



No. 12-013015-00007-0000

Fecha: 2014-04-01 16:21:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 22

As. 119.604

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **12 013.015**– solicitud de patente de invención a favor de **PIERRE FABRE MEDICAMENT**. Título: **DERIVADOS DE CROMONA, PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN Y APLICACIONES TERAPEÚTICAS DE LOS MISMOS**.

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 21487 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 26 de Noviembre de 2013.

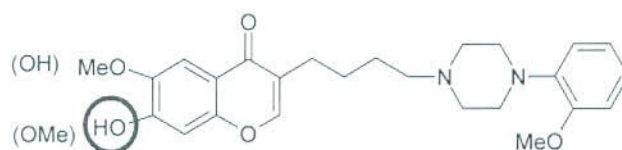
De manera atenta nos permitimos remitir a su Despacho un nuevo pliego reivindicatorio que consta de diez (10) reivindicaciones, las cuales se encuentran enteramente sustentadas en el capítulo descriptivo de la presente solicitud, y no amplían el alcance de la invención inicialmente divulgada.

Con relación a las modificaciones realizadas a dicho nuevo pliego reivindicatorio, es pertinente resaltar que se limitaron los posibles sustituyentes de los grupos R1, R2 y R3, restringiendo de manera adecuada el número de compuestos reclamados en la reivindicación 1.

Por otra parte, nos permitimos afirmar que cada uno de los grupos allí descritos se encuentra debidamente soportado en el capítulo descriptivo de la presente solicitud, situación que nos permitimos exponer a continuación:

El sustituyente R1 representa:

- *"un grupo alcoxi C₁₋₄"*, lo cual es consistente con los ejemplos presentados en la descripción en donde se muestra que R1 corresponde a uno o dos sustituyentes metoxi, lo cual equivale precisamente a un grupo alcoxi C₁. De igual manera, sustituyentes etoxi, propoxi y butoxi se encuentran cobijados bajo la restricción *"un grupo alcoxi C₁₋₄"* y corresponden a una razonable generalización de las modalidades de la presente invención.
- *"un grupo OH"*, el cual se encuentra ilustrado en el Ejemplo 31, el cual reproducimos a continuación:



Ejemplo 31, Adaptado del capítulo descriptivo de la presente solicitud

- *"un grupo -O(CH₂)_nO- en el cual n = 1 o 2"* corresponde a una generalización apropiada de las modalidades de la presente invención, y se encuentra igualmente sustentado en los Ejemplos 16 a 25 y 30, tal y como se observa en la siguiente figura:



Ejemplo 16, Adaptado del capítulo descriptivo de la presente solicitud

El sustituyente R2 representa:

- *"un átomo de hidrógeno"*, el cual se encuentra representado en todos los ejemplos de la descripción (excepto en el Ejemplo 30), hecho que fue debidamente reconocido por el señor Examinador.

- “un grupo alquilo C_{1-4} ”, tal y como se mencionó anteriormente, el capítulo descriptivo menciona la presencia de un grupo metilo –el cual se ilustra en el Ejemplo 30 que reproducimos más adelante–, el cual corresponde específicamente a un grupo alquilo C_1 de acuerdo con la materia reivindicada. En concordancia, consideramos que los grupos etilo, propilo y butilo corresponden a una justa generalización de dicho grupo metilo y se encuentran debidamente referenciados mediante la expresión “un grupo alquilo C_{1-4} ”.



Ejemplo 30, Adaptado del capítulo descriptivo de la presente solicitud

El sustituyente R3 representa, además de grupos similares a los ya especificados y que se encuentran debidamente ilustrados en el capítulo descriptivo de la presente solicitud:

- “un átomo halógeno”, el cual se ve representado por sustituyentes cloruro y fluoruro a lo largo de los ejemplos presentados en el capítulo descriptivo, por lo que tal expresión constituye en efecto una generalización adecuada de la materia reivindicada.

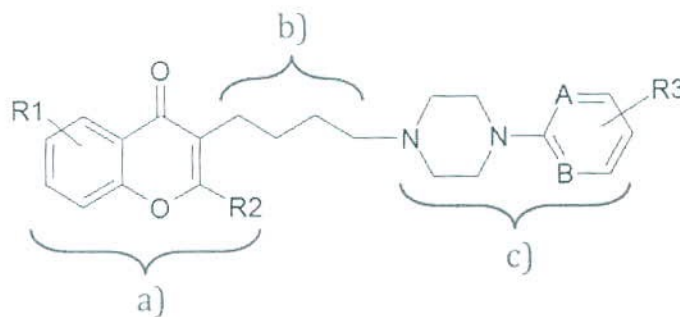
De esta manera, concluimos que la reivindicación 1 constituye una divulgación clara y precisa de la presente invención, la cual resulta completamente comprensible para la persona normalmente versada en la materia, razón por la cual solicitamos sean retiradas las objeciones que afectan al actual pliego reivindicatorio.

