



No. 12-013015- -00000-0000

Fecha: 2012-01-27 17:25:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. **EXPEDIENTE No.** _____

DERIVADOS DE CROMONA, PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN Y

54. **TITULO** ~~APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LOS MISMOS~~ _____

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** _____

PIERRE FABRE MEDICAMENT

71. **SOLICITANTE** _____

BOULOGNE-BILLANCOURT, FRANCIA

DOMICILIO _____

74. **APODERADO** JUAN PABLO CADENA SARMIENTO _____

22. **BOGOTÁ, D.C.** _____



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-013015-00000-0000

Fecha: 2012-01-27 17:25:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **PIERRE FABRE MEDICAMENT**Dirección: 45, place Abel Gance, F-92100
Boulogne-Billancourt, Francia.

Nacionalidad o Domicilio: Francia.
Lugar de Constitución: Francia.

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**

Dirección: Calle 70 A #4-41, Bogotá, Colombia.

Teléfono: 744-2200

Fax: 742-2200

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual

Número

80.410.337 TP 57492

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de radicación (del poder).

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **SOKOLOFF, Pierre; IMBERT, Thierry; LERICHE, Ludovic; PATOISEAU, Jean-François; RIEU, Jean-Pierre.**

Dirección: En Jeannot, F-81540 Belleserre, Francia; 16, Route de Saix, F-81290, Viviers Les Montagnes, Francia; 1, rue Gabriel Guy, F-81100 Castres, Francia; 7, rue Jules Ferry, F-81100 Castres, Francia; La Vixière Haute, Avenue du Sidobre, F-81100 Castres, Francia, respectivamente;

Nacionalidad o Domicilio: Francia, respectivamente.

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2010/053895Fecha 31.08.2010Publicación Internacional No. WO 2011/027289 A1Fecha 10.03.2011

6 Título (54): DERIVADOS DE CROMONA, PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN Y APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LOS MISMOS

7 Clasificación Internacional (51): _____

8 Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒NO ☐

FR

01.09.2009

0955944

US

29.01.2010

61/336,992

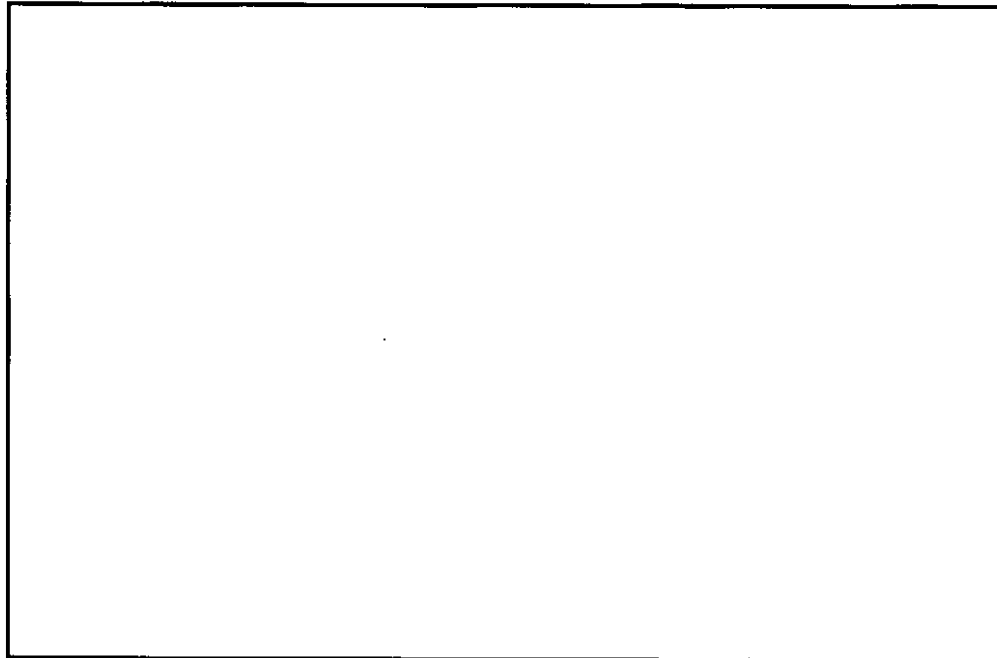
9 Comprobante de pago No. 12-1530, 12-1637, 12-1638Fecha 26.01.2012

10

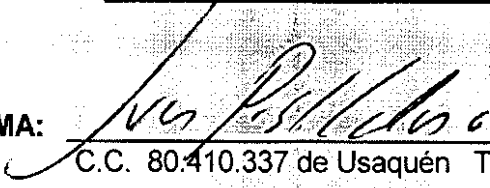
ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$ 590.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de la persona jurídica peticionaria, en cuanto no esté inscrita en alguna Cámara de Comercio Colombiana.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia autenticada.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al español (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción de examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional bajo el Art. 19.
- ☒ Otros: Comprobante(s) de pago de la tasa por concepto de reivindicaciones adicionales \$ 120.000 (4*\$30.000).

