, одержували, як викладено нижче:-



Йодид калію (1.521 г, 9.16 ммоль) добавляли до суспензії метил 8-(1-брометил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксилату (3.3 г, 8.33 ммоль, як описано в Прикладі 2.00) і 3,5-дифтор-N-метиланіліну (3.58 г, 24.99 ммоль) в  $\text{CHCl}_3$  (16 мл) і MeOH (4 мл). Суміш перемішували при КТ впродовж вихідних. Реакційну суміш концентрували досуха і одержуване темне масло розтирали з діетиловим ефіром з одержанням твердої речовини, яку збирали за допомогою фільтрування. Цю тверду речовину суспендували в воді і значення pH встановлювали на 6-7 за допомогою 2 н. NaOH. Сирий продукт фільтрували і промивали ефіром, сушили і очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи 0-10 % MeOH в ДХМ. Розчинник упарювали досуха з одержанням метил 8-(1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксилату (3.1 г, 81 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$ 459.



2 н. NaOH (6.54 мл, 13.1 ммоль), по краплях добавляли до перемішуваної суспензії метил 8-(1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксилату (3 г, 6.54 ммоль), в суміші ТГФ (30 мл)/MeOH (30 мл). Одержуваний розчин перемішували при КТ впродовж ночі. Реакційну суміш розбавляли водою, значення pH встановлювали 3 за допомогою 2М водн. р-ну HCl. Розчинники вилучали і білий осад збирали за допомогою фільтрування, промивали водою і сушили, потім промивали етилацетатом і ефіром з одержанням 8-(1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбонової кислоти (2.5 г, 86 %), яку застосовували без подальшого очищення.

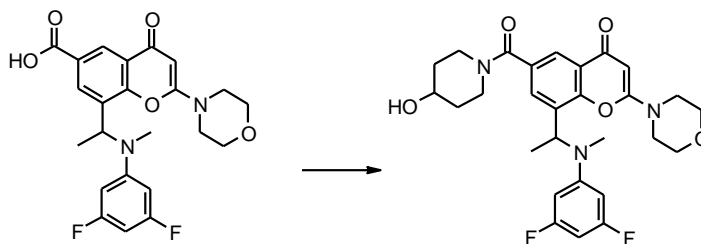
Мас-спектр:  $M+H^+$ 445.

Сполуку Прикладу 5.0a також могла бути одержана з застосуванням наступного альтернативного способу:

Біс(триметилсиліл)амід літію (1 н. в ТГФ) (26.2 мл, 26.23 ммоль) добавляли до перемішуваного розчину 8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксаміду (6 г, 13.12 ммоль, одержаний, як описано в Прикладі 3.06b;  $[\alpha]_{20}^D$ : -122.6° в EtOH), розчиненого в безводному ТГФ (60 мл) при -60 °C під аргоном. Світло-червоному розчину дозволяли нагрітися до -10 °C впродовж 15 хвилин, потім охолоджували до -60 °C перед додаванням диметилсульфату (2.482 мл, 26.23 ммоль). Одержуваному світло-жовтому розчину дозволяли нагрітися до 0 °C і перемішували впродовж 15 хвилин.

Реакційну суміш охолоджували знову до -10 °C перед додаванням насич. водн. р-ну  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 мл) з наступним екстрагуванням за допомогою ДХМ. Сирий продукт (7 г) очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи 0-15 % EtOH в суміші ДХМ/етилацетат (1/1), потім 15 % EtOH в ДХМ. Розчинник упарювали досуха з одержанням (4.2 г, 8.91 ммоль, 67.9 %) продукту у вигляді не зовсім білої піни.

Приклад 5.01  
8-(1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-6-(4-гідроксипіперидин-1-карбоніл)-2-морфоліно-4Н-хромен-4-он



5

Тетрафторборат 2-(1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилізоуронію (113 мг, 0.35 ммоль) добавляли до перемішаного розчину 8-(1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоної кислоти (130 мг, 0.29 ммоль), 4-метилморфоліну (0.080 мл, 0.73 ммоль) і піперидин-4-олу (36 мг, 0.35 ммоль), розчинених в NMP (1.2 мл). Одержуваний розчин перемішували при 23 °С впродовж 2 год. Реакційну суміш очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з використанням системи Waters SunFire. Фракції, які містять цільову сполуку, упарювали, розтирали з ефіром і сушили з одержанням 8-(1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-6-(4-гідроксипіперидин-1-карбоніл)-2-морфоліно-4Н-хромен-4-ону (90 мг, 58 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$  528. Спектр ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub> при 323°K): 1.38 (bs, 2H), 1.57 (d, 3H), 1.75 (bs, 2H), 2.66 (s, 3H), 3.23-3.30 (m, 2H), 3.30-3.38 (m, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.65 (bs, 4H), 3.71-3.79 (m, 1H), 4.66 (d, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.54 (q, 1H), 6.36 (t, 1H), 6.50 (d, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.87 (d, 1H).

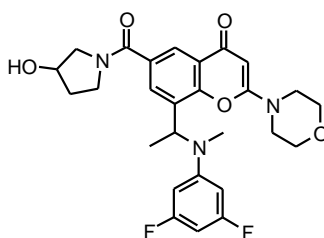
10

15

Приклад 5.02

8-(1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-6-(3-гідроксипіролідін-1-карбоніл)-2-морфоліно-4Н-хромен-4-он

20



25

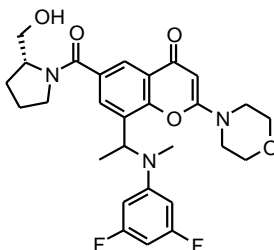
Цю сполуку одержували з використанням методики, що аналогічно описана в Прикладі 5.01. Піролідін-3-ол (0.028 мл, 0.35 ммоль) застосовували замість піперидин-4-олу з одержанням 8-(1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-6-(3-гідроксипіролідін-1-карбоніл)-2-морфоліно-4Н-хромен-4-ону (80 мг, 53 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$  514. Спектр ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub> при 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).

30

Приклад 5.03

8-(1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-6-((R)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-карбоніл)-2-морфоліно-4Н-хромен-4-он

35

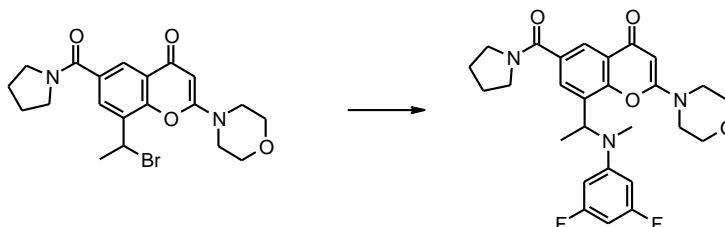


Цю сполуку одержували з використанням методики, що подібно описана в Прикладі 5.01. (R)-піролідін-2-ілметанол (0.035 мл, 0.35 ммоль) застосовували замість піперидин-4-олу з

одержанням 8-(1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-6-((R)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-карбоніл)-2-морфоліно-4Н-хромен-4-ону (81 мг, 53 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$  528. Спектр ЯМР (ДМСО- $d_6$  при 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).

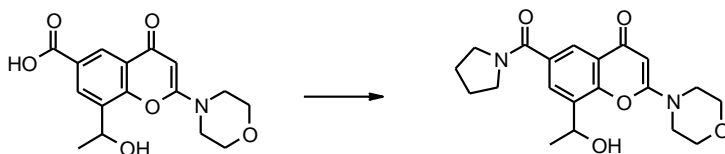
Приклад 6.0

8-(1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-2-морфоліно-6-(піролідін-1-карбоніл)-4Н-хромен-4-он

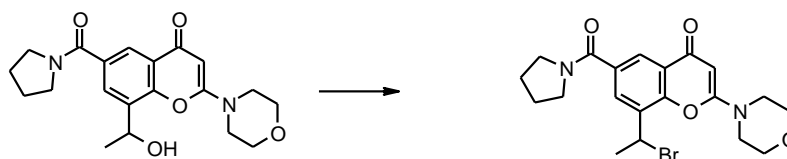


3,5-дифтор-N-метиланілін (222 мг, 1.55 ммоль), 8-(1-брометил)-2-морфоліно-6-(піролідін-1-карбоніл)-4Н-хромен-4-он гідробромід (200 мг, 0.39 ммоль) і йодид калію (64.3 мг, 0.39 ммоль) в  $CHCl_3$  (0.8 мл) і MeOH (0.2 мл) перемішували при 20 °C впродовж 25 год. Реакційну суміш концентрували досуха, розбавляли за допомогою ДХМ (30 мл), промивали водою, соляним розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували з одержанням сирого продукту. Очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи 2-4 % MeOH в ДХМ. Розчинник упарювали досуха з одержанням піни, яку розчиняли в суміші ацетонітрил-вода і концентрували в вакуумі з одержанням 8-(1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-2-морфоліно-6-(піролідін-1-карбоніл)-4Н-хромен-4-ону (115 мг, 60 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$  498. Спектр ЯМР (ДМСО- $d_6$ ): 1.56 (d, 3H), 1.78-1.93 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 3.23-3.29 (m, 2H), 3.35-3.56 (m, 10H), 5.55 (s, 1H), 5.59 (q, 1H), 6.40 (t, 1H), 6.53 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 8.01 (d, 1H).

8-(1-брометил)-2-морфоліно-6-(піролідін-1-карбоніл)-4Н-хромен-4-он гідробромід, використовуваний як вихідна сполука, одержували, як викладено нижче:-



Тетрафторборат 2-(2,5-діокспіролідін-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилізоуронію (3.34 г, 11.09 ммоль) при 25 °C частинами добавляли до 8-(1-гідроксіетил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбонової кислоти (1.77 г, 5.54 ммоль) і N-етил-N-ізопропілпропан-2-аміну (2.028 мл, 11.64 ммоль), суспендованим в ДХМ (15 мл) під азотом. Одержувану суміш перемішували при 25 °C впродовж 5 год. Потім до суміші добавляли піролідін (1.388 мл, 16.63 ммоль) і одержувану суміш перемішували при 25 °C впродовж ночі. Суміш виливали в силікагелеву колонку і очищали за допомогою флеш-хроматографії, елюючи 2-7 % метанольним аміаком (7 н.) в ДХМ. Розчинник упарювали досуха, залишок розтирали в етилацетаті (10 мл), збирали за допомогою фільтрування і сушили з одержанням 8-(1-гідроксіетил)-2-морфоліно-6-(піролідін-1-карбоніл)-4Н-хромен-4-ону (1.66 г, 80 %) у вигляді бежевої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$  373.

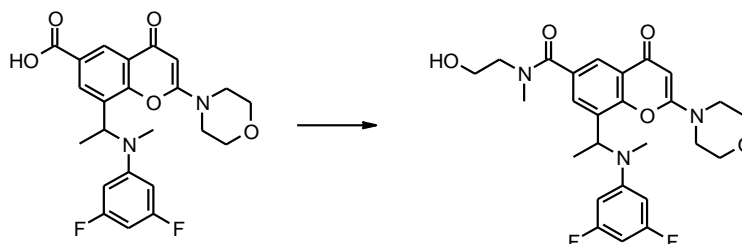


Розчин трибромфосфіну (0.491 мл, 5.22 ммоль) в 1,2-дихлоретані (4 мл) при 10 °C, по краплях добавляли до 8-(1-гідроксіетил)-2-морфоліно-6-(піролідін-1-карбоніл)-4Н-хромен-4-ону (1.62 г, 4.35 ммоль), суспендованому в 1,2-дихлоретані (18 мл) під азотом. Одержувану

суспензію перемішували при 50 °С впродовж 1 год. Реакційній суміші дозволяли охолонути до КТ при перемішуванні і розбавляли діетиловим ефіром (18 мл). Осад збирали за допомогою фільтрування, промивали діетиловим ефіром і сушили до постійної маси з одержанням гідроброміду 8-(1-брометил)-2-морфоліно-6-(піролідин-1-карбоніл)-4Н-хромен-4-ону (2.45 г, 100 %) у вигляді білої твердої речовини, яку застосовували без подальшого очищення. Спектр ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): 1.79-1.93 (m, 4H), 2.11 (d, 3H), 3.37-3.44 (m, 2H), 3.46-3.53 (m, 2H), 3.57-3.70 (m, 4H), 3.73-3.80 (m, 4H), 5.66 (s, 1H), 5.92 (q, 1H), 7.99-8.03 (m, 2H).