Adicionalmente, es pertinente mencionar que la reivindicación 9 fue corregida mediante la inclusión de la expresión “en la presencia de una base”, con lo cual se especifica aún más las condiciones bajo las cuales tiene lugar el proceso para la preparación de los compuestos reivindicados.

Nivel inventivo

En opinión del señor Examinador, las divulgaciones de los documentos D1 ("*N-(ω -(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)alkyl)carboxamides as Dopamine D2 and D3 Receptor Ligands*", Journal of Medicinal Chemistry, 2003, Vol. 46, No. 18), D2 ("*Discovery of a New Class of Potential Multifunctional Atypical Antipsychotic Agents Targeting Dopamine D3 and Serotonin 5-HT1A and 5-HT2A Receptors: Design, Synthesis, and Effects on Behavior*", Journal of Medicinal Chemistry, 2009, Vol. 52, No. 1) y D3 ("*Substituted piperazines as central nervous system agents*", US5089497) desvirtúan el nivel inventivo de la invención descrita en las reivindicaciones 1, 9 y 10; situación con la cual nos encontramos en total desacuerdo y por tanto, presentamos los respectivos argumentos en defensa de la patentabilidad de la presente invención.

Como consideración inicial y con el fin de contextualizar la discusión que prosigue, nos permitimos aclarar que la presente invención hace referencia a compuestos derivados de cromona que guardan estrecha relación con la siguiente fórmula:



Fórmula general 1

Partiendo de esto, la presente invención debe ser entendida como una molécula orgánica conformada por tres unidades básicas, a saber:

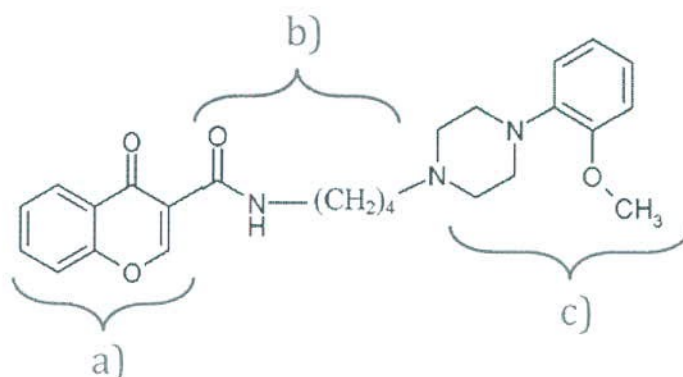
- a) Un heterociclo del tipo **cromona**;
- b) Una **porción hidrocarbonada** $-(CH_2)_4-$, la cual de acuerdo con dicha restricción está conformada por 4 metilenos; y
- c) Un grupo **arilpiperazina** o **heteroarilpiperazina**.

A raíz de dicha conformación y caracterización estructural, la presente invención constituye un potente ligando del receptor dopaminérgico D3 (DRD3), lo cual se encuentra ampliamente descrito a lo largo del capítulo descriptivo de la presente solicitud.

En este orden de ideas, es preciso resaltar que la presente invención se constituye como una serie de compuestos derivados de cromona capaces de modular selectivamente la función asociada a los receptores DRD3 dopaminérgicos, definiendo de esta forma una nueva alternativa terapéutica en el tratamiento de una serie de desórdenes neurológicos y psiquiátricos.

Es por tanto que, teniendo claro el objeto y alcance de la materia reivindicada en términos de caracterización estructural y actividad farmacológica, nos permitimos afirmar que la misma no se encuentra de ninguna manera sugerida o anticipada por las enseñanzas de los documentos D1, D2 y D3 citados por su Despacho, razón por la cual procedemos a comparar detalladamente sus divulgaciones frente a la presente invención.

Primeramente, encontramos que el documento D1 -catalogado como la anterioridad más cercada a la invención debido a la alta similitud estructural y funcional de sus divulgaciones frente a los compuestos reivindicados- revela un compuesto derivado de cromona que actúa como ligando selectivo de los receptores DRD3 de dopamina que se caracteriza mediante la siguiente fórmula:



Ejemplo 22: Adaptado del documento D1, página 3885, Tabla 2

De acuerdo con esto, los compuestos divulgados en el documento D1 se componen básicamente por las siguientes unidades:

- a) Un heterociclo del tipo cromona;
- b) Una *cadena de butil carboxamida de la forma $-CONH-(CH_2)_4-$* ; y
- c) Un grupo arilpiperazina.