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTOFIRMA: 

C.C. 80.410.337 de Usaquén TP 57492 del C.S.J.

As. 119.604

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 001530
		Bogotá D.C., Enero 05 de 2012 - 16:51:57

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A. NI 860.047.372

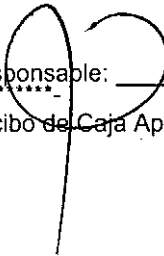
*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	446278442	05/01/2011	67.632.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	7 TRAMITES DE SOL. DE DISENOS INDUSTRIALES	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00
			=====	

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

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-013015- -00000-0000

Fecha: 2012-01-27 17:25:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

AS. 119.604

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 001637
		Bogotá D.C., Enero 05 de 2012 - 16:51:57

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A. NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	446278442	05/01/2011	67.632.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	60.000.00	60.000.00
				\$60.000.00

SON: **SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-013015- -00000-0000

Fecha: 2012-01-27 17:25:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 5 de 2012 - 16:52:20

As. 119.604

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 001638
		Bogotá D.C., Enero 05 de 2012 - 16:51:57

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.

NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	446278442	05/01/2011	67.632.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	60.000.00	60.000.00
				<u>\$60.000.00</u>
			=====	

SON: **SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-013015-00000-0000

Fecha: 2012-01-27 17:25:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 5 de 2012 - 16:52:20

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 March 2011 (10.03.2011)

(10) International Publication Number
WO 2011/027289 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 311/22 (2006.01)	A61P 25/18 (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01)	A61P 25/22 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)	A61P 25/24 (2006.01)
C07D 493/04 (2006.01)	A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)	A61P 25/32 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)	A61P 25/34 (2006.01)
A61P 15/10 (2006.01)	A61P 25/36 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)	

(21) International Application Number:

PCT/IB2010/053895

(22) International Filing Date:

31 August 2010 (31.08.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

0955944	1 September 2009 (01.09.2009)	FR
61/336,992	29 January 2010 (29.01.2010)	US

(71) Applicant (for all designated States except US):
PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, Place
Abel Gance, F-92100 Boulogne (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **SOKOLOFF**,
Pierre [FR/FR]; En Jeannot, F-81540 Belleserre (FR).
IMBERT, Thierry [FR/FR]; 16, Route de Saix, F-81290
Viviers Les Montagnes (FR). **LERICHE**, Ludovic
[FR/FR]; 1, rue Gabriel Guy, F-81100 Castres (FR). **PA-**
TOISEAU, Jean-François [FR/FR]; 7, rue Jules Ferry,
F-81100 Castres (FR). **RIEU**, Jean-Pierre [FR/FR]; La
Vixière Haute, Avenue du Sidobre, F-81100 Castres (FR).

(74) Agents: **POCHART** François et al.; Cabinet Hirsch-
Pochart & Associés, 58 avenue Marceau, F-75008 Paris
(FR).

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

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

Declarations under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

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

(54) Title: CHROMONE DERIVATIVES, A PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND THEIR THERAPEUTIC APPLICATIONS

(57) Abstract: The present invention relates to chromone derivatives, their preparation, their pharmaceutical compositions and their application as D3 dopaminergic ligands as a medicament for disorders of the central nervous system.

WO 2011/027289 A1

DERIVADOS DE CROMONA, PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN Y APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LOS MISMOS

La invención se refiere a derivados de cromona, a procesos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a sus aplicaciones terapéuticas como agonistas, agonistas parciales o antagonistas del receptor de dopamina D3 (DRD3) para el tratamiento de varias condiciones neurológicas y psiquiátricas.

Esquizofrenia es un término utilizado para describir un grupo de patologías de origen desconocido que afecta aproximadamente al 1% de la población general. Esta patología se caracteriza por diversos síntomas, clasificados como síntomas positivos (alucinaciones, delirios, pensamiento desorganizado) y síntomas negativos (aislamiento social y apatía afectiva), que comienzan en la adolescencia o al inicio de la adultez, y pueden persistir en forma crónica con episodios de exacerbación durante muchos años.