#### Приклад 7.0

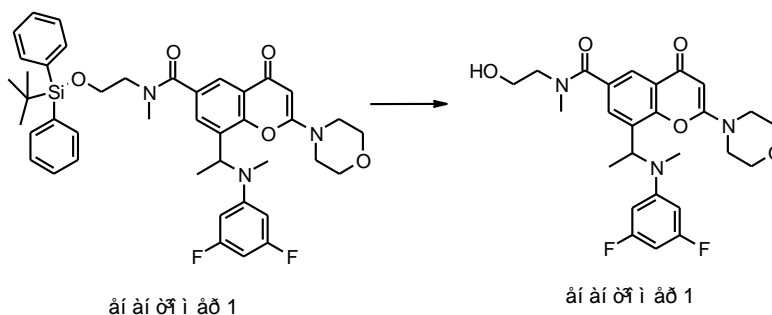
8-(1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-N-(2-гідроксіетил)-N-метил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід



TBTU (108 мг, 0.34 ммоль) добавляли однією порцією до перемішаного розчину 8-(1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбонової кислоти (125 мг, 0.28 ммоль), N-етил-N-ізопропілпропан-2-аміну (0.103 мл, 0.59 ммоль) і 2-(метиламіно)етанолу (0.027 мл, 0.34 ммоль) в ДМФА (1 мл). Одержуваний розчин перемішували при КТ впродовж 2 год. Реакційну суміш фільтрували і очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з використанням колонки з оберненою фазою (С-18, кремнезем 5 мікрон, діаметр 19 мм, довжина 100 мм, швидкість Потoku 40 мл / хв) і суміш з зменшеною полярністю води (що містить 0.2 % карбонату амонію) і ацетонітрилу як елюент. Фракції, які містять цільову сполуку, упарювали досуха з одержанням 8-(1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-N-(2-гідроксіетил)-N-метил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксаміду (90 мг, 64 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Мас-спектр: M+H<sup>+</sup>502. Спектр ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub> при 323°K): 1.58 (d, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.23-3.40 (m, 5H), 3.4-3.71 (m, 7H), 4.74 (bs, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.57 (q, 1H), 6.38 (t, 1H), 6.53 (d, 2H), 7.74 (bs, 1H), 7.93 (s, 1H).

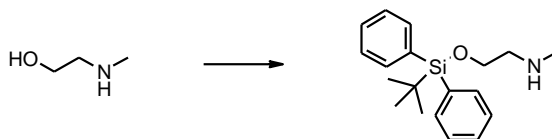
#### Приклад 7.0a

8-(1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-N-(2-гідроксіетил)-N-метил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід (енантіомер 1)



Фторид тетрабутиламонію (0.568 мл, 0.57 ммоль) добавляли до перемішаного розчину N-(2-(трет-бутилдифенілсилілокси)етил)-8-(1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-N-метил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксаміду - енантіомеру 1 (210 мг, 0.28 ммоль), розчиненого в ТГФ (2 мл) при КТ під азотом і одержуваний розчин перемішували впродовж 16 год. Суміш упарювали досуха, розбавляли за допомогою ДХМ і промивали водою, соляним розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Сирий продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи 5-7 % MeOH в ДХМ. Розчинник упарювали досуха, смола розтирали в суміші ефір/пентан, тверду речовину збирали за допомогою фільтрування і сушили з одержанням 8-(1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-N-(2-гідроксіетил)-N-метил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксаміду - енантіомеру 1 (79 мг, 56 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр: M+H<sup>+</sup>502. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -9° в MeCN.

N-(2-(трет-бутилдифенілсилілокси)етил)-8-(1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-N-метил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід - енантіомер 1, використовуваний як вихідна сполука, одержували, як викладено нижче:-



5

До розчину 2-(метиламіно)етанолу (2.14 мл, 26.6 ммоль) в ДХМ (60 мл) добавляли триетиламін (4.1 мл, 29.3 ммоль), N, N-диметилпіридин-4-амін (1.63 г, 13.3 ммоль) і трет-бутилхлордифенілсилан (7.6 мл, 29.3 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж ночі при 40 °С. Після охолодження до КТ, реакційну суміш гасили водою (20 мл) і ефіром (100 мл). Органічну фазу промивали водою, соляним розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували з одержанням сирого продукту, який очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи 0-10 % MeOH в ДХМ. Розчинник упарювали досуха з одержанням 2-(трет-бутилдифенілсилілокси)-N-метилетанаміну (4.4 г, 53 %) у вигляді безбарвного масла. Спектр ЯМР (DMCOd6): 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).

15

8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбонову кислоту одержували, як описано в Прикладі 2.00 і два енантіомери розділяли за допомогою хіральної препаративної ВЕРХ з використанням наступних умов:

20

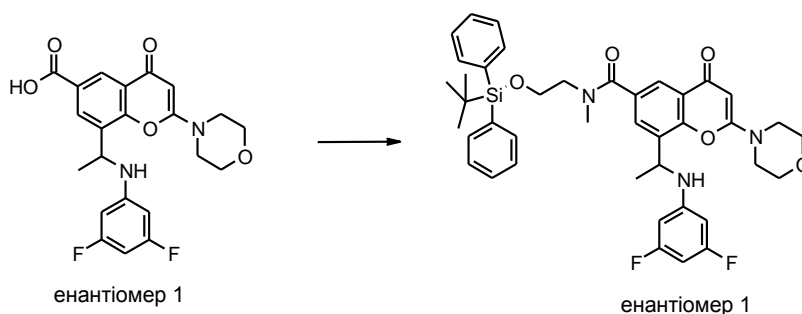
Прилад	Kronlab
Колонка	100 мм Chiralpak IC 20 мкм
Елюент	ДХМ/ІРА/НОАС/ТЕА 50/50/0.2/0.1
Температура печі	Температура навколишнього середовища
Потік	350 мл/хв
Довжина хвил	254 нм, 280 нм
Конц. зразку	4.5 г/100 мл в ДХМ/ІРА 50/50
Інжектуючий об'єм	100 мл
Час прогону	40 хв

48.1 г рацемічної сполуки розділяли з використанням згаданих раніше умов з одержанням:

Енантіомера, що елюється першим, 24 г (концентрація 76 %)  $[\alpha]_{20}^D$ : +115° в MeCN (енантіомер 1)

25

Енантіомера, що елюється другим 24.1 г (концентрація 81 %)  $[\alpha]_{20}^D$ : -102° в MeCN (енантіомер 2)

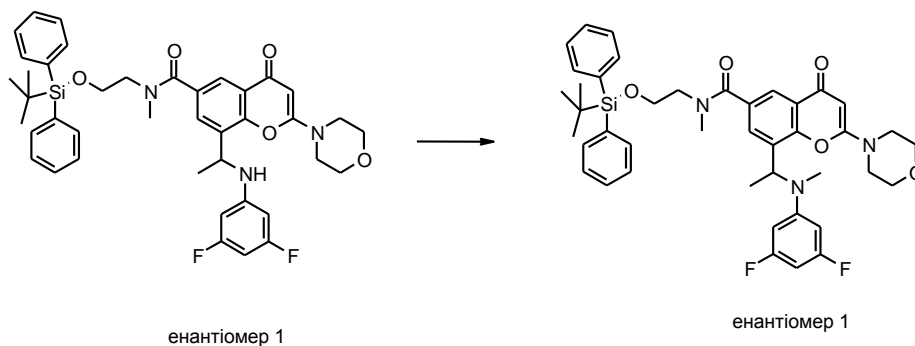


30

Гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (135 мг, 0.71 ммоль) добавляли однією порцією до 8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоної кислоти (200 мг, 0.35 ммоль, енантіомер 1;  $[\alpha]_{20}^D$ : +115°), 2-(трет-бутилдифенілсилілокси)-N-метилетанаміну (221 мг, 0.71 ммоль) і 2-гідрокси-піридин н-оксиду (78 мг, 0.71 ммоль), розчиненим в ДХМ (2 мл) під аргоном. Одержуваний розчин перемішували при КТ впродовж ночі. Розчин упарювали досуха, добавляли воду і продукт екстрагували за допомогою ДХМ. Органічну фазу промивали соляним розчином і сушили над сульфатом магнію, розчинник упарювали з одержанням N-(2-(трет-бутилдифенілсилілокси)етил)-8-(1-(3,5-

35

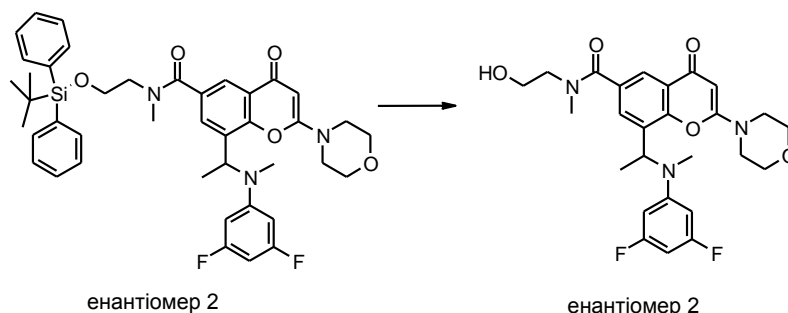
дифторфеніламіно)етил)-N-метил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (94 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$ 726.



Біс(триметилсиліл)амід літію (0.539 мл, 0.54 ммоль) добавляли до перемішаного розчину N-(2-(трет-бутилдифенілсилілокси)етил)-8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N-метил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (230 мг, 0.32 ммоль), розчиненого в сухом ТГФ (3 мл). Розчин перемішували впродовж 10 хвилин при -20 °C під азотом. До суміші добавляли диметилсульфат (0.051 мл, 0.54 ммоль) і одержувану суспензію залишали нагрітися до КТ впродовж 1 год. 30 хв під азотом. Добавляли насич. водн. р-н  $NH_4Cl$  і реакційну суміш екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази промивали соляним розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Сирий продукт розбавляли ДХМ і очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи 4 % етиловим спиртом в ДХМ. Розчинник упарювали досуха з одержанням N-(2-(трет-бутилдифенілсилілокси)етил)-8-(1-(3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-N-метил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду - енантіомеру 1 (210 мг, 90 %), у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$ 740.

Приклад 7.0b

8-(1-(3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-N-(2-гідроксіетил)-N-метил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід (енантіомер 2)

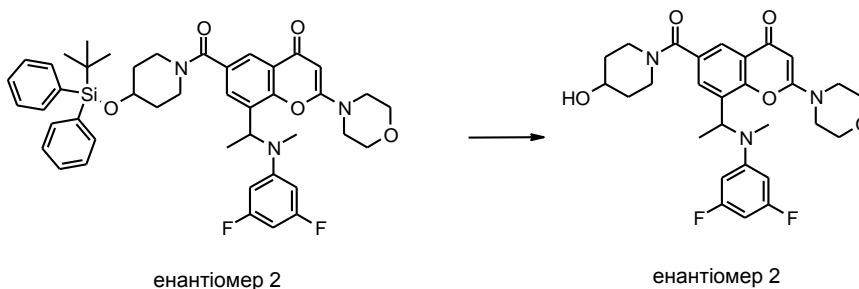


Цю сполуку одержували з використанням методики, що аналогічно описана для Прикладу 7.0a, але замість зазначеного енантіомера використовували 8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбонову кислоту - енантіомер 2 ( $[\alpha]_{20}^D$ : -102°). Таким чином, N-(2-(трет-бутилдифенілсилілокси)етил)-8-(1-(3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-N-метил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід - енантіомер 2 (1.8 г, 2.43 ммоль) давав 8-(1-(3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-N-(2-гідроксіетил)-N-метил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід - енантіомер 2 (0.985 г, 80 %) у вигляді білої твердої речовини  $[\alpha]_{20}^D$ : +10° в MeCN. Мас-спектр:  $M+H^+$ 502. Спектр ЯМР (ДМСO-d<sub>6</sub>): 1.54 (bs, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.96 (s, 1.5H), 3.01 (s, 1.5H), 3.20-3.30 (m, 4H), 3.41-3.58 (m, 7H), 3.65 (bs, 1H), 4.68 (bs, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.58 (q, 1H), 6.40 (d, 2H), 6.54 (t, 1H), 7.70 (bs, 0.5H), 7.77 (bs, 0.5H), 7.90 (bs, 0.5H) 7.93 (bs, 0.5H).