Teniendo en cuenta esta caracterización, y comparándola con la realizada en torno de la presente invención, es claro que la diferencia existente entre esta y las divulgaciones del documento D1 es la presencia de un grupo butil carboxamida como enlazante entre los anillos de cromona y piperazina, tal y como reconoce el señor Examinador.

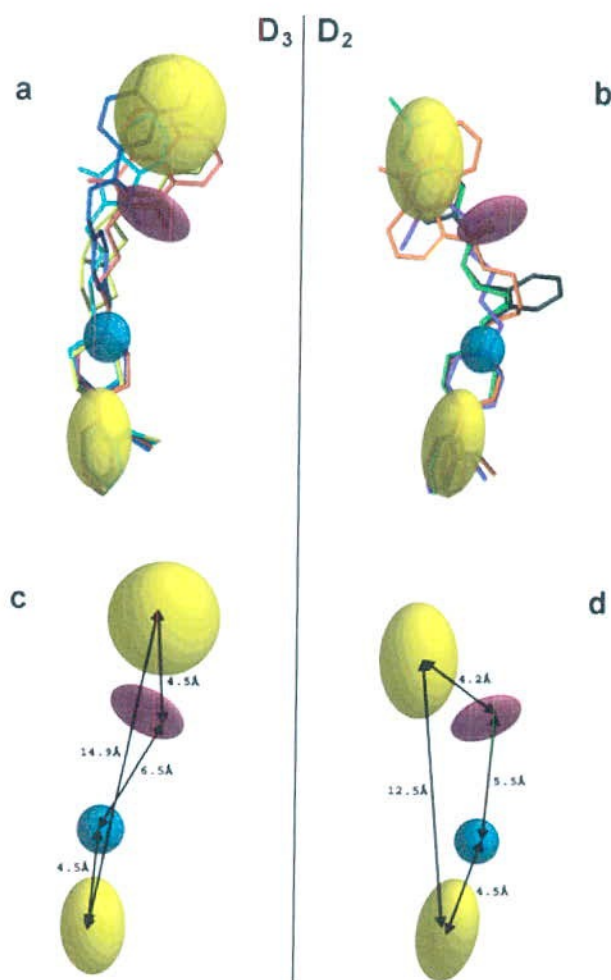
Al ahondar en las enseñanzas de dicho documento D1, es posible notar que dicha cadena de butil carboxamida –la cual hace las veces de grupo enlazante o *linker* entre las porciones arilpiperazina y cromona– es incorporada en todos y cada uno de los compuestos allí divulgados, por lo cual se hace evidente el carácter esencial de dicha porción con respecto a la totalidad de la molécula.

A partir de tales enseñanzas, consideramos que una persona normalmente versada en la materia, enfrentada a la necesidad de preservar o incluso mejorar la actividad de las moléculas divulgadas en el documento D1, se vería motivada a **mantener** dicha cadena de butil carboxamida toda vez que la misma constituye un elemento esencial de la anterioridad descrita en dicho documento, alejándose sin lugar a dudas de la invención reivindicada.

Así pues, en vista de que la cadena de butil carboxamida constituye una característica invariable y común a la totalidad de los compuestos divulgados en el documento D1, consideramos que dicha anterioridad no incita en ningún momento al versado en la materia ni a remover el grupo carboxamida de dicha porción, ni a llevar a cabo cualquier tipo de modificación estructural a dichas moléculas para alcanzar la presente invención.

Más aún, encontramos que el documento D1 aborda ampliamente los aspectos relacionados con el diseño del farmacóforo y su afinidad con el receptor diana DRD3, identificando porciones de la molécula que deben ser necesariamente incorporadas a fin de alcanzar una interacción óptima entre el ligando y tal receptor, entre ellas la cadena de butil carboxamida en mención.

Como muestra de este hecho, nos permitimos reproducir a continuación el modelo farmacofórico que ilustra dicho documento D1, en donde es posible identificar cada una de las interacciones esenciales del receptor con los ligandos allí descritos:



Adaptado del documento D1, Figura 1

La anterior figura expone una representación gráfica de las interacciones que surgen entre los receptores D3 (izquierda) y D2 (derecha) y el farmacóforo de las moléculas divulgadas en el documento D1. Los colores asignados a cada uno de los puntos farmacofóricos corresponden específicamente a:

- Porciones lipofílicas o aromáticas en color amarillo;
- Grupo aceptor de puente de hidrógeno en color rojo; y
- Átomo de nitrógeno alifático y de carácter básico en color azul.