Los pacientes afectados por esquizofrenia pueden ser tratados con medicamentos denominados neurolepticos, también conocidos por el nombre de antipsicóticos. El efecto terapéutico de los antipsicóticos es en general reconocido como resultante del bloqueo de los receptores del neuromediador dopamina en el cerebro. Existen cinco sub-tipos conocidos de receptores de dopamina, denominados D1, D2, D3, D4 y D5 (Sokoloff, P. *et al.*, Novel receptor of dopamine subtypes as targets for antipsychotic drugs. *Annals New-York Academy of Sciences* **1995**, 757, 278) y los antipsicóticos convencionales son antagonistas de los receptores D2 y D3. Sin embargo, los antipsicóticos frecuentemente son responsables de efectos colaterales extrapiramidales no deseados (EPS) y movimientos anormales denominados disquinesias tardías, que se atribuyen al bloqueo de los receptores D2 en la región estriatal del cerebro. El bloqueo del receptor D3 (DRD3) ha sido sugerido como responsable de los efectos terapéuticos de los antipsicóticos (Schwartz J.C. *et al.*, *Eur. Neuropsychopharmacol.* **2003**, 13(suppl. 4): S 166). En consecuencia, los agentes farmacológicos que selectivamente modulan la función de DRD3 se consideran antipsicóticos efectivos libres de efectos colaterales neurológicos (Solicitud de patente internacional WO 91/15513).

La modulación selectiva de receptores DRD3 puede lograrse con moléculas que se unen selectivamente a DRD3 y que actúan como agonistas, como antagonistas o como agonistas parciales. La actividad antipsicótica que resulta de

la modulación de la función de DRD3 puede ser predicha en animales empleando modelos de ratones esquizofrénicos (Leriche L. *et al.*, *Neuropharmacology* **2003**, 45, 174). Por otro lado se ha demostrado que el bloqueo selectivo de DRD3, mas no el bloqueo concomitante de DRD2 y DRD3, aumenta los niveles extracelulares de dopamina y acetilcolina, otro neuromediador, en la corteza prefrontal (Lacroix L.P. *et al.*, *Neuropsychopharmacol.* **2003**, 28, 839). La dopamina y acetilcolina en esa región del cerebro son esenciales para la función cognitiva. En consecuencia se piensa que los antagonistas selectivos de DRD3 pueden mejorar la cognición, que se altera en la esquizofrenia y además en patologías neurodegenerativas como el mal de Alzheimer.

Los antipsicóticos en general, y el aripiprazol, quetiapina y olanzapina en particular, se utilizan en el tratamiento de la fase maníaca aguda del desorden bipolar. Los antagonistas o agonistas parciales de DRD3 por ello son considerados medicamentos para el tratamiento del desorden bipolar.

Los ratones genéticamente modificados que portan una mutación que desactiva DRD3 (DRD3 "knockout") son menos ansiosos en ensayos de conducta predictivos de una actividad ansiogénica o ansiolítica (Steiner H. *et al.*, 1: *Physiol Behav.* **1997**, 63,137-41). En consecuencia, una desactivación farmacológica de DRD3, como la que se obtiene usando un antagonista de DRD3 descrito en la presente invención, también constituye un tratamiento para la ansiedad.

La depresión es una patología común del humor que se caracteriza por sentimientos de intensa tristeza, pensamientos pesimistas y auto-desprecio, a menudo acompañados por pérdida de energía, entusiasmo y libido. La incapacidad de sentir placer a partir de experiencias normalmente placenteras, también conocidas como anhedonia, también se considera un síntoma común de la depresión. Un papel significativo en el placer y la motivación ha sido atribuido a las neuronas dopaminérgicas en una región del cerebro denominada núcleo accumbens (Koob G.F. *et al.*, *Sem. Neurosci.* **1992**, 4, 139 ; Salamone J.D. *et al.*, *Behav. Brain Res.* **1994**, 61, 117). Se ha sugerido que estas neuronas en consecuencia están implicadas en la neurobiología de la depresión, en especial anhedonia, y en los efectos terapéuticos de algunos medicamentos antidepresivos (Kapur S. and Mann J. *Biol. Psychiatry* **1992**, 32, 1-17 ; Willner P., *Int. Clin. Psychopharmacol.* **1997**, 12, S7-S14). Se ha demostrado que varios tratamientos antidepresivos incrementan selectivamente la expresión de DRD3 en el núcleo accumbens (Lammers C.H. *et al.*, *Mol. Psychiatry* **2000**, 5, 378), sugiriéndose que el aumento de la función de DRD3 podría ser una nueva forma de tratamiento

antidepresivo. Un aumento en la función del receptor de D3 DRD3 puede lograrse usando agonistas o agonistas parciales de DRD3, que podrían en consecuencia constituir un tratamiento efectivo para la depresión.