Приклад 7.01a

8-(1-(3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-6-(4-гідроксипіперидин-1-карбоніл)-2-морфоліно-4H-хромен-4-он (енантіомер 2)





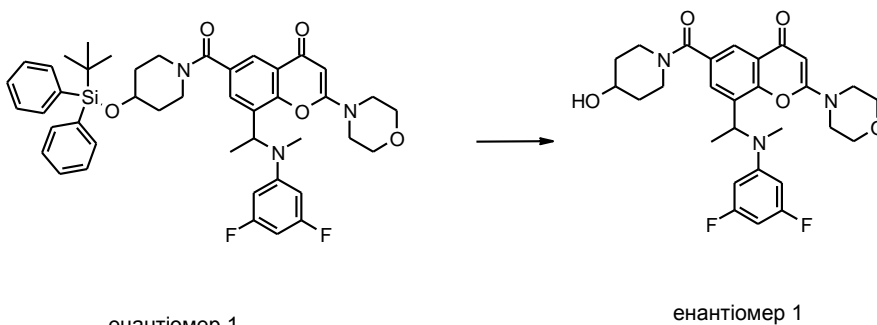
Фторид тетрабутиламонію (1 н. в ТГФ) (7.83 мл, 7.83 ммоль) по краплях добавляли до перемішаного розчину 6-(4-(трет-бутилдифенілсилілокси)піперидин-1-карбоніл)-8-(1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-2-морфоліно-4Н-хромен-4-ону (3 г, 3.92 ммоль, енантіомер 2 в Прикладі 7.0а,  $[\alpha]_{20}^D$ :  $-102^\circ$ ), розчинений в ТГФ (20 мл) при КТ під азотом, і перемішували впродовж 2 год. Суміш упарювали досуха, розбавляли за допомогою ДХМ, промивали водою. Органічну фазу промивали соляним розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Сирий продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (80 г), елюючи 3-7 % MeOH в ДХМ. Розчинник упарювали досуха з одержанням піни, яку розтирали в ефірі (2-5 мл). Одержувану білу тверду речовину збирали за допомогою фільтрування і сушили з одержанням 8-(1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-6-(4-гідроксипіперидин-1-карбоніл)-2-морфоліно-4Н-хромен-4-он енантіомеру 2 (1.7 г, 82 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$ 528.  $[\alpha]_{20}^D$ :  $+7^\circ$  в MeCN.

Одержання рацемічного 8-(1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-6-(4-гідроксипіперидин-1-карбоніл)-2-морфоліно-4Н-хромен-4-ону описується в Прикладі 5.01.

6-(4-(трет-бутилдифенілсилілокси)піперидин-1-карбоніл)-8-(1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-2-морфоліно-4Н-хромен-4-он - енантіомер 2, використовуваний як вихідна сполука, одержували з використанням методики, що аналогічно описана для синтезу вихідної сполуки в Прикладі 7.0а. Мас-спектр:  $M+H^+$ 766.

Приклад 7.01b

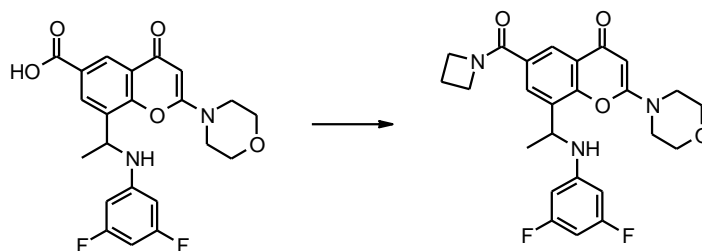
8-(1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-6-(4-гідроксипіперидин-1-карбоніл)-2-морфоліно-4Н-хромен-4-он (енантіомер 1)



Цю сполуку одержували з використанням методики, що аналогічно описана в Прикладі 7.01а за винятком того, що вихідна сполука - хіральна кислота представляла собою 8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбонову кислоту - енантіомер 1 ( $[\alpha]_{20}^D$ :  $+115^\circ$ ) із Прикладу 7.0а. Таким чином був одержаний: 8-(1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-6-(4-гідроксипіперидин-1-карбоніл)-2-морфоліно-4Н-хромен-4-он - енантіомер 1 (45 мг, 69 %) у вигляді білої твердої речовини.  $[\alpha]_{20}^D$ :  $-3^\circ$  в MeCN. Мас-спектр:  $M+H^+$ 528.

Приклад 7.02

6-(азетидин-1-карбоніл)-8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-4Н-хромен-4-он (енантіомер 2)

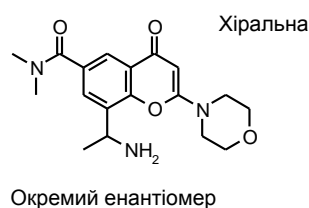


Тетрафторборат 2-(2,5-діоксопіролідин-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилізоуронію (409 мг, 1.36 ммоль) частинами добавляли до суспензії енантіомеру 2-8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбонової кислоти ( $[\alpha]_{20}^D$ :  $-102^\circ$ , енантіомер 2, см. Приклад 7.0a) (450 мг, 1.05 ммоль) і N-етил-N-ізопропілпропан-2-аміну (0.310 мл, 1.78 ммоль) в ДХМ (5 мл) при КТ під азотом. Одержувану суміш перемішували при КТ впродовж 4 год. Потім до суміші добавляли азетидин (0.211 мл, 3.14 ммоль) і перемішування підтримували впродовж ночі. Суміш розбавляли ДМФА і концентрували до видалення ДХМ. Реакційну суміш очищали за допомогою препаративної ВЕРХ на системі Waters X-Bridge. Фракції упарювали досуха з одержанням білої твердої речовини - 6-(азетидин-1-карбоніл)-8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-2-морфоліно-4Н-хромен-4-ону (300 мг, 61 %). Мас-спектр:  $M+H^+$  470.  $[\alpha]_{20}^D$ :  $-113^\circ$  в MeCN. Спектр ЯМР (DMCOd6): 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).

#### Приклад 8.0

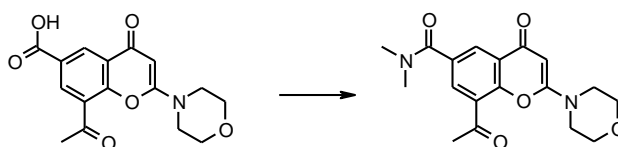
8-(1-(3-хлор-5-фторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід (окремий енантіомер)

N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-



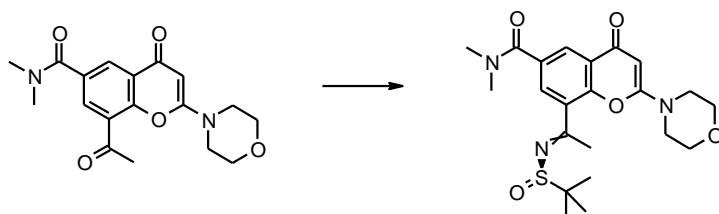
До суміші 8-(1-аміноетил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксаміду (350 мг, 1.01 ммоль, окремий енантіомер,  $[\alpha]_{20}^D$ :  $+35^\circ$  в ацетонітрилі), карбонату цезію (1288 мг, 3.95 ммоль), (9,9-диметил-9Н-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфіну) (147 мг, 0.25 ммоль) і 1-бром-3-хлор-5-фторбензолу (467 мг, 2.23 ммоль) в дегазованому 1,4-діоксані (2 мл), добавляли трис(добензиліденацетон)дипаладій (70 мг, 0.08 ммоль). Суспензію нагрівали в герметизованому контейнері при  $95^\circ\text{C}$  впродовж 16 год. Реакційну суміш фільтрували через коротку набивку дикаліту і концентрували при пониженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи 0-8 % ізопропанолу в ДХМ. Розчинник упарювали досуха, продукт розтиралі со сумішю діетиловий ефір - ДХМ (9:1), збирали за допомогою фільтрування і сушили з одержанням 8-(1-(3-хлор-5-фторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксаміду (320 мг; 67 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$  474.  $[\alpha]_{20}^D$ :  $-138^\circ$ . Спектр ЯМР (DMCOd6): 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-аміноетил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід (окремий енантіомер,  $[\alpha]_{20}^D$ :  $+35^\circ$  в ацетонітрилі), використовуваний як вихідна сполука, одержували, як викладено нижче:-

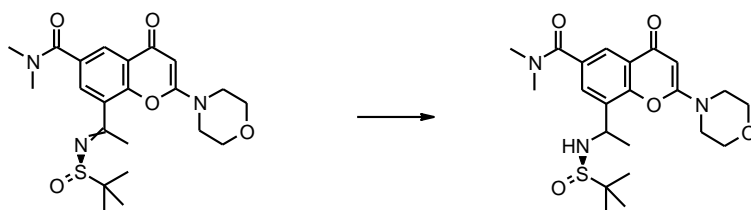


N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (9.4 мл, 53.9 ммоль) добавляли до 8-ацетил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбонової кислоти (5.7 г, 18 ммоль) в ДХМ (100 мл). Через п'ять хвилин добавляли гідрохлорид диметиламіну (2.9 г, 35.9 ммоль) і тетрафторборат 2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилізоуронію (6.92 г, 21.6 ммоль). Суміш розбавляли за допомогою ДХМ, промивали розчином  $\text{NaHCO}_3$ , сушили над сульфатом магнію і концентрували з одержанням сирого продукту, який очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи 0-5 %  $\text{MeOH}$  / ДХМ. Розчинник упарювали досуха з одержанням 8-ацетил-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (2.75 г, 46 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

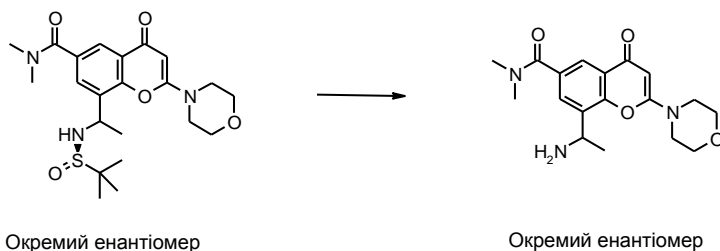
Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+345$ .



Тетраетоксититан (12.5 г, 46.5 ммоль) добавляли до перемішаного розчину 8-ацетил-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (4 г, 11.6 ммоль) і (R)-2-метилпропан-2-сульфінаміду (2.48 г, 20.4 ммоль) в ТГФ (100 мл) під азотом. Одержувану суміш перемішували при нагріванні зі зворотним холодильником впродовж 24 год. Реакційній суміші дозволяли охолонути до КТ, гасили соляним розчином (100 мл) і розбавляли етилацетатом. Осад вилучали за допомогою фільтрування через целіт і промивали етилацетатом. Фази розділяли і водну фазу екстрагували етилацетатом. Органічні фази об'єднували, промивали водою (двічі), соляним розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували досуха з одержанням 2 г цільового продукту. Додаткову кількість продукту (2.8 г) діставали із водної фази екстрагуванням за допомогою ДХМ. 2 Партії об'єднували з одержанням 8-(1-(трет-бутилсульфініліміно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (4.5 г, 87 %) у вигляді жовтої піни, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+448$ .



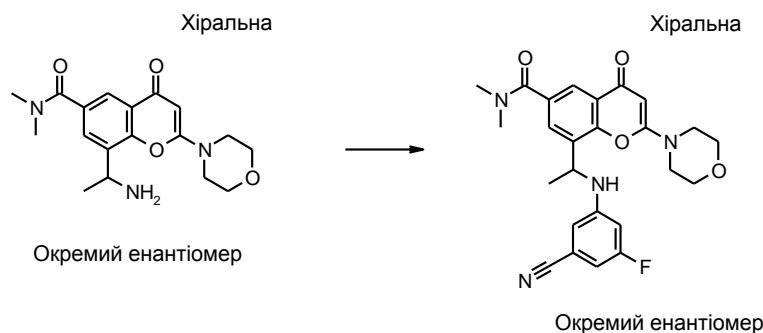
8-(1-(трет-бутилсульфініліміно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід розбавляли в ДХМ (35 мл) і  $\text{MeOH}$  (35 мл), при  $-15^\circ\text{C}$  добавляли оцтову кислоту (4.6 мл, 80.4 ммоль) і ціанотригідроборат натрію (1.9 г, 30.2 ммоль). Одержувану суміш перемішували при  $-15^\circ\text{C}$  впродовж 5 год., потім дозволяли нагрітися до  $0^\circ\text{C}$ . Насич. р-н  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  добавляли при  $0^\circ\text{C}$  до тих пір, поки рН не досягне значення  $\sim 8-9$  і екстрагували за допомогою ДХМ (x2). Органічну фазу промивали соляним розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Сирий продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (колонка  $\text{SiO}_2$ , 15-40 мкм-150 г Merck), елюючи за допомогою 5-15 %  $\text{EtOH}$  в ДХМ. Фракції, які містять забруднений продукт, концентрували і повторно очищали з використанням тієї ж системи. Фракції, які містять чистий 8-(1-((R)-1,1-диметилетилсульфінамідо)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід, об'єднували і розчинник упарювали досуха з одержанням 2.48 г, (5.52 ммоль, 54.9 %) у вигляді білої піни. Фракції, які містять суміш діастереоізомерів об'єднували, концентрували і очищали за допомогою препаративної ВЕРХ на системі Waters X-Bridge. Фракції, які містять цільову сполуку, упарювали досуха з одержанням додаткової порції 8-(1-((R)-1,1-диметилетилсульфінамідо)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (0.25 г, 0.556 ммоль, 5.53 %) у вигляді білої піни. Ці 2 партії (2.48 г) і (0.25 г) об'єднували з одержанням 8-(1-((R)-1,1-диметилетилсульфінамідо)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (2.73 г, 60 %, діастереомерний надлишок  $>95\%$ ). Мас-спектр:  $\text{M}+\text{H}^+450$ .