Ahora bien, comparando dicha clasificación con la estructura de las moléculas divulgadas en el documento D1, es posible asociar los puntos farmacofóricos amarillos a cada uno de los extremos en donde se localizan los grupos cromona (porción a) y arilpiperazilina (porción c), siendo este último responsable también de la interacción presentada en color azul.

En este orden de ideas, es posible notar que la cadena enlazante de butil carboxamida, gracias precisamente a dicho grupo carboxamida, cumple con el rol de proporcionar un grupo funcional capaz de aceptar un puente de hidrógeno, siendo ésta una de las tres interacciones indispensables para lograr la selectividad deseada.

A la luz de lo anterior, consideramos que el versado en la materia incluiría a como dé lugar dicho grupo carboxamida como parte de la porción enlazante de la presente invención y de la mano de las demás porciones ya mencionadas, debido a la importancia que dicha configuración estructural representa.

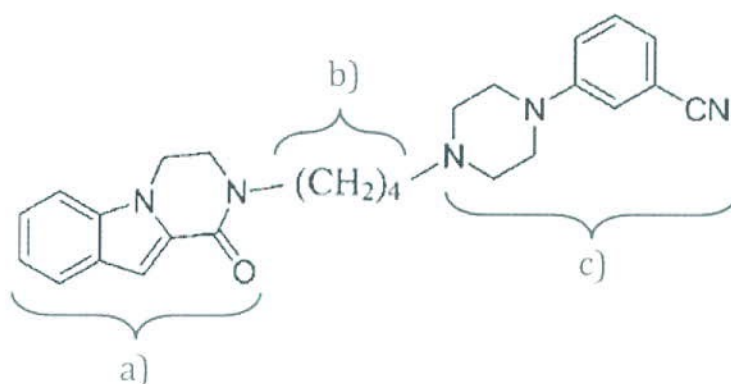
Frente a esto, es preciso mencionar que la presente invención se aleja de las enseñanzas del documento por cuanto se encuentra desprovista de dicho grupo carboxamida o de cualquier otro grupo capaz de aceptar un puente de hidrógeno, en base a lo cual afirmamos que, partiendo de las enseñanzas del documento D1, el versado en la materia no contaría con ninguna expectativa de éxito respecto a la actividad de las moléculas reivindicadas, las cuales carecen abiertamente de dicho grupo carboxamida.

Teniendo en cuenta entonces que las moléculas reivindicadas **no se ajustan a tal modelo farmacofórico** y por tanto van en contravía de lo divulgado en dicho documento D1, asumimos demostrado el total cumplimiento del requisito de nivel inventivo por parte de la presente invención dadas las evidentes diferencias ya comentadas.

En concordancia, afirmamos que la presente invención no podría haber sido derivada de manera obvia, o en todo caso sin involucrar el uso de la actividad inventiva, a partir de las enseñanzas y divulgaciones del documento D1 en mención, el cual falla completamente en motivar o sugerir cada una de las características esenciales que definen la presente invención.

Pese a que en nuestra opinión la evidencia y argumentos aquí expuestos respaldan y ratifican completamente la patentabilidad de la presente invención, nos permitimos ahora demostrar que los documentos D2 y D3 tampoco anticipan ni sugieren la invención aquí reivindicada, ni solventan las claras falencias que presenta el ya comentado documento D1.

Así pues, en lo que respecta al documento D2, encontramos que este describe una serie de compuestos orgánicos con propiedades antagonistas del receptor DRD3 de dopamina, los cuales guardan estrecha relación con la siguiente estructura:



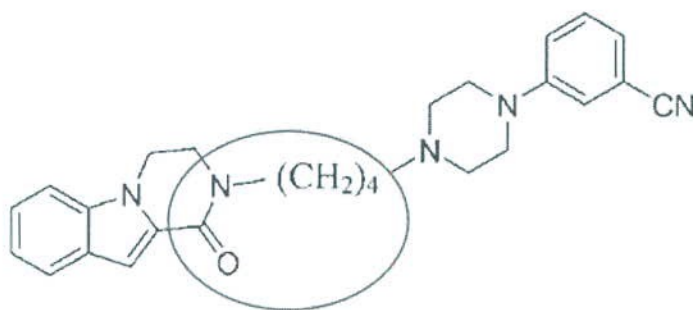
Ejemplo 5f: Adaptado del documento D2, página 153, Tabla 1

Partiendo de dicha caracterización estructural, los compuestos divulgados en el documento D2 constan de las siguientes unidades:

- a) Un heterociclo del tipo **oxo-pirazino[1,2- α]indol**;
- b) Una porción hidrocarbonada $-(CH_2)_4-$; y
- c) Un grupo arilpiperazina.