La dependencia de drogas o sustancias adictivas, también conocida como adicción a las drogas, es una patología crónica y recurrente en el cual una conducta que implica asumir riesgos y la búsqueda de sustancias adictivas, y el comportamiento compulsivo de ingesta, persisten a pesar de las consecuencias negativas percibidas por el paciente (Deroche-Gamonet V. *et al.*, *Science* **2004**, 305, 1014 ; Vanderschuren L.J. *et al.*, *Science* **2004**, 305, 1017). El fenómeno de abstinencia que se produce durante la falta de consumo de sustancias adictivas puede ser disparado o exacerbado por los estímulos ambientales que han adquirido una fuerza motivadora como resultado de haber sido repetidamente asociados con los efectos de una droga, tanto en el hombre (Childress A.R. *et al.*, *Am. J. Psychiatry* **1999**, 156, 11 ; Robinson T.E. *et al.*, *Brain Research Reviews* **1993**, 18, 247) como en animales (Goldberg S.R. *et al.*, *NIDA Res. Monogr.* **1981**, 37, 241 ; Arroyo M. *Psychopharmacology* **1999**, 140, 331). En animales, los agonistas de DRD3 o antagonistas parciales altamente selectivos reducen específicamente las respuestas a los estímulos asociados con la cocaína (Pilla M. *Nature*, **1999**, 400, 371; Le Foll, B. *Eur. J. Neurosci.* **2002**, 15, 2016 ; Vorel S.R. *J. Neurosci.* **2002**, 22, 9595), con un opiáceo (Frances H. *et al.*, *Neuroreport* **2004**, 15, 2245) o con nicotina (Le Foll B. *et al.*, *Mol. Psychiatry* **2003**, 8, 225), y no tienen influencia sobre los efectos primarios de las drogas. La densidad de DRD3 es anormalmente alta en el cerebro de adictos a la cocaína (Staley J.K. *et al.*, *J. Neurosci.* **1996**, 16, 6106). Se considera en consecuencia que los agonistas parciales o antagonistas de DRD3 son medicamentos efectivos para facilitar la abstinencia y reducir el riesgo de recaída.

El mal de Parkinson es una patología caracterizada por temblor en reposo, rigidez de miembros y aquinesia (dificultad en la iniciación de los movimientos). La enfermedad es causada por una degeneración de las neuronas dopaminérgicas. El tratamiento del mal de Parkinson se basa en la sustitución de dopamina mediante la administración de L-dihidroxifenilamina (L-DOPA) o agonistas de dopamina directos. El uso a largo plazo de L-DOPA, sin embargo, está asociado a un número muy significativo de casos que presentaron movimientos anormales denominados disquinesias. Se ha demostrado en un modelo de primate no humano de mal de Parkinson que la modulación de DRD3 con un agonista parcial altamente selectivo atenúa las disquinesias (Bezard E. *et al.*, *Nat. Med.* **2003**, 6,

762). Los compuestos descritos en el presente documento en consecuencia se consideran tratamientos adicionales para el mal de Parkinson. Por otra parte, se ha demostrado que un agonista de DRD3 incrementa la neurogénesis en la rata, de modo que los agonistas de DRD3 podrían también ser medicamentos que retrasen el avance de la enfermedad.

La mutación en el gen DRD3 se asocia y co-segrega con el temblor esencial, una enfermedad neurológica común y hereditaria caracterizada por temblor de acción de todo o parte del cuerpo en ausencia de cualquier otra patología neurológica (Jeanneteau *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 10753). La mutación aumenta la función de DRD3. La normalización de la función de DRD3 usando agonistas parciales o antagonistas de DRD3 podría en consecuencia ser un tratamiento efectivo para el temblor esencial.

La dopamina controla la función eréctil y los agentes dopaminérgicos han sido propuestos como un tratamiento para la disfunción eréctil (Guiliano F., Ramplin O. *Physiol Behav.* **2004**, *83*, 189-201). Más específicamente, los efectos pro-eréctiles de los agonistas dopaminérgicos son mediados por el receptor D3 en roedores (Collins G.T. *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2009**, *329*, 210-217) y un antagonista del receptor D3 selectivo retarda la eyaculación durante el coito en la rata (Clément P. *et al.*, *J. Sex. Med.*, **2009**, *6*, 980-988). Los agonistas, agonistas parciales y antagonistas de DRD3 como los descritos en la presente invención pueden así constituir un tratamiento para varias disfunciones de la función eréctil.