Хлороводень в діоксані 4М (15 мл, 60.1 ммоль) добавляли до 8-(1-((R)-1,1-  
 5 диметилетилсульфінамідо)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксаміду  
 (2.7 г, 6.0 ммоль), розчиненого в діоксані (40 мл). Одержувану білу суспензію перемішували при  
 КТ впродовж 1 год., збирали за допомогою фільтрування, промивали діетиловим ефіром і  
 сушили. Її розчиняли в 5 % р-ні метанольного аміаку (7 н.) в ДХМ (200 мл) і перемішували  
 10 впродовж 5 хвилин. Осад (NH<sub>4</sub>Cl) вилучали за допомогою фільтрування, і фільтрат  
 концентрували досуха з одержанням 8-(1-аміноетил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-  
 хромен-6-карбоксаміду (окремиї енантиомер, 1.85 г, 89 %) у вигляді не зовсім білої твердої  
 речовини. Мас-спектр: M+H<sup>+</sup>346. [α]<sub>20°</sub><sup>D</sup>: +35° в ацетонітрилі.

#### Приклад 8.01

8-(1-(3-ціано-5-фторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-  
 15 карбоксамід (окремиї енантиомер)

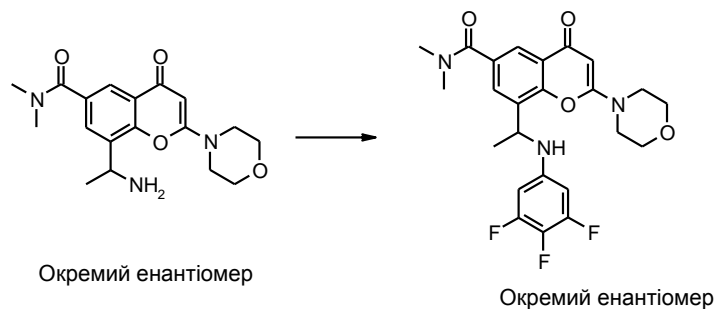


8-(1-аміноетил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксамід (300 мг, 0.87  
 20 ммоль, [α]<sub>20°</sub><sup>D</sup>: +35° в ацетонітрилі) вводили в реакцію з 3-бром-5-фторбензонітрилом (382 мг,  
 1.91 ммоль) з використанням методики, що подібно описана в Прикладі 8.00. Очищення  
 виконували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи 0-5 % MeOH в ДХМ з  
 наступною препаративною ВЕРХ на системі Waters X-Bridge. Фракції, які містять цільову  
 25 сполуку, упарювали досуха з одержанням 8-(1-(3-ціано-5-фторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-  
 2-морфоліно-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксаміду (330 мг, 82 %) у вигляді абсолютно білої твердої  
 речовини. Мас-спектр: M+H<sup>+</sup>465.

[α]<sub>20°</sub><sup>D</sup>: -128° в MeCN. Спектр ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 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).

#### Приклад 8.02

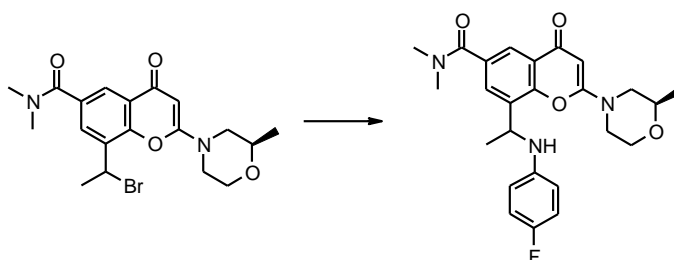
N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-8-(1-(3,4,5-трифторфеніламіно)етил)-4Н-хромен-6-  
 30 карбоксамід (окремиї енантиомер)



8-(1-аміноетил)-N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід (232 мг, 0.67 ммоль,  $[\alpha]_{20}^D$ : +35° в ацетонітрилі), 3,4,5-трифторфенілборонову кислоту (236 мг, 1.34 ммоль), гідрат діацетоксиміди (148 мг, 0.74 ммоль) і молекулярні сита 4A (1 г) відважували в колбу. Добавляли дихлоретан (4 мл), потім піридин (0.109 мл, 1.34 ммоль), і одержувану суміш перемішували при КТ впродовж 2 днів в атмосфері кисню. Суміш розбавляли за допомогою ДХМ, фільтрували через набивку целіту, фільтрат промивали 0.5 н. водн. р-ном NaOH, і водну фазу екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні речовини сушили над сульфатом магнію і концентрували. Сирий продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи 0-10 % MeOH в суміші етилацетат/ДХМ (1:1). Розчинник упарювали досуха з одержанням N, N-диметил-2-морфоліно-4-оксо-8-(1-(3,4,5-трифторфеніламіно)етил)-4H-хромен-6-карбоксаміду - окремого енантіомера (100 мг, 31 %) у вигляді білої піни. Мас-спектр:  $M+H^+$  476.  $[\alpha]_{20}^D$ : -108° в MeCN. Спектр ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 1.56 (d, 3H), 2.91 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.47-3.56 (m, 4H), 3.82-3.90 (m, 4H), 4.35 (d, 1H), 4.79-4.88 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.03 (dd, 2H), 7.70 (d, 1H), 8.12 (d, 1H).

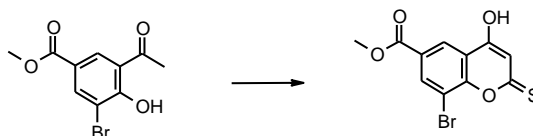
Приклад 9.0

8-(1-(4-фторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-((R)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід



Гідробромід 8-(1-брометил)-N, N-диметил-2-((R)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (150 мг, 0.30 ммоль) і 4-фторанілін (0.113 мл, 1.19 ммоль) в DMA (1 мл) перемішували при КТ впродовж 4 год. Реакційну суміш фільтрували і очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з використанням колонки з оберненою фазою (C-18, кремнезем 5 мікрон, діаметр 19 мм, довжина 100 мм, швидкість Потoku 40 мл / хв) і сумішей зі зменшеною полярністю води (що містить 0.2 % карбонату амонію) і ацетонітрилу як елюент. Додаткове очищення виконували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи 0-10 % MeOH в ДХМ. Розчинник упарювали досуха з одержанням масла, яке розтирали з пентаном з одержанням 8-(1-(4-фторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-((R)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (80 мг, 59 %) у вигляді білої твердої речовини. Спектр ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): 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).

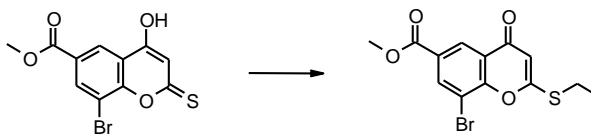
Гідробромід 8-(1-брометил)-N, N-диметил-2-((R)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду, використовуваний як вихідна сполука, одержували, як викладено нижче:-



До суспензії метил 3-ацетил-5-бром-4-гідроксибензоату (75 г, 258 ммоль) в ТГФ (350 мл) при -50 °С під азотом добавляли біс(триметилсиліл)амід натрію (1М в ТГФ) (904 мл, 903.58 ммоль) впродовж 15 хвилин. Темному розчину дозволяли нагрітися до -5-0 °С і перемішували впродовж 1 год. Сірковуглець (24.8 мл, 413 ммоль) добавляли однією порцією до розчину при -20 °С. Суміші дозволяли нагрітися до КТ і перемішували впродовж 24 год. Реакційну суміш охолоджували до -50 °С, повільно гасили 15 % водн. р-ном H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (750 мл) (необхідність уловлювання утворюваного H<sub>2</sub>S). Реакційну суміш екстрагували 3 рази етилацетатом. Органічну фазу промивали соляним розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Цей залишок розтирали з ДХМ (500 мл), збирали за допомогою фільтрування, промивали ефіром і сушили в вакуумі з одержанням метил 8-бром-4-гідрокси-2-тіоксо-2H-хромен-6-карбоксилату (33.5 г, 41 %) у вигляді жовтої твердої речовини. Фільтрат упарювали і

одержувану темну смолу розтирали з етилацетатом (300 мл) з одержанням твердої речовини, яку збирали за допомогою фільтрування, промивали ефіром і сушили в вакуумі з одержанням другої партії метил 8-бром-4-гідрокси-2-тіоксо-2H-хромен-6-карбоксилату (17.5 г, 22 %) у вигляді оранжевої твердої речовини. Мас-спектр:  $[M-H]^-$  314 для обох партій.

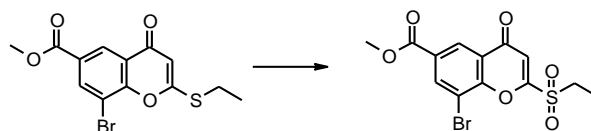
5



10

Йодетан (2.04 мл, 25.54 ммоль) добавляли до перемішуваної суспензії метил 8-бром-4-гідрокси-2-тіоксо-2H-хромен-6-карбоксилату (2.3 г, 7.30 ммоль) і карбонату калія (1.21 г, 8.76 ммоль) в ацетоні (100 мл) під аргоном. Одержувану суміш перемішували при 60 °C впродовж 2 год. Суміш концентрували в вакуумі, і залишок розподіляли між водою і ДХМ. Водний шар екстрагували в ДХМ, і органічні екстракти об'єднували, промивали соляним розчином, сушили над сульфатом магнію і упарювали. Сирий продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи 0-10 % етилацетатом в ДХМ. Розчинник упарювали досуха з одержанням метил 8-бром-2-(етилтіо)-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксилату (1.8 г, 72 %) у вигляді

15

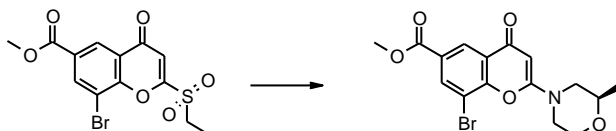


20

До перемішуваного розчину метил 8-бром-2-(етилтіо)-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксилату (1.8 г, 5.24 ммоль) в ДХМ (40 мл) по краплях добавляли 3-хлорбензопероксову кислоту (2.59 г, 10.49 ммоль), постійно утримуючи температуру близько 20 °C за допомогою холодної бані і, потім, залишали перемішуватися при КТ впродовж 2 год. Розчин охолоджували до -15 °C, тверду речовину відфільтровували і промивали холодним ДХМ. Фільтрат потім промивали розчином пентагідрату сульфотіоату натрію (0.651 г, 2.62 ммоль) в 30 мл H<sub>2</sub>O, і двічі - розчином NaHCO<sub>3</sub>. Органіку сушили над сульфатом магнію і упарювали з одержанням метил 8-бром-2-(етилсульфоніл)-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксилату (1.85 г, 94 %) у вигляді червоного порошку, який складається приблизно із суміші 70:30 сульфон/ сульфоксид, який застосовували як такий для наступної стадії.

25

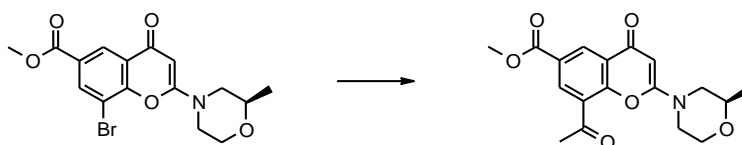
30



35

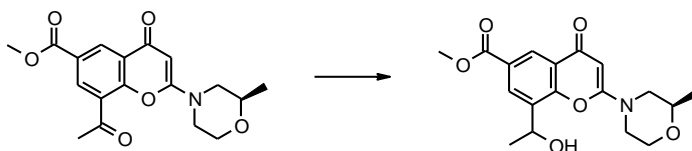
Суміш гідрохлориду (R)-2-метилморфоліну (0.436 г, 3.17 ммоль) і N-етил-N-ізопропілпропан-2-аміну (1.184 мл, 6.80 ммоль) в ДХМ (5 мл) по краплях добавляли до перемішуваного розчину метил 8-бром-2-(етилсульфоніл)-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксилату (0.85 г, 2.27 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 10 °C під аргоном. Одержуваний розчин перемішували при КТ впродовж 3 год. Реакційну суміш гасили за допомогою 1M HCl, фази розділяли, органічну фазу промивали соляним розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували з одержанням сирого продукту, який очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи 0-10 % MeOH в ДХМ. Розчинник упарювали досуха з одержанням після розтирання з ефіром, метил 8-бром-2-((R)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксилат (0.760 г, 88 %) у вигляді блідо-жовтої піни. Мас-спектр:  $M+H^+$  382. Реакцію повторювали в тому ж масштабі перед виконанням наступної стадії.