Tal y como es posible apreciarlo, la diferencia existente entre la presente invención y las divulgaciones del documento D2 radica en la porción a) de la molécula, la cual para el caso de la anterioridad corresponde a un heterociclo del tipo oxo-pirazino[1,2- α]indol que no se relaciona en absoluto con el grupo cromona que incorpora la presente invención.

De hecho, es preciso mencionar que más allá de dicha diferencia –la cual es debidamente reconocida por su Despacho–, el grupo enlazante que presenta la anterioridad descrita en el documento D1 es en esencia equivalente al divulgado en el documento D1 por cuanto incorpora un grupo carboxamida, como demostramos a continuación:



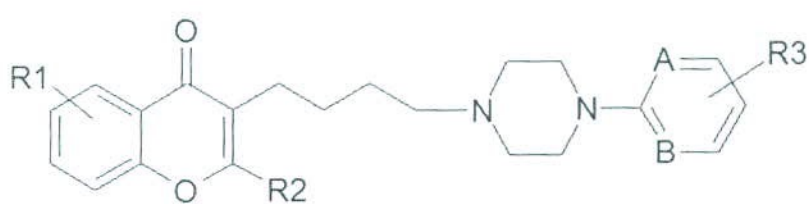
Ejemplo 5f: Adaptado del documento D2, página 153, Tabla 1

Según se puede apreciar en la anterior figura, las moléculas divulgadas en el documento D2 se encuentran provistas de un grupo funcional carboxamida que si bien en este caso hace parte de un heterociclo alifático, cumple con la función de actuar como aceptor de puente de hidrógeno al momento de interactuar con el receptor D2 dopaminérgico.

A partir de esto, es evidente que aunque el grupo enlazante de esta anterioridad corresponde literalmente a una cadena hidrocarbonada $-(CH_2)_4-$, la molécula se encuentra de igual manera provista de un grupo funcional capaz de actuar como aceptor de puente de hidrógeno, característica que no se observa de ninguna manera en la estructura de la presente invención.

Ahora bien, teniendo en cuenta que estas enseñanzas no hacen más que ratificar lo divulgado en el documento D1 respecto a los tres puntos farmacofóricos ilustrados previamente, nos permitimos afirmar que el documento D2 falla igualmente en sugerir o motivar la presente invención, la cual **carece** específicamente de dicho grupo carboxamida o cualquier otro capaz de cumplir con tal función.

Con el único objeto de sustentar lo dicho, nos permitimos reproducir una vez más la estructura general de los compuestos reivindicados:



Fórmula general 1

Nuevamente, la anterior estructura revela que en de acuerdo con la caracterización de la presente invención no se observa en ningún momento la presencia de un grupo carboxamida o de cualquier otro capaz de aceptar un puente de hidrógeno, con lo que se **opone** a las enseñanzas del estado de la técnica demostrando, sin lugar a dudas, la existencia de nivel inventivo.

Por lo tanto, concluimos que el documento D2 es consecuente con lo divulgado en el documento D1 y por tanto alejarían de manera clara al versado en la materia de la presente invención. Igualmente, dichos documentos fallan en proporcionar enseñanzas concretas que motiven al versado en la materia a sintetizar una molécula como la reivindicada, la cual se opone de manera evidente a los conocimientos del estado de la técnica definido por los documentos D1 y D2.

Por último, en cuanto al documento D3 nos permitimos mencionar que el mismo divulga derivados de piperazina con utilidad como moduladores del sistema nervioso central, o más específicamente, como agentes dopaminérgicos, los cuales se encuentran conformados por las siguientes unidades:

- a) Un heterociclo del tipo *piridina, pirimidina o quinolina*;
- b) Una porción hidrocarbonada $-(CH_2)_4-$; y
- c) Un grupo arilpiperazina o heteroarilpiperazina.

Una vez más, es notorio que la porción a) de la anterioridad descrita en dicho documento D3 no corresponde a un heterociclo del tipo cromona, hecho que establece una clara diferencia entre la presente invención y el estado de la técnica.

Sin embargo, más allá de dicha diferencia, encontramos que el documento D3 es completamente silencioso respecto al diseño y síntesis de ligandos selectivos para el receptor DRD3 dopaminérgico, atributo que constituye una de las características técnicas esenciales de la presente invención y sobre la cual recae la utilidad e importancia de la presente invención como aporte al campo técnico en estudio.

Debido a esto, nos permitimos concluir que la anterioridad descrita en el documento D3 no presenta ningún tipo de relación estructural ni farmacológica con la presente invención toda vez que esta no corresponde a un derivado de cromona, y no aborda ni estudia la posible selectividad sobre los receptores DRD3 dopaminérgicos de tales moléculas.