La literatura menciona cromonas de fenilpiperazina para combatir la malaria en *Biochemical and Biophysical Research Communications* **2007**, *358*(3), 686. *Indian J. Chem., section B*, **2002**, *41B*(4), 817, describe compuestos de fenilpiperazinometilcromona. Las bases de Mannich que usan metoxicromonas son reveladas por *Farmaco Edizione Scientifica* **1977**, *32*(9), 635. Una memoria de patente, US 3410851, describe flavonas con propiedades anticonvulsivas, analgésicas o broncodilatadoras. Los compuestos de la presente invención se distinguen por el hecho de poseer una cadena de carbono de 4 metilenos entre la porción cromona y fenilpiperazina, la cual les confiere la propiedad de ser ligandos del receptor D3 dopaminérgicos.

Las solicitudes de patente WO2003028728, WO2004004729 y WO2006077487 la memoria de EP1841752 describen heteroaril fenilpiperazina butil carboxamidas como ligandos de DRD3. La solicitud de patente WO2008009741 menciona cromeno y tiocromeno carboxamidas que demuestran afinidad por el receptor dopaminérgico D3 como antipsicóticos. La solicitud de

patente WO2006072608 menciona arilpiperazinas con propiedades de modulación de los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos para uso en desordenes neuropsiquiátricos como la esquizofrenia. La publicación *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 151 también menciona los mismos derivados. Todos los productos descritos en las memorias antes citadas tienen una cadena carboxamida en su estructura, Los productos de la presente invención se diferencian de los compuestos descritos por el hecho de no poseer una cadena carboxamida pero, sorprendentemente, son potentes ligandos de receptores dopaminérgicos D3.

De acuerdo a la presente, la expresión "receptor de dopamina D3", "receptor D3" o "DRD3" denota un sub-tipo de receptor de dopamina fundamentalmente expresado en el sistema límbico (Sokoloff P *et al.*, *Nature*, **1990**, 347, 146-151). DRD3 está descrito en la solicitud de patente internacional WO 91/15513.

De acuerdo a la presente, la expresión "agonista parcial del receptor D3" denota un compuesto que forma un complejo con DRD3 y actúa como un agonista-antagonista combinado, es decir induce una respuesta fisiológica de una intensidad menor que aquella del mediador natural, dopamina.. *In vitro*, en una célula que expresa DRD3, un agonista parcial de DRD3 produce una respuesta activa cuya intensidad máxima es inferior a la producida por dopamina o por un agonista completo, por ejemplo quinpirol (trans(-)-4aR-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-5-propil-1H(o 2H)pirazolo[3,4g]quinolina). Un agonista parcial de DRD3 además puede impedir parcialmente la respuesta producida por dopamina o sus agonistas completos. *En vivo*, un agonista parcial de DRD3 produce respuestas dopaminérgicas, en especial cuando los niveles de dopamina son reducidos, como en el caso de ratas con lesiones causadas por 6-hidroxidopamina o en monos intoxicados con 1 metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP). Además, *en vivo* un agonista parcial de DRD3 puede actuar como un antagonista, en especial cuando el DRD3 está sujeto a una estimulación sostenida por dopamina.

Un "antagonista de DRD3" denota una molécula que forma un complejo con DRD3 y que es capaz de prevenir una respuesta disparada por dopamina o un agonista de la misma en una célula que expresa DRD3.

De acuerdo a la presente, la expresión "sales" denota sales de ácidos inorgánicos y sales de adición de bases de los compuestos de la presente invención. Preferentemente, las sales son farmacéuticamente aceptables, es decir, no son tóxicas para el paciente al cual son administradas.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" hace referencia a entidades moleculares y composiciones que no producen efectos alérgicos adversos u otras reacciones indeseables cuando son administradas a un animal o humano.

Cuando se la emplea en la presente, la expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye a todo diluyente, adyuvante o excipiente, como un conservante, desintegrador de relleno, agente humectante, emulsionante, dispersante, agente antibacteriano, o anti-fungal, o también a agentes que permitirían la absorción intestinal y digestiva y retardar la reabsorción. EL uso de tales medios o vectores es muy conocido en el arte. Salvo cuando el agente sea químicamente incompatible con un derivado de cromona, su uso en composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de acuerdo a la invención es aconsejable.

En el contexto de la invención, la expresión "tratamiento" hace referencia a un medio para impedir o inhibir la aparición o avance de la condición a la cual la expresión se aplica, o de uno o más síntomas de la condición.