40

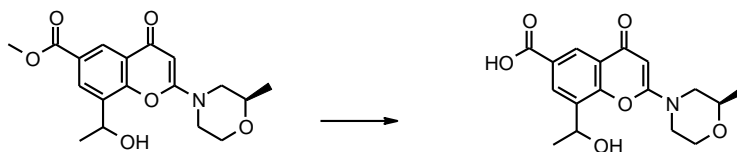


45

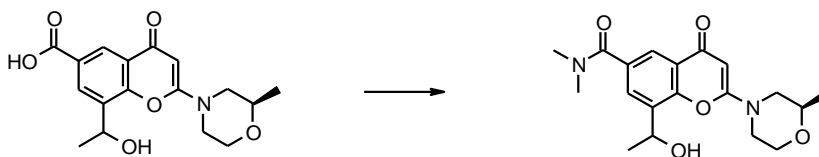
Метил 8-бром-2-((R)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксилат (1.45 г, 3.79 ммоль), хлорид біс(трифенілфосфін) паладію(II) (0.107 г, 0.15 ммоль) і трибутил(1-етоксивініл)станан (1.346 мл, 3.98 ммоль) в 1,4-діоксані (20 мл) дегазували, продували аргоном і нагрівали до 90 °С впродовж 4 год. Після охолодження до КТ, добавляли HCl 2 н. (1.9 мл, 3.79 ммоль) і суміш залишали перемішуватися впродовж 1 год. Реакційну суміш концентрували, суспендували в воді, нейтралізували за допомогою NaHCO<sub>3</sub> і екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази промивали водою, соляним розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Сирий продукт розтирали з н-гептаном, фільтрували і повторно розтирали з ефіром, фільтрували і сушили з одержанням метил 8-ацетил-2-((R)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксилату (1.15 г, 88 %) у вигляді сірої твердої речовини. Мас-спектр: M+H<sup>+</sup>346.



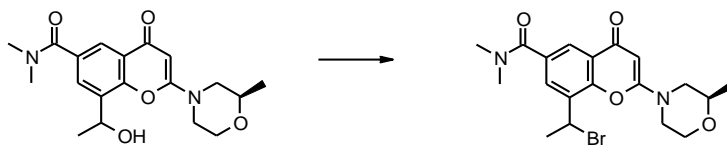
До розчину метил 8-ацетил-2-((R)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксилату (1.15 г, 3.33 ммоль) в суміші MeOH (20 мл)/ДХМ (10 мл) при -10 °С добавляли тетрагідроборат натрію (0.139 г, 3.66 ммоль). Реакційну суміш гасили водою (50 мл) 15 хв спустя. Леткі речовини вилучали і водний шар двічі екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази промивали соляним розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок розтирали з МТБЕ/ДХМ (9/1) і збирали за допомогою фільтрування з одержанням метил 8-(1-гідроксіетил)-2-((R)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксилату (1.0 г, 86 %) у вигляді сірої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. Мас-спектр: M+H<sup>+</sup>348.



NaOH (3.56 мл, 7.11 ммоль) добавляли до перемішуваної суспензії метил 8-(1-гідроксіетил)-2-((R)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксилату (988 мг, 2.84 ммоль) в суміші MeOH (10 мл)/ вода (10 мл). Одержувану суміш перемішували при КТ впродовж 1 год. потім підкисляли до pH 2-3 за допомогою 2 н. водн. HCl (7.68 мл, 7.68 ммоль). Одержуваний осад збирали за допомогою фільтрування, промивали діетиловим ефіром і сушили з одержанням 8-(1-гідроксіетил)-2-((R)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4H-хромен-6-карбонової кислоти (900 мг, 95 %) у вигляді сірої твердої речовини, яку застосовували без подальшого очищення. Мас-спектр: M+H<sup>+</sup>334.



Тетрафторборат 2-(2,5-діокспіролідін-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилізоуронію (2.38 г, 3.96 ммоль) частинами добавляли до 8-(1-гідроксіетил)-2-((R)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4H-хромен-6-карбонової кислоти (0.88 г, 2.64 ммоль) і N-етил-N-ізопропілпропан-2-аміну (1.380 мл, 7.92 ммоль), суспендованому в ДХМ (15 мл) при 10 °С під азотом. Одержувану суміш перемішували при КТ впродовж 2 год. Диметиламін (3.96 мл, 7.92 ммоль) потім добавляли при 10 °С і одержувану суміш перемішували при КТ впродовж ночі. Суміш виливали в силікагелеву колонку і очищали за допомогою флеш-хроматографії, елюючи 0-10 % метанольним аміаком (7 н.) в ДХМ. Розчинник упарювали досуха з одержанням піни, яку кристалізували із етилацетату, тверду речовину збирали за допомогою фільтрування і сушили до постійної маси в вакуумній печі з одержанням 8-(1-гідроксіетил)-N, N-диметил-2-((R)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (0.800 г, 84 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр: M+H<sup>+</sup>361.

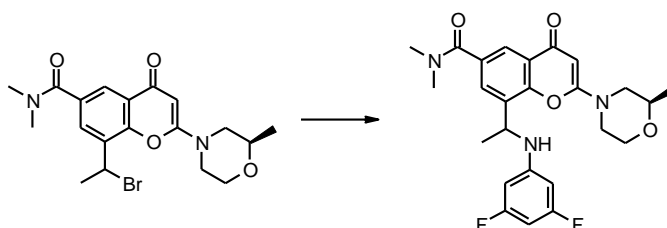


Розчин трибромфосфіну (0.215 мл, 2.29 ммоль) в 1,2-дихлоретані (1 мл) при 10 °С по краплях добавляли до 8-(1-гідроксіетил)-N, N-диметил-2-((R)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксаміду (750 мг, 2.08 ммоль), суспендованому в 1,2-дихлоретані (9 мл) під азотом. Одержувану суспензію перемішували при 50 °С впродовж 1 год. Реакційній суміші дозволяли охолонути до КТ при перемішуванні і розбавляли діетиловим ефіром (40 мл). Осад збирали за допомогою фільтрування, промивали діетиловим ефіром і сушили до постійної маси з одержанням гідроброміду 8-(1-брометил)-N, N-диметил-2-((R)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксаміду (1.3 г, 124 %) у вигляді білої твердої речовини, яку застосовували без подальшого очищення. Мас-спектр:  $M+H^+$  424.

Приклад 9.01

8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, хромен-6-карбоксамід

N-диметил-2-((R)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4Н-



Гідробромід 8-(1-брометил)-N, N-диметил-2-((R)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксаміду (1 г, 1.98 ммоль) і 3,5-дифторанілін (1.024 г, 7.93 ммоль) в DMA (5 мл) вводив в реакцію, як описано в Прикладі 9.0, з одержанням 8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-((R)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4Н-хромен-6-карбоксаміду (0.550 г, 57 %). Мас-спектр:  $M+H^+$  472. Спектр ЯМР (DMCOd6): 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).

Вищезгадану суміш діастереоізомерів (495 мг) очищали за допомогою хіральної препаративної ВЕРХ з використанням наступних умов:

Колонка	CelluCoat 250 × 50 10мкм
Елюент	Гептан/IPA/TEA 50/50/0.1
Температура печі	Температура навколишнього середовища
Потік	120 мл/хв
Довжина хвилі	270 нм
Конц. зразку	50 мг/мл EtOH/ДХМ 1:1
Інжектвана кількість	495 мг

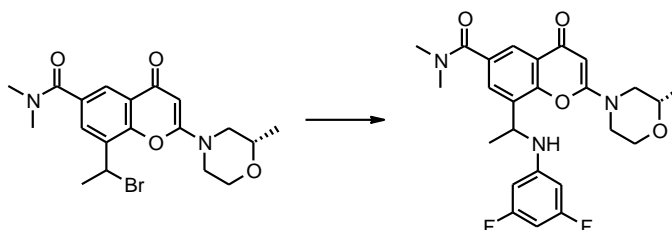
Перший діастереоізомер, що елюється 234 мг (Приклад 9.01a)  $[\alpha]_{20}^D$ : +136° в MeCN.

Другий діастереоізомер, що елюється 240 мг (Приклад 9.01b)  $[\alpha]_{20}^D$ : -99° в MeCN.

Приклад 9.02

8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, хромен-6-карбоксамід

N-диметил-2-((S)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4Н-





Розчин 8-(1-брометил)-N, N-диметил-2-((S)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (670 мг, 1.42 ммоль) і 3,5-дифтораніліну (736 мг, 5.70 ммоль) в DMA (4 мл) перемішували при 50 °C впродовж 4 год., і потім при КТ впродовж вихідних. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали насич. водн. р-ном гідрокарбонату натрію, водним соляним розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували з одержанням сирого продукту, який очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи 0-10 % MeOH в ДХМ. Розчинник упарювали досуха і одержану піну розтирали з діетиловим ефіром з одержанням білої твердої речовини, яку збирали за допомогою фільтрування і сушили в вакуумі з одержанням 8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-((S)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (400 мг, 60 %). Мас-спектр:  $M+H^+$  472. Спектр ЯМР ( $CDCl_3$ ): 1.25 (d, 3H), 1.61 (d частково схований сигналом  $H_2O$ , 3H), 2.83 (ddd, 1H), 2.90 (bs, 3H), 3.08 (bs, 3H), 3.18 (dddd, 1H), 3.63-3.82 (m, 4H), 4.02 (ddd, 1H), 4.37 (bs, 1H), 4.88-4.97 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.97 (d, 2H), 6.13 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.12 (d, 1H).

Вищезгадану суміш діастереоізомерів (370 мг) очищали за допомогою хіральної препаративної ВЕРХ з використанням наступних умов:

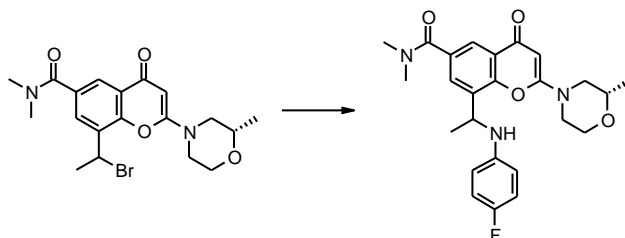
Колонка	Chiralpak IC 20 × 250 мм, 10мкм
Елюент	ДХМ/IPA 6:4
Температура печі	Навколишнього середовища
Потік	20 мл/хв
Довжина хвилі	280 нм
Конц. зразку	10 мг/мл в ДХМ/MeOH 6:4
Інжекція	55 мг

Діастереоізомер, що елюється першим, 122 мг (Приклад 9.02a)  $[\alpha]_{D20}^{20}$ : +111° в MeCN

Діастереоізомер, що елюється другим, 105 мг (Приклад 9.02b)  $[\alpha]_{D20}^{20}$ : -163° в MeCN

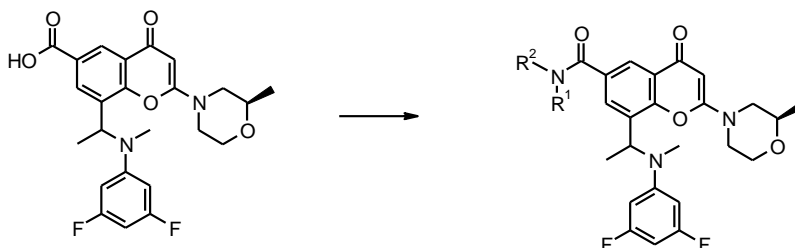
Приклад 9.03

8-(1-(4-фторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-((S)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід



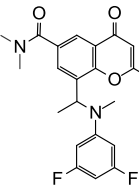
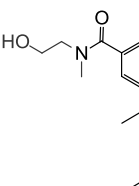
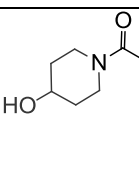
8-(1-брометил)-N, N-диметил-2-((S)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід (110 мг, 0.20 ммоль) і 4-фторанілін в DMA (1 мл) перемішували при 50 °C впродовж 5 год. Реакційну суміш очищали за допомогою препаративної ВЕРХ на системі Waters X-Bridge. Фракції, які містять цільову сполуку, концентрували. Одержану смолу розтирали в діетиловому ефірі і петролейному ефірі, одержувану тверду речовину збирали за допомогою фільтрування і сушили з одержанням 8-(1-(4-фторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-((S)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (45 мг, 51 %) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр:  $M+H^+$  545. Спектр ЯМР ( $CDCl_3$ ): 1.25 (d, 1.5H), 1.26 (d, 1.5H), 1.61 (d, 3H), 2.77-2.88 (m, 1H), 2.83 (bs, 3H), 3.06 (bs, 3H), 3.13-3.22 (m, 1H), 3.64-3.82 (m, 4H), 3.97 (bs, 1H), 3.98-4.06 (m, 1H), 4.91 (q, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.37-6.43 (m, 2H), 6.82 (t, 2H), 7.73 (d, 1H), 8.11 (d, 1H).