En resumidas cuentas, asumimos demostrado que los documentos D1, D2 y D3 no habrían sido de ninguna utilidad para la persona normalmente versada en la materia interesada en resolver el problema técnico objetivo que enfrenta la presente invención, ya que los mismos exhortan a incluir el grupo carboxamida como punto farmacofórico esencial en la consecución del efecto farmacológico deseado.

Así las cosas, concluimos que los documentos citados por el señor Examinador no proporcionan enseñanzas concretas que motiven la materia aquí reivindicada y por tanto fallan completamente en soportar la objeción del mismo, la cual en nuestro concepto carece de todo fundamento y es fruto de un análisis subjetivo y parcializado de la presente invención.

Adicionalmente, nos permitimos afirmar que las características estructurales que exhibe la presente invención no podrían haber sido motivadas o sugeridas por el versado en la materia, y mucho menos previstas por el mismo ya que, como se ha demostrado a lo largo del presente memorial, la presente invención **se opone por completo** a las teorías y evidencias presentadas por los documentos D1 y D2 pertenecientes al estado de la técnica.

Más específicamente, es nuestra intención mencionar que a partir de dicha circunstancia, la presente invención evidencia la ***superación de un prejuicio técnico*** toda vez que demuestra una favorable selectividad sobre los receptores DRD3 aún verse desprovista del grupo carboxamida divulgado en los documentos D1 y D2, el cual según tales anterioridades, constituía un punto farmacofórico esencial para la consecución de dicha actividad.

En consecuencia, respetuosamente solicitamos que la superación de tal prejuicio técnico sea vista como un indicio adicional de nivel inventivo que evidencia el total cumplimiento del requisito de nivel inventivo por parte de la presente invención.

En todo caso, consideramos que más allá de las enseñanzas del arte previo citado por el señor Examinador, la persona normalmente versada en la materia es consciente de que cualquier cambio estructural, por pequeño que sea, tiene un impacto determinante sobre la actividad farmacológica de una molécula en desarrollo, lo cual bien podría resultar en la aparición de efectos adversos, toxicidad o incluso la pérdida total de dicha actividad.

Así pues, damos por demostrado el total cumplimiento de los requisitos de patentabilidad por parte de la presente invención, la cual consideramos meritoria del privilegio de patente aquí solicitado.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

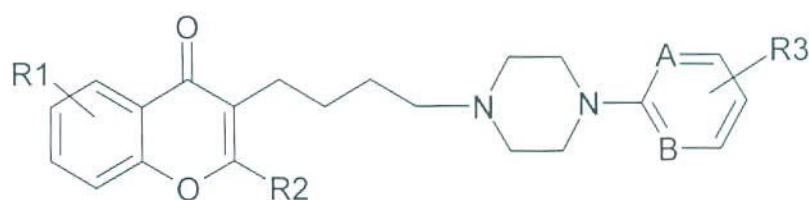
T.P. No. 57.492 del C.S.J.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general 1



Fórmula general 1

caracterizado porque:

R1 representa uno o más sustituyente(s) idénticos o diferentes en el anillo de benceno, cada uno representa, independientemente, un grupo alcoxi C_{1-4} o un grupo OH, o un grupo $-O(CH_2)_nO-$ en el cual $n = 1$ o 2 ,

- R2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} ,

- A y B representan, independientemente, un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono,

- R3 representa un átomo de hidrógeno o uno o más sustituyente(s) idénticos o diferentes seleccionados del grupo integrado por: un átomo halógeno, un grupo alcoxi C_{1-4} , un grupo NO_2 , un grupo $NHSO_2R_4$, un grupo NHR_5 , un grupo OH, un grupo haloalquilo C_{1-4} , un grupo CN,

- o R3 constituye un anillo fusionado con el anillo de benceno que lo porta, seleccionado del grupo integrado por un indol, un benzimidazol, un carboestirilo, una benzoxazolona y una benzimidazolona.

- R4 representa un grupo alquilo C_{1-4} o un grupo dialquilamino C_{1-4} o un grupo alcoxialquilo C_{1-4} o un grupo dialquilaminoalquil C_{1-4} ,

- R5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilcarbonilo C_{1-4} o un grupo alcoxycarbonilo C_{1-4} ,

y además sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado porque R2 representa un átomo de hidrógeno.