La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" hace referencia a una cantidad de un derivado de cromona que es efectivo en la obtención del efecto terapéutico deseado de acuerdo a la invención.

De acuerdo a la invención, la expresión "paciente" hace referencia a un ser humano o mamífero no humano afectado o muy susceptible a ser afectado por una patología. Preferentemente, el paciente es un ser humano.

En el contexto de la presente invención, un grupo C1-4 alquilo se entiende como una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada que contiene entre 1 y 4 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo o un grupo butilo.

En el contexto de la presente invención, un grupo C1-4 alcoxi se entiende como una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada que contiene entre 1 y 4 átomos de carbono y un átomo de oxígeno, por ejemplo un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi o un grupo butoxi.

En el contexto de la presente invención, un grupo C1-4 tioalcoxi se entiende como una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada que contiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, por ejemplo un grupo tiometoxi, un grupo tioetoxi, un grupo tiopropoxi o un grupo tiobutoxi.

En el contexto de la presente invención, un grupo C1-4 dialquilamino se entiende como una amina disustituida por grupos C1-4 alquilo lineales o

ramificados, por ejemplo un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo dipropilamino o un grupo dibutilamino.

En el contexto de la presente invención, halógeno hace referencia a flúor, cloro o bromo.

En el contexto de la presente invención, un grupo C_{1-4} haloalquilo se entiende como un grupo C_{1-4} alquilo monosustituido, disustituido o trisustituido por un halógeno, por ejemplo un grupo CF_3 , un grupo CHF_2 , un grupo CH_2F , un grupo CCl_3 , un grupo $CHCl_2$, un grupo CH_2Cl , un grupo CBr_3 , un grupo $CHBr_2$ o un grupo CH_2Br .

En el contexto de la presente invención, un grupo C_{1-4} dialquilaminoalquilo se entiende como un grupo C_{1-4} dialquilamino conforme la definición anterior unido a un grupo C_{1-4} alquilo por un átomo de carbono, por ejemplo un grupo dimetilaminometilo, un grupo dimetilamino etilo, un grupo dietilaminometilo o un grupo dietilamino etilo.

En el contexto de la presente invención, un grupo C_{1-4} alcoxialquilo se entiende como un grupo C_{1-4} alquilo conforme se ha definido unido a un grupo C_{1-4} alcoxi por un átomo de carbono, por ejemplo un grupo metoximetilo, un grupo etoximetilo, un grupo metoxietilo o un grupo etoxietilo.

En el contexto de la presente invención, un grupo C_{1-4} hidroxialquilo se entiende como un grupo alquilo conforme se ha definido en el cual un átomo de hidrógeno es sustituido por un grupo hidroxilo, por ejemplo un grupo CH_2OH , un grupo C_2H_4OH , un grupo C_3H_6OH o un grupo C_4H_8OH .

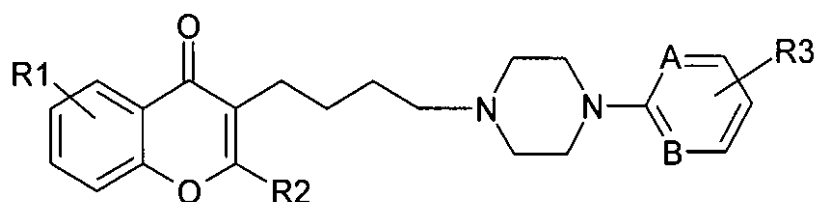
En el contexto de la presente invención, un grupo C_{1-4} alquilcarbonilo se entiende como un grupo alquilo conforme se ha definido unido a un grupo carbonilo por el átomo de carbono, por ejemplo un grupo $COCH_3$, un grupo COC_2H_5 , un grupo COC_3H_7 o un grupo COC_4H_9 .

En el contexto de la presente invención, un grupo C_{1-4} alcoxycarbonilo se entiende como un grupo alcoxi conforme se ha definido unido a un grupo carbonilo por el átomo de carbono, por ejemplo un grupo $COOCH_3$, un grupo $COOC_2H_5$, un grupo $COOC_3H_7$ o un grupo $COOC_4H_9$.

En el contexto de la presente invención, un grupo C_{1-4} fenilalquilo se entiende como un grupo fenilo unido por un átomo de carbono a un grupo alquilo según se ha definido.

La invención se refiere a derivados de cromona, a procesos para su preparación, y a su uso como medicamento, como ligandos del receptor de DR

D3, para el tratamiento de enfermedades, condiciones o desordenes neurológicos o psiquiátricos. Tales compuestos corresponden a la fórmula general 1.