Приклад 10.0



Для одержання сполук Прикладів 10.01-10.03 (показаних в Таблиці III), TBUTU (96 мг, 0.30 ммоль) однією порцією добавляли до перемішаного розчину цільового амінного реагента (-, 0.30 ммоль), 8-(1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-2-((R)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4H-хромен-6-карбонової кислоти (125 мг, 0.27 ммоль) і 4-метилморфоліну (0.066 мл, 0.60 ммоль) в ДМФА (1 мл). Одержуваний розчин перемішували при КТ впродовж ночі. Реакційну суміш фільтрували і очищали за допомогою препаративної ВЕРХ на системі Waters X-Bridge. Фракції, які містять цільову сполуку, упарювали досуха.

Таблиця III

Пр.	Амінний реагент	Структура	Продукт	Маса прод.	Вихід	MH <sup>+</sup>
10.01	диметиламін		8-(1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-N, N-диметил-2-((R)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід	83 мг	63 %	486
10.02	2-(метиламіно)етанол		8-(1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-N-(2-гідроксіетил)-N-метил-2-((R)-2-метилморфоліно)-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід	79 мг	56 %	516
10.03	піперидин-4-ол		8-(1-((3,5-дифторфеніл)(метил)аміно)етил)-6-(4-гідроксипіперидин-1-карбоніл)-2-((R)-2-метилморфоліно)-4H-хромен-4-он	85 мг	58 %	542

Замітки Подальші відмінні дані продуктів наведені нижче.

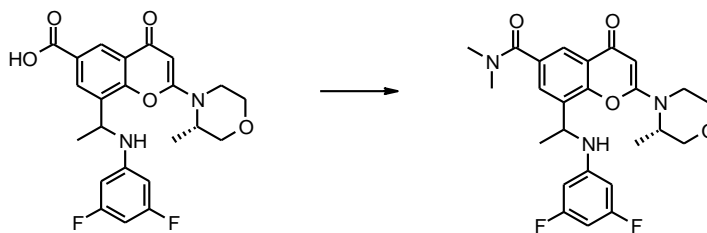
Приклад 10.01: ДМСОd6 при 323°K: 1.01 (d, 1.5H), 1.02 (d, 1.5H), 1.57 (d, 3H), 2.63 (s, 1.5H), 2.67 (s, 1.5H), 2.65-2.71 (m, 0.5H), 2.74-2.83 (m, 0.5H), 2.98 (bs, 6H), 3.31-3.55 (m, 2H), 3.61-3.81 (m, 4H), 5.56 (s, 1H), 5.59 (q, 1H), 6.37 (t, 1H), 6.57 (d, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.92 (s, 1H).

Приклад 10.02: ДМСОd6 при 323°K: 1.01 (d, 1.5H), 1.02 (d, 1.5H), 1.56 (d, 3H), 2.46-2.51 (m, 0.5H), 2.61 (s, 1.5H), 2.64 (s, 1.5H), 2.64-2.71 (m, 0.5H), 2.74-2.82 (m, 0.5H), 2.94-3.00 (m, 0.5H), 3.00 (bs, 3H), 3.27-3.90 (m, 9H), 4.74 (t, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.59 (q, 1H), 6.37 (t, 1H), 6.55 (d, 2H), 7.74 (bs, 1H), 7.93 (s, 1H).

Приклад 10.03: ДМСОd6 при 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 частково схований сигналом ДМСОd6, 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 частково схований сигналом 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).

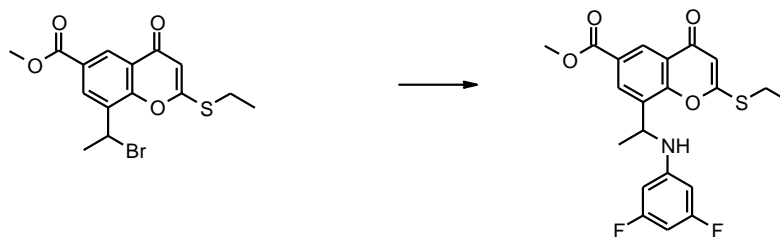
Приклад 11

8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-((S)-3-метилморфоліно)-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксамід

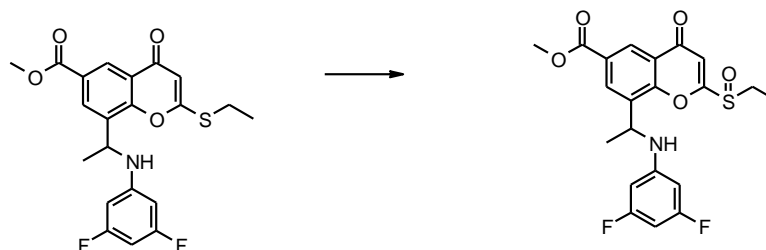


Тетрафторборат 2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилізоуронію (55.6 мг, 0.17 ммоль) добавляли однією порцією до перемішаного розчину 8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-2-((S)-3-метилморфоліно)-4-оксо-4H-хромен-6-карбонової кислоти (70 мг, 0.16 ммоль), диметиламіну (0.095 мл, 0.19 ммоль) і 4-метилморфоліну (0.038 мл, 0.35 ммоль) в ДМФА (1 мл). Одержуваний розчин перемішували при КТ впродовж 1 год. Реакційну суміш очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з використанням колонки з оберненою фазою (C-18, кремнезем 5 мікрон, діаметр 19 мм, довжина 100 мм, швидкість Потoku 40 мл / хв) і сумішей зі зменшеною полярністю води (що містить 0.2 % карбонату амонію) і ацетонітрилу як елюент. Фракції, які містять цільову сполуку, упарювали досуха з одержанням залишку, який розтирали з Et<sub>2</sub>O, фільтрували і сушили з одержанням 8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-N, N-диметил-2-((S)-3-метилморфоліно)-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксаміду (45 мг, 61 %) у вигляді блідо-оранжевої твердої речовини. Мас-спектр: M+H<sup>+</sup>471. Спектр ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 1.37 (d, 1.5H), 1.41 (d, 1.5H), 1.59 (d, 1.5H), 1.60 (d, 1.5H), 2.89 (s, 1.5H), 2.91 (s, 1.5H), 3.08 (s, 3H), 3.35-3.43 (m, 1H), 3.52-3.69 (m, 2H), 3.75-3.83 (m, 2H), 3.98-4.09 (m, 2H), 4.52 (d, 1H), 4.85-4.96 (m, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.97 (d, 2H), 6.11 (t, 1H), 7.71 (d, 0.5H), 7.73 (d, 0.5H), 8.13 (d, 1H).

8-(1-(3,5-Дифторфеніламіно)етил)-2-((S)-3-метилморфоліно)-4-оксо-4H-хромен-6-карбонову кислоту, використовувану як вихідна сполука, одержували, як викладено нижче:-



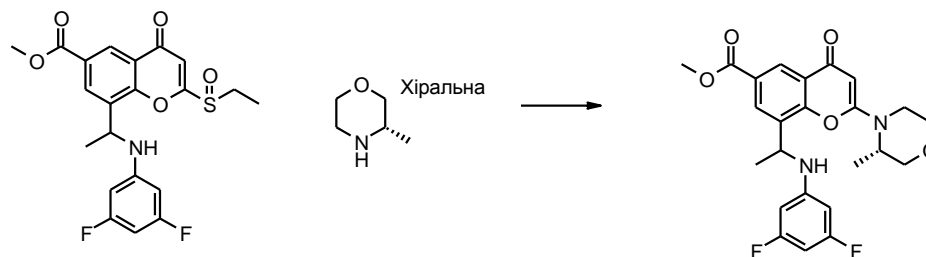
Метил 8-бром-2-(етилтіо)-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксилат (850 мг, 2.29 ммоль, одержаний, як описано в Прикладі 9) і 3,5-дифторанілін (621 мг, 4.81 ммоль) в DMA (10 мл) перемішували при 50 °C впродовж ночі. Реакційну суміш розбавляли сумішю вода/етилацетат. Органічний шар промивали соляним розчином, сушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували. Сирий продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи 0-25 % етилацетатом в дихлорметані. Розчинник упарювали досуха з одержанням метил 8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-2-(етилтіо)-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксилату (550 мг, 57 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Мас-спектр: M+H<sup>+</sup>420.



3-хлорбензопероксову кислоту (326 мг, 1.13 ммоль) добавляли однією порцією до перемішаної суспензії метил 8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-2-(етилтіо)-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксилату (475 мг, 1.13 ммоль) в ДХМ (5 мл), охолодженій за допомогою бані вода/лід. Одержувану суміш перемішували при КТ впродовж 1 год. Суспензію охолоджували до -15 °C і фільтрували, тверду речовину промивали холодним ДХМ (5 мл). Фільтрат потім промивали водним розчином пентагідрату тіосульфату натрію в воді (10 мл), і сумішю насиченим розчином

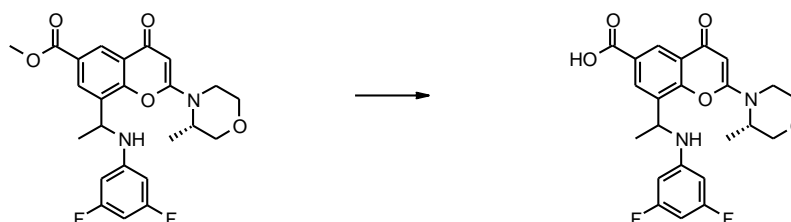
NaHCO<sub>3</sub> і водою (1:1, 15 мл). Органічний шар декантували, сушили над MgSO<sub>4</sub> і упарювали з одержанням сирого продукту, метил 8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-2-(етилсульфініл)-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксилату (500 мг, 100 %) у вигляді червонуватої піни. Мас-спектр: M+H<sup>+</sup>436.

5



(S)-3-метилморфолін (87 мг, 0.86 ммоль) добавляли до перемішаного розчину метил 8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-2-(етилсульфініл)-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксилату (250 мг, 0.57 ммоль) і N-етил-N-ізопропілпропан-2-аміну (0.150 мл, 0.86 ммоль) в ацетонітрилі (3 мл) при КТ. Одержувану коричневу суміш перемішували при 75 °С впродовж 7 годин. Реакційну суміш концентрували, розбавляли за допомогою ДХМ, промивали 1М соляною кислотою, соляним розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували з одержанням сирого продукту, який очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи 0-5 % MeOH в ДХМ. Розчинник упарювали досуха з одержанням метил 8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-2-((S)-3-метилморфоліно)-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксилату (90 мг, 34 %) у вигляді жовтої піни. Спектр: [M-H]<sup>-</sup> 457.

15



20

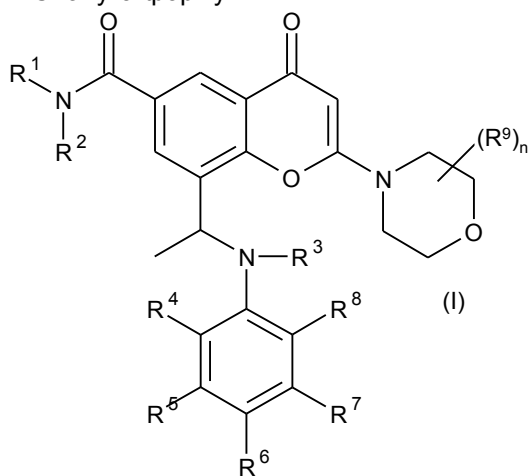
2 н. NaOH (0.206 мл, 0.41 ммоль) добавляли до перемішуваної суспензії метил 8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-2-((S)-3-метилморфоліно)-4-оксо-4H-хромен-6-карбоксилату (90 мг, 0.20 ммоль) в суміші MeOH (1 мл)/ТГФ (1 мл), і охолоджували за допомогою бані з сумішю лід-вода. Одержувану суспензію перемішували при КТ впродовж 2 год. Реакція не завершилась, таким чином, температуру піднімали до 35 °С і перемішували впродовж додаткового часу. Реакційну суміш охолоджували за допомогою бані з льодом, значення pH встановлювали на 2-3 за допомогою 1М соляної кислоти, і леткі речовини упарювали. Одержуваний осад збирали за допомогою фільтрування, сушили, розтирали з діетиловим ефіром, збирали за допомогою фільтрування і сушили знову в вакуумі з одержанням 8-(1-(3,5-дифторфеніламіно)етил)-2-((S)-3-метилморфоліно)-4-оксо-4H-хромен-6-карбонової кислоти (75 мг, 86 %). Мас-спектр: M+H<sup>+</sup>445.