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado porque R3 representa un átomo de hidrógeno cuando A y/o B representa un átomo de nitrógeno.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado porque A y B representan simultáneamente un átomo de carbono.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado porque R3 representa uno o más sustituyente(s) idénticos o diferentes seleccionado del grupo integrado por: un átomo halógeno, un grupo alcoxi C₁₋₄, un grupo NHSO₂R₄, un grupo OH y un grupo CN.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado porque R3, en conjunto con el anillo de benceno que lo porta, representa un grupo indol o un grupo benzimidazol o un grupo carboestirilo.

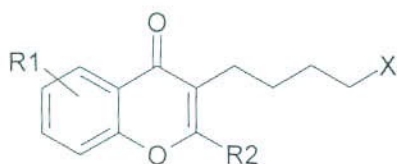
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque se selecciona del siguiente grupo de compuestos:

- 6,7-dimetoxi-3-{4-[4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il]-butil}-cromen-4-ona
- 3-{4-[4-(6,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo
- 3-{4-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-butil}-6,7-dimetoxicromen-4-ona
- 3-{4-[4-(3-hidroxifenil)-piperazin-1-il]-butil}-6,7-dimetoxicromen-4-ona
- 6,7-dimetoxi-3-[4-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-cromen-4-ona
- 6,7-dimetoxi-3-[4-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-cromen-4-ona
- 3-{4-[4-(2,3-difluorofenil)-piperazin-1-il]-butil}-6,7-dimetoxicromen-4-ona
- 3-{4-[4-(1H-benzimidazol-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-6,7-dimetoxicromen-4-ona
- 3-{4-[4-(1H-indol-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-6,7-dimetoxicromen-4-ona
- 5-{4-[4-(6,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-1H-quinolin-2-ona
- 6,7-dimetoxi-3-{4-[4-(3-nitrofenil)-piperazin-1-il]-butil}-cromen-4-ona
- 3-{4-[4-(3-aminofenil)-piperazin-1-il]-butil}-6,7-dimetoxicromen-4-ona
- N-(3-{4-[4-(6,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-metanosulfonamida

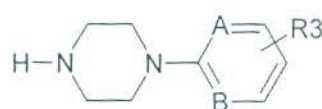
- N-(3-{4-[4-(6,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-acetamida
- metil (3-{4-[4-(6,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-carbamato
- 7-{4-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-butil}-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-8-ona
- 7-{4-[4-(2,3-difluorofenil)-piperazin-1-il]-butil}-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-8-ona
- 7-{4-[4-(3-nitrofenil)-piperazin-1-il]-butil}-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-8-ona
- 7-{4-[4-(3-aminofenil)-piperazin-1-il]-butil}-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-8-ona
- N-(3-{4-[4-(8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-acetamida
- N-(3-{4-[4-(8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-metanosulfonamida
- N-(3-{4-[4-(8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanosulfonamida
- ácido 2-dimetil amino etano sulfónico (3-{4-[4-(8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-amida
- ácido 2-metoxi etano sulfónico (3-{4-[4-(8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-amida
- 7-{4-[4-(1H-indol-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-8-ona
- 3-{4-[4-(3-trifluorometilfenil)-piperazin-1-il]-butil}-6,7-dimetoxicromen-4-ona
- 6-metoxi-3-{4-[4-(fenil-piperazin-1-il)-butil]-cromen-4-ona
- 6-metoxi-3-{4-[4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il]-butil}-cromen-4-ona
- 6-metoxi-3-{4-[4-(3-trifluorometilfenil)-piperazin-1-il]-butil}-cromen-4-ona
- 7-{4-[4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il]-butil}-6-metil-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-8-ona
- 6,7-metoxi-7,6-hidroxi-3-{4-[4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il]-butil}-cromen-4-ona
- 7-{4-[4-(6,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-3H-benzoxazol-2-ona
- 4-{4-[4-(6,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona

8. Un proceso para la preparación de compuestos de fórmula general 1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque se prepara una cromona opcionalmente sustituida de fórmula 4 (X = Cl, Br, I) , y dicha cromona

de fórmula 4 se hace reaccionar con una piperazina de fórmula 5 en la presencia de una base.



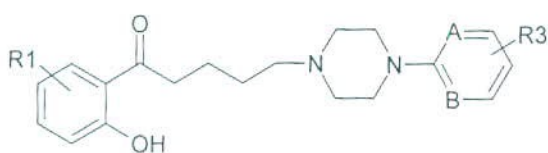
Formula 4



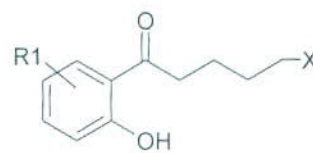
Formula 5

Los radicales R1, R2, R3, A y B tienen los significados establecidos en la reivindicación 1.