Fórmula general I

en la cual:

R1 representa uno o más sustituyente/s idéntico/s o diferente/s en el anillo de benceno, cada uno representa, independientemente, un átomo de hidrógeno o un átomo halógeno, o un grupo C1-4 alcoxi o un grupo OH o un grupo C1-4 alquilo o un grupo $-O(CH_2)_nO-$ en el cual $n = 1$ o 2 .

- R2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo a C1-4 alquilo.

- 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 idéntico/s o diferente/s seleccionados del grupo integrado por : un átomo halógeno, un grupo C1-4 alquilo, C₁₋₄alcoxi o grupo C1-4 tioalcoxi, un grupo $-O(CH_2)_nO-$ en el cual $n = 1$ o 2 , un grupo NO₂, un grupo NHSO₂R₄ , un grupo NHR₅, un grupo OH, un grupo C₁₋₄ haloalquilo, un grupo CN, un grupo C₁₋₄ alcoxycarbonilo, un grupo C₁₋₄ alquilcarbonilo, un grupo C₁₋₄hidroxialquilo y un sustituyente bencilo o fenilo opcionalmente sustituido por un C₁₋₄ alcoxi o un grupo C1-4 alquilo o un átomo halógeno,

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

- R4 representa un grupo C1-4 alquilo o un grupo C1-4 dialquilamino o un grupo C₁₋₄ alcoxialquilo o un grupo C₁₋₄dialquilaminoalquilo o un grupo fenilo o fenil-C₁₋₄-alquilo,

- R5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C₁₋₄alquilcarbonilo o un grupo C₁₋₄alcoxicarbonilo, y además sus sales farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo a la invención, los compuestos de la fórmula general (I) son aquellos en los cuales:

- R1 representa uno o más sustituyente/s idéntico/s o diferente/s seleccionados del grupo integrado por un grupo C₁₋₄alcoxi, un grupo OH y un grupo -O(CH₂)_nO- en el cual n = 1 o 2.

De acuerdo a la invención, los compuestos de la fórmula general (I) son aquellos en los cuales :

- R2 representa un átomo de hidrógeno.

De acuerdo a otra realización de la invención, los compuestos de la fórmula general (I) son aquellos en los cuales R3 representa un átomo de hidrógeno cuando A y/o B representan un átomo de nitrógeno.

De acuerdo a la invención, los compuestos de la fórmula general (I) son aquellos en los cuales :

- A y B simultáneamente representan un átomo de carbono.

De acuerdo a la invención, los compuestos de la fórmula general (I) son aquellos en los cuales :

- R3 representa uno o más sustituyente/s idéntico/s o diferente/s seleccionados del grupo integrado por: un átomo halógeno, un grupo alcoxi C₁₋₄, un grupo -O(CH₂)_nO- en el cual n = 1 o 2, un grupo NHSO₂R₄, un grupo OH y un grupo CN.

De acuerdo a otra realización de la invención, los compuestos de la fórmula general (I) son aquellos en los cuales :

- R3, junto con el anillo de benceno que lo porta, representa un grupo indol o un grupo benzimidazol o un grupo carboestirilo.

De acuerdo a otra realización de la invención, los compuestos de la fórmula general (I) son aquellos en los cuales :

- R1 representa uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes que respectivamente representan, independientemente, un grupo metoxi, o un grupo -O(CH₂)_nO- en el cual n = 1 o un grupo OH.

- R2 representa un átomo de hidrógeno

- A representa un átomo de carbono y B representa un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono

- Cuando A y B representan un átomo de carbono :

- R3 representa uno o dos sustituyente/s idéntico/s o diferente/s seleccionados del grupo integrado por: un átomo de hidrógeno, un grupo CN, un átomo de cloro, un átomo de flúor, un grupo OH, un grupo NO₂, un grupo NHSO₂R₄, un grupo NHR₅, un grupo CF₃, un grupo metoxi,

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

- Cuando A representa un átomo de carbono y B representa un átomo de nitrógeno :

- R3 representa un átomo de hidrógeno

- R4 representa un grupo metilo, o un grupo etilo, o a grupo dimetilamino etilo o un grupo etoximetilo.