25

30

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули I:



, (I)

у якій:

R<sup>1</sup> означає Н або (1-4С)алкіл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із галогену, гідрокси або (1-3С)алкокси;

R<sup>2</sup> означає (1-4С)алкіл або (1-4С)алкокси, кожний із яких може бути необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із галогену, гідрокси, (2-3С)алкенілу, (2-3С)алкінілу, (1-3С)алкокси, ціано, (1-3С)алкіламіно або ді-[(1-3С)алкіл]аміно; або

R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> разом утворюють 3-8-членну азотовмісну гетероциклічну кільцеву систему, яка необов'язково містить 1 або 2 додаткових гетероатомів, вибрані із кисню, азоту та сірки, де атом сірки в кільці необов'язково окислений з утворенням S-оксиду(ів), вищевказане кільце необов'язково заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із галогену, гідрокси, (1-3С)алкілу, (2-3С)алкенілу, (2-3С)алкінілу, (1-3С)алкокси, оксо, гідроксі-(1-3С)алкілу, галогено-(1-3С)алкілу і (1-3С)алкокси-(1-3С)алкілу;

R<sup>3</sup> означає Н або (1-3С)алкіл;

R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup> незалежно вибирають із Н, галогену, (1-3С)алкілу, (2-3С)алкенілу, (2-3С)алкінілу, (1-3С)алкокси і ціано; або

R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup> разом утворюють фенільне кільце або 5- або 6-членне гетероциклічне кільце, або 5- або 6-членне гетероарильне кільце, де гетероциклічне або гетероарильне кільце містить 1, 2 або 3 гетероатомів, вибрані із кисню і азоту, вищевказане фенільне, гетероциклічне або гетероарильне кільце необов'язково заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із галогену, (1-3С)алкілу, (2-3С)алкенілу, (2-3С)алкінілу, (1-3С)алкокси і ціано;

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup> незалежно вибирають із Н, галогену, (1-3С)алкілу, (2-3С)алкенілу, (2-3С)алкінілу, (1-3С)алкокси і ціано;

n приймає значення 0, 1, 2, 3 або 4;

кожна R<sup>9</sup> група означає (1-3С)алкіл;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука формули I за пунктом 1, де:

R<sup>1</sup> означає Н або (1-4С)алкіл;

R<sup>2</sup> означає (1-4С)алкіл, необов'язково заміщений галогеном, гідрокси, (1-3С)алкокси, ціано, (1-3С)алкіламіно або ді-[(1-3С)алкіл]аміно; або

R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> разом утворюють 4-7-членну азотовмісну гетероциклічну кільцеву систему, яка необов'язково містить 1 додатковий гетероатом, вибраний із кисню, азоту та сірки, де атом сірки в кільці необов'язково окиснений з утворенням S-оксиду(ів), зазначене кільце необов'язково заміщене галогеном, гідрокси, (1-3С)алкілом, (1-3С)алкокси або гідроксі-(1-3С)алкілом; або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Сполука формули I за пунктом 1 або 2, де R<sup>3</sup> означає Н або метил; або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Сполука формули I за будь-яким із пунктів 1-3, де R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup> незалежно вибирають із Н, галогену, (1-3С)алкілу, (2-3С)алкенілу, (2-3С)алкінілу, (1-3С)алкокси і ціано; або її фармацевтично прийнятна сіль.

5. Сполука формули I за будь-яким із пунктів 1-4, де  $R^6$ ,  $R^7$  та  $R^8$  незалежно вибирають із H, галогену, (1-3C)алкілу, (2-3C)алкенілу, (2-3C)алкінілу, (1-3C)алкокси і ціано; або її фармацевтично прийнятна сіль.

6. Сполука формули I за будь-яким із пунктів 1-5, де n приймає значення 1 та  $R^9$  означає метил; або її фармацевтично прийнятна сіль.

7. Сполука формули I за пунктом 1, де:

$R^1$  означає H або (1-4C)алкіл;

$R^2$  означає (1-4C)алкіл, необов'язково заміщений галогеном, гідрокси, (1-3C)алкокси, ціано, (1-3C)алкіламіно або ді-[(1-3C)алкіл]аміно; або

$R^1$  та  $R^2$  разом утворюють 4-7-членну азотовмісну гетероциклічну кільцеву систему, яка необов'язково містить 1 додатковий гетероатом, вибраний із кисню, азоту та сірки, де атом сірки в кільці необов'язково окиснений з утворенням S-оксиду(iv), зазначене кільце необов'язково заміщене галогеном, гідрокси, (1-3C)алкілом, (1-3C)алкокси або гідроксі-(1-3C)алкілом;

$R^3$  означає H або метил;

$R^4$  та  $R^5$  незалежно вибирають із H, галогену, (1-3C)алкілу, (2-3C)алкенілу, (2-3C)алкінілу, (1-3C)алкокси і ціано;

$R^6$ ,  $R^7$  та  $R^8$  незалежно вибирають із H, галогену, (1-3C)алкілу, (2-3C)алкенілу, (2-3C)алкінілу, (1-3C)алкокси і ціано;

n приймає значення 0;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

8. Сполука формули I за пунктом 1, де:

$R^1$  означає H, метил або етил;

$R^2$  означає (1-4C)алкіл, необов'язково заміщений галогеном, гідрокси, (1-3C)алкокси, ціано, (1-3C)алкіламіно або ді-[(1-3C)алкіл]аміно; або

$R^1$  та  $R^2$  разом утворюють азотовмісну гетероциклічну кільцеву систему, вибрану із азепанілу, оксазепанілу, азетидинілу, піролідинілу, морфолінілу, тіоморфолінілу, піперидинілу і піперазинілу, зазначене кільце необов'язково заміщене галогеном, гідрокси, (1-3C)алкілом, (1-3C)алкокси або гідроксі-(1-3C)алкілом;

$R^3$  означає H;

$R^4$  та  $R^5$  незалежно вибирають із H, фтору або хлору;

$R^6$ ,  $R^7$  та  $R^8$  незалежно вибирають із H або галогену;

n приймає значення 0;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

9. Сполука формули I за пунктом 1, де:

$R^1$  означає H, метил або етил;

$R^2$  означає метил, етил, циклопропілметил, 2-фторетил, 2-гідроксіетил, 2-метоксіетил, 3-метоксипропіл або 2-(диметиламіно)етил; або

$R^1$  та  $R^2$  разом утворюють необов'язково заміщену азотовмісну гетероциклічну кільцеву систему, вибрану із азепан-1-ілу, 1,4-оксазепан-4-ілу, азетидин-1-ілу, 3-фторазетидин-1-ілу, 3-гідроксіазетидин-1-ілу, піролідин-1-ілу, (2R)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-ілу, (2S)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-ілу, морфолін-4-ілу, тіоморфолін-4-ілу, піперидин-1-ілу, 4-гідроксипіперидин-1-ілу, 4-метоксипіперидин-1-ілу, піперазин-1-ілу або 4-метилпіперазин-1-ілу;

$R^3$  означає H або метил;

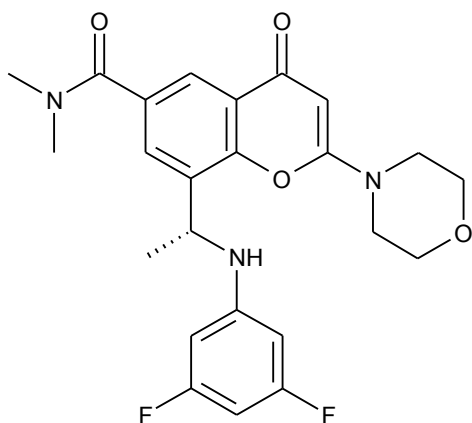
$R^4$  та  $R^5$  незалежно вибирають із H, фтору або хлору;

$R^6$ ,  $R^7$  та  $R^8$  незалежно вибирають із H, фтору або хлору;

n приймає значення 0;

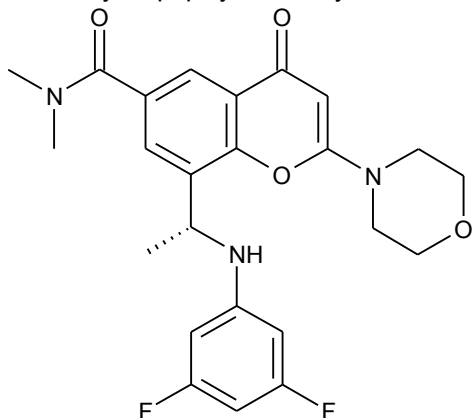
або її фармацевтично прийнятна сіль.

10. Сполука формули I, яка є:

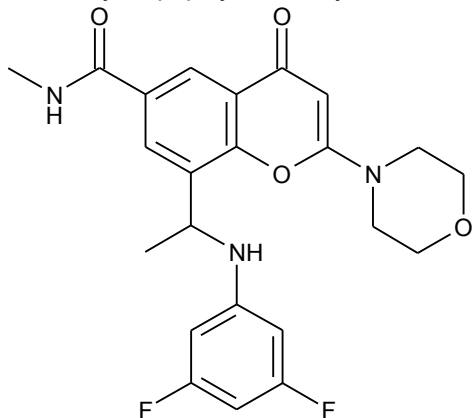


або її фармацевтично прийнятна сіль.

11. Сполука формули I за пунктом 10, яка є:



12. Сполука формули I за пунктом 1, яка є:



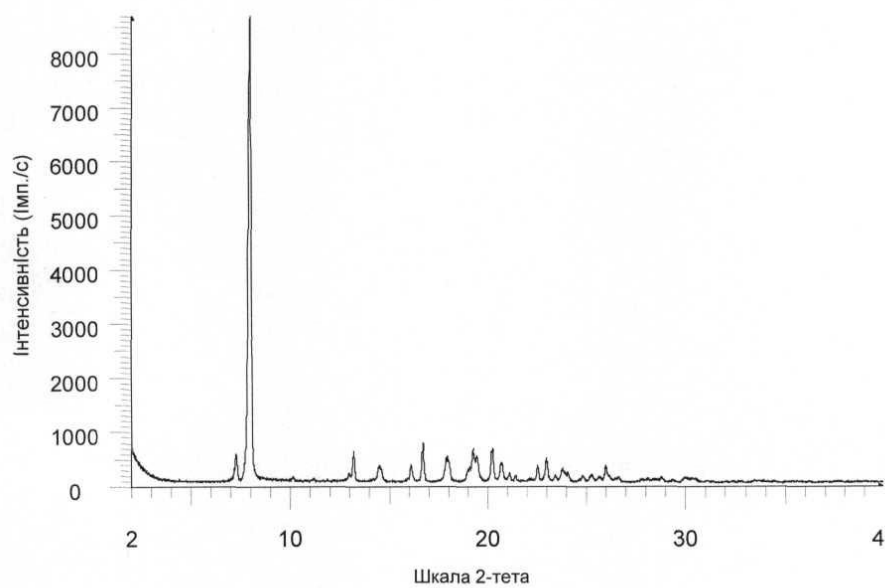
або її фармацевтично прийнятна сіль.

13. Сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пунктів 1-12, де сполука являє собою окремий енантіомер, що знаходиться в енантіомерному надлишку (%ee)  $\geq 95$ .

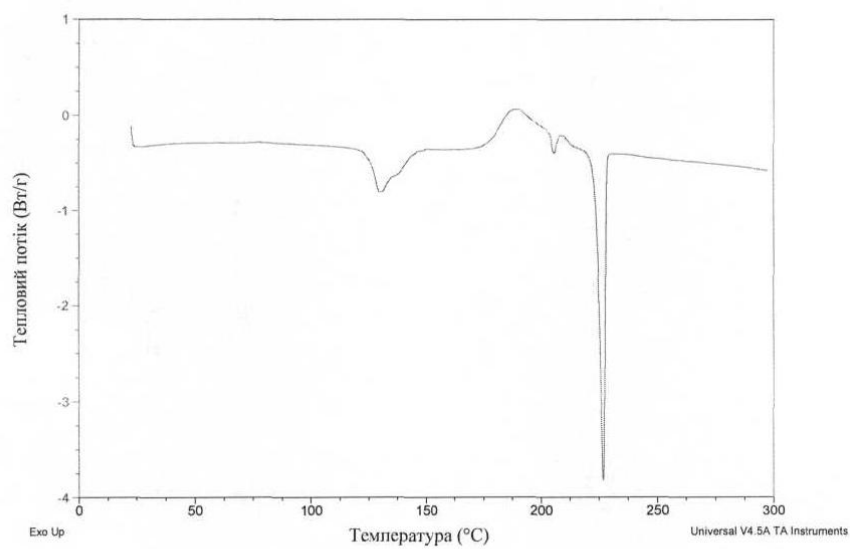
14. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким із пунктів 1-13 у сполученні з фармацевтично прийнятим розріджувачем або носієм.

15. Сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пунктів 1-13 для застосування для профілактики або лікування пухлин, які чутливі до інгібування PI3-кіназних ферментів.

16. Сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пунктів 1-13 для застосування при лікуванні раку молочної залози, ободової і прямої кишки, легень або передміхурової залози, або лейкемії, множинної мієломи або лімфоми.

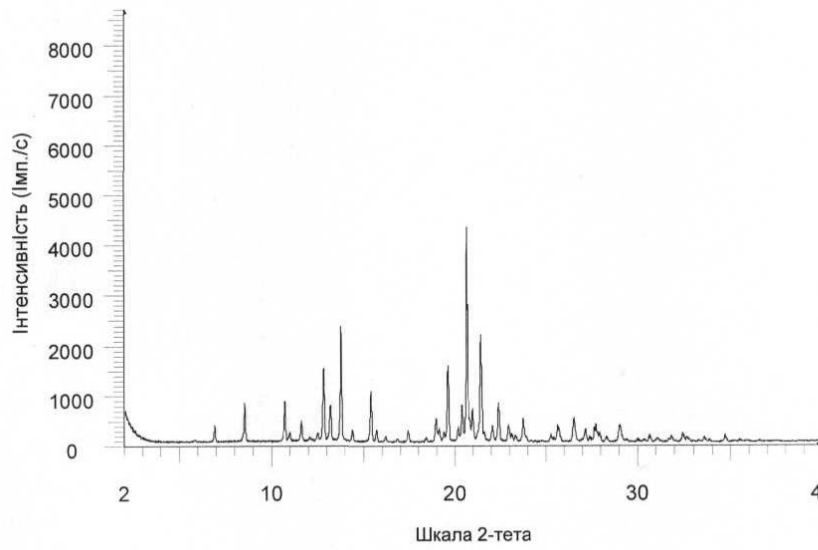


Фігура А: Порошкова рентгенівська дифрактограма форми А прикладу 3.06b

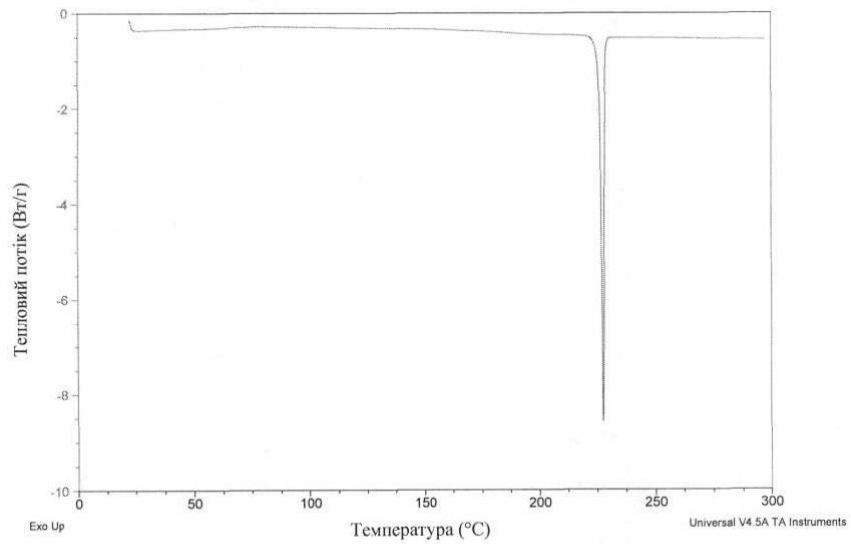


Фігура В: DSC Термограма форми А прикладу 3.06b

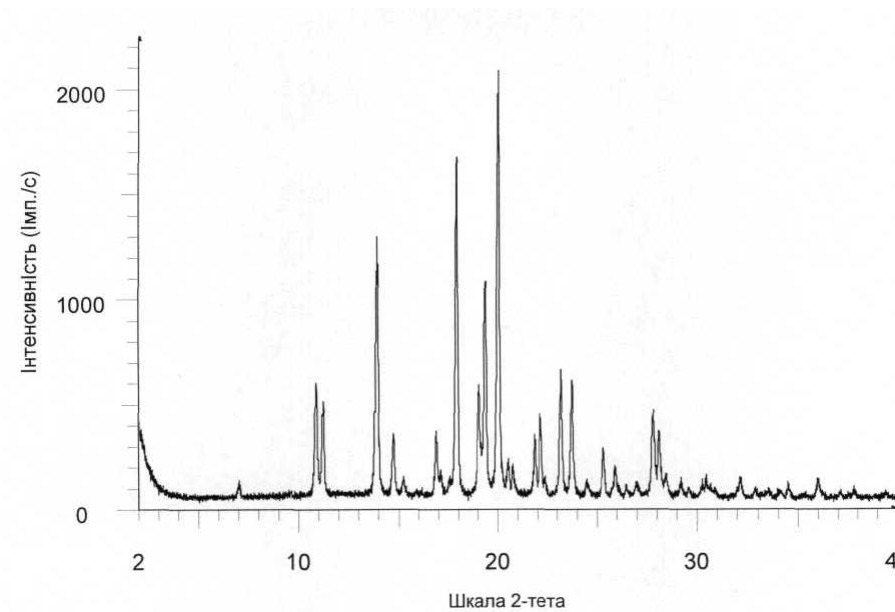




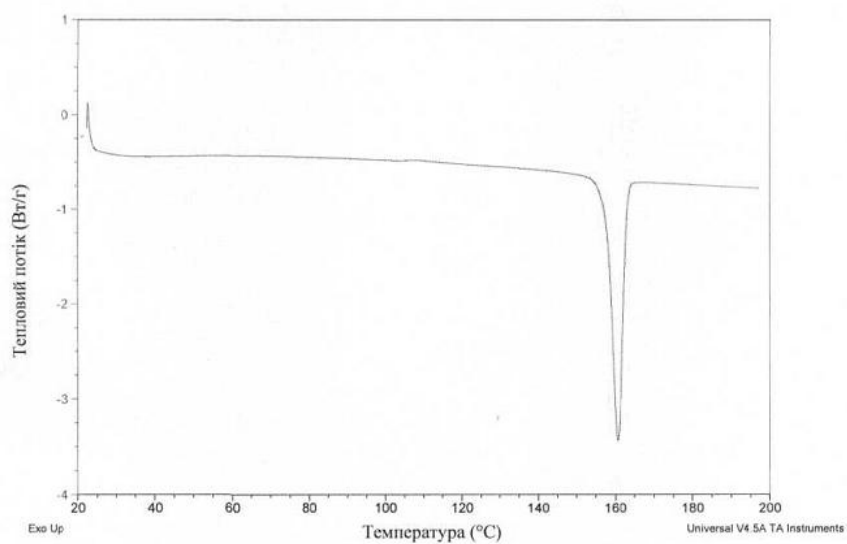
**Фігура С: Порошкова рентгенівська дифрактограма форми В прикладу 3.06b**



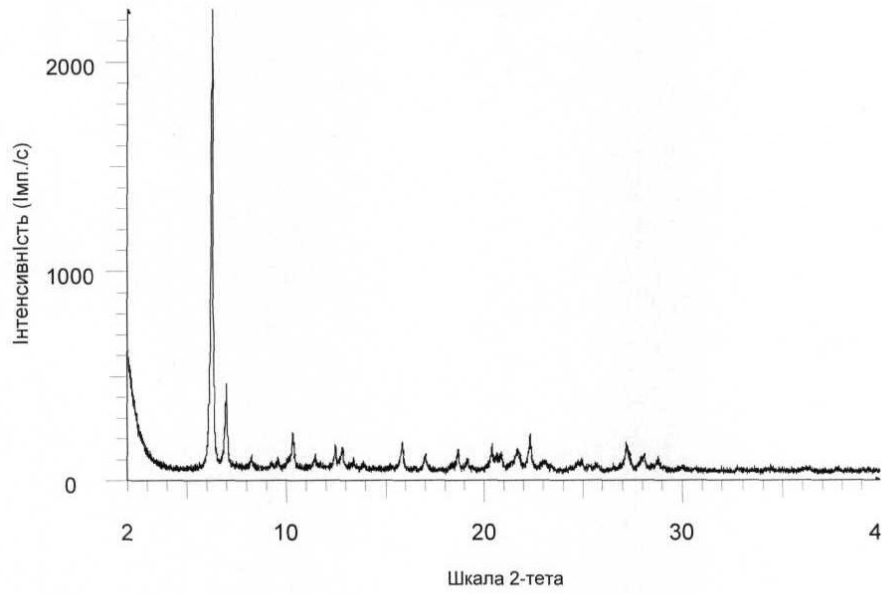
**Фігура D: DSC Термограма форми В прикладу 3.06b**



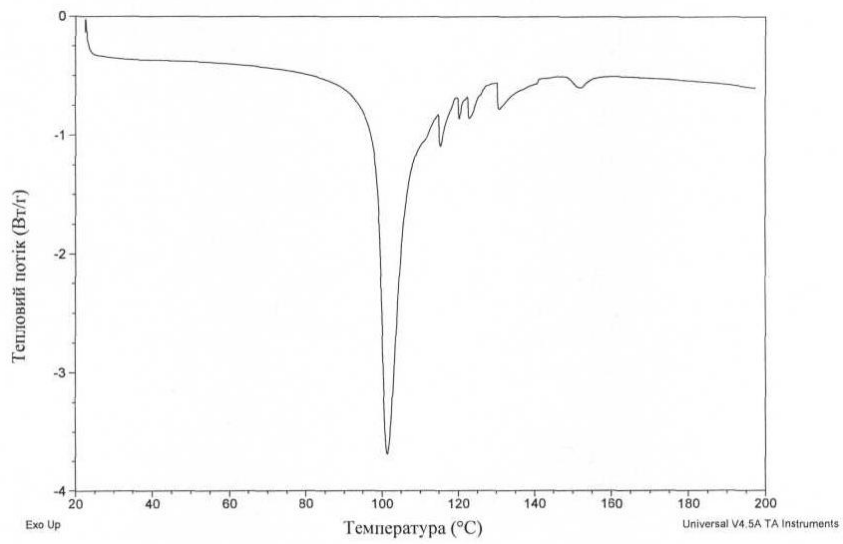
**Фігура Е: Порошкова рентгенівська дифрактограма форми А прикладу 3.13b**



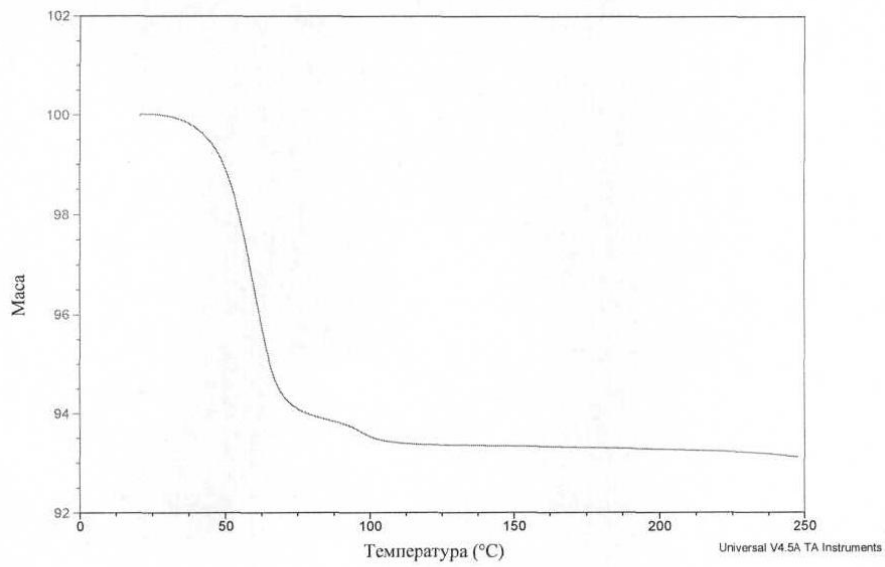
**Фігура F: DSC Термограма форми А прикладу 3.13b**



**Фігура G: Порошкова рентгенівська дифрактограма форми В прикладу 3.13b**



**Фігура H: DSC Термограма форми В прикладу 3.13b**



**Фігура І: ТГА Термограма форми В прикладу 3.13b**

---

Комп'ютерна верстка О. Рябко

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601