9. El proceso para la preparación de compuestos de fórmula general 1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque se prepara un derivado fenólico opcionalmente sustituido de fórmula 6 partiendo de un compuesto de fórmula 3 (X = Cl, Br), y que se hace reaccionar con DMF o el dimetilacetal de DMF o de DMA.



Formula 6



Formula 3

Los radicales R1, R2, A y B tienen los significados establecidos en la reivindicación 1, bajo condiciones de alquilación en la presencia de una base tal como K_2CO_3 , Cs_2CO_3 o NEt_3 , en un disolvente tal como acetonitrilo o metil etil cetona.

10. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 31934PC FAB	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/IB2010/053895	International filing date (day/month/year) 31/08/2010	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 01/09/2009
Applicant PIERRE FABRE MEDICAMENT		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
 b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2010/053895

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
INV. C07D311/22	C07D407/12	C07D413/12	C07D493/04	A61K31/496
A61K31/506	A61P15/10	A61P25/16	A61P25/18	A61P25/22
A61P25/24	A61P25/28	A61P25/32	A61P25/34	A61P25/36

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HACKLING ANNEKE ET AL: "N-(.omega.-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)alkyl)carboxamides as Dopamine D2 and D3 Receptor Ligands" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 46, no. 18, 1 January 2003 (2003-01-01), pages 3883-3899, XP002420971 ISSN: 0022-2623 page 3885; table 2; compound 22 -----	1-14
A	WO 2008/009741 A1 (PF MEDICAMENT [FR]; SOKOLOFF PIERRE [FR]; IMBERT THIERRY [FR]; VERGNES) 24 January 2008 (2008-01-24) cited in the application * abstract claims 1, 2, 6-15 ----- -/-	1-14

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
E earlier document but published on or after the international filing date	*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	*&* document member of the same patent family
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 25 October 2010	Date of mailing of the international search report 04/11/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Beligny, Samuel

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2010/053895

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 683 790 A1 (INST NAT SANTE RECH MED [FR]) 26 July 2006 (2006-07-26) * abstract claims 1, 9, 11-18 page 21; figure 2	1-14
A	US 2005/197343 A1 (GMEINER PETER [DE] ET AL) 8 September 2005 (2005-09-08) * abstract page 1, paragraph [0001] claims 1, 10, 16-22	1-14
A	BUTINI S ET AL: "Discovery of a new class of potential multifunctional atypical antipsychotic agents targeting dopamine d3 and serotonin 5-HT 1A and 5-HT2A receptors: Design, synthesis, and effects on behavior" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 20090108 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY USA, vol. 52, no. 1, 8 January 2009 (2009-01-08), pages 151-169, XP002560920 ISSN: 0022-2623 cited in the application the whole document	1-14
A	MICHELI F ET AL: "Selective dopamine D3 receptor antagonists. A decade of progress: 1997-2007" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS 200808 GB, vol. 18, no. 8, August 2008 (2008-08), pages 821-840, XP002560921 ISSN: 1354-3776 the whole document	1-14
A	US 5 089 497 A (JAEN JUAN C [US] ET AL) 18 February 1992 (1992-02-18) * abstract claims 1, 5-7 column 9; examples 10, 12, 13	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2010/053895

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008009741 A1	24-01-2008	AU 2007275141 A1	24-01-2008
		CA 2659524 A1	24-01-2008
		CL 21332007 A1	08-02-2008
		CN 101490030 A	22-07-2009
		EP 2057138 A1	13-05-2009
		FR 2903986 A1	25-01-2008
		JP 2009544657 T	17-12-2009
		KR 20090029848 A	23-03-2009
		RU 2009105697 A	27-08-2010
		US 2010029682 A1	04-02-2010
		ZA 200900777 A	27-01-2010
EP 1683790 A1	26-07-2006	AT 417039 T	15-12-2008
		ES 2318719 T3	01-05-2009
		WO 2006077487 A1	27-07-2006
		US 2009124630 A1	14-05-2009
US 2005197343 A1	08-09-2005	AT 354367 T	15-03-2007
		AU 2003246356 A1	23-01-2004
		CA 2489396 A1	15-01-2004
		CN 1665503 A	07-09-2005
		DK 1519726 T3	04-06-2007
		WO 2004004729 A1	15-01-2004
		EP 1519726 A1	06-04-2005
		ES 2280799 T3	16-09-2007
		HK 1074579 A1	22-06-2007
		JP 2005538974 T	22-12-2005
		KR 20050075281 A	20-07-2005
		MX PA05000033 A	08-04-2005
		RU 2320656 C2	27-03-2008
US 5089497 A	18-02-1992	NONE	