- R5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo COCH₃ o un grupo COOCH₃

Los siguientes son ejemplos de compuestos de acuerdo a la invención:

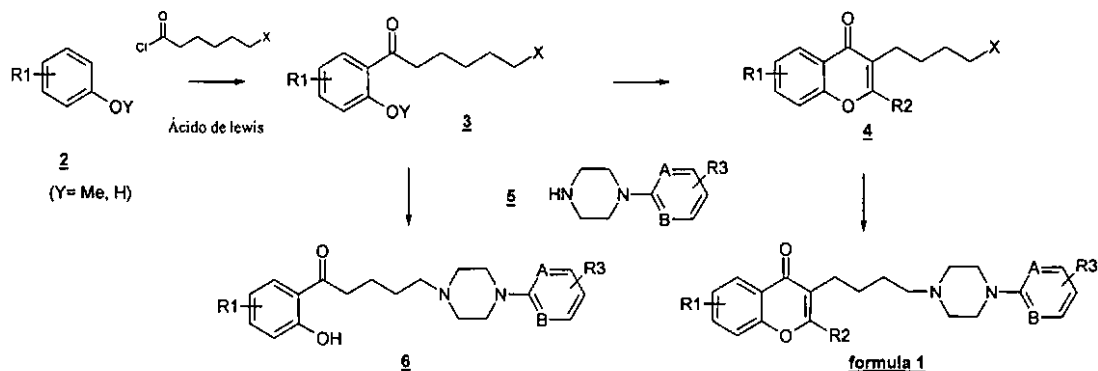
- 6,7-dimetoxi-3-{4-[4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il]-butil}-cromen-4-ona
- 3-{4-[4-(6,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo
- 3-{4-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-butil}-6,7-dimetoxicromen-4-ona
- 3-{4-[4-(3-hidroxifenil)-piperazin-1-il]-butil}-6,7-dimetoxicromen-4-ona
- 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
- 2-ácido 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
- 2-ácido 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

La invención además se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como a composiciones farmacéuticas que las contienen, y a su uso como medicamentos para el tratamiento de desordenes del sistema nervioso central.

La presente invención además se refiere un proceso de preparación de tales compuestos.

Los compuestos de la fórmula general **1** se preparan de acuerdo al esquema 1.



Esquema 1

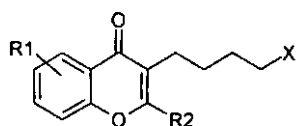
Una reacción de Friedel-Crafts, o reacción de Fries con un compuesto metoxi aromático sustituido **2** (Y = Me), o compuesto de fenol sustituido **3** (Y = H) produce una cetona aromática **3** (Y = Me, H). Esa reacción usa un haluro de ácido hexanoico omega halogenado, como 6-bromohexanoil cloruro. La condensación tiene lugar con o sin solvente en presencia de un Ácido de Lewis, como AlCl_3 , de acuerdo a un método análogo conforme se describe en *Chem. Ber.* **1939**, 72, 1414, o *J. Org. Chem.* **1955**, 20, 38 con cloro o bromoacetil cloruro o bromuro. Aquí, la reacción usa bromohexanoil cloruro, que es condensado en la posición orto de la función fenol para formar el derivado **3**. En caso de emplearse un solvente, es posible utilizar un solvente clorado, como cloruro de metileno, para una reacción a temperatura ambiente o baja temperatura o, para una reacción a una temperatura más alta, dicloroetano o 1,1-2,2-tetracloroetano, por ejemplo. Los fenoles usados con los correspondientes sustituyentes son comercializados en el mercado, o conocidos de la literatura y se preparan por desmetilación en presencia de agentes convencionalmente empleados para desmetilar compuestos metoxi aromáticos, como HBr y ácidos Lewis (AlCl_3 , BBr_3). La reacción de Friedel Crafts también puede ser ejecutada sobre un anillo aromático metoxilado rico en electrones. El paso de desmetilación que produce el compuesto intermedio **3** puede tener lugar luego del paso de acilación. El fenol **3** (Y = H), así acilado, puede ser ciclizado con el acetal de dimetilformamida (= DMF) o de dimetilamina (= DMA), con calentamiento, para producir una cromona halogenada **4**. Esta ciclización para formar una cromona también puede ejecutarse en DMF en presencia de PCl_5 y eterato de BF_3 , así como con etil formato en presencia de

sodio de acuerdo a *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1944**, 5, 302. El derivado halobutil de cromona 4 luego se pone en contacto con arilpiperazinas o heteroarilpiperazinas sustituidas de la fórmula 5 de manera convencional en presencia de una base como K_2CO_3 o carbonato de caseína en acetonitrilo o metil etil cetona para producir los derivados de la fórmula 1. El procedimiento se usa con las piperazinas de la fórmula 5 donde A, B y R3 mantienen la definición anterior. Es posible aplicar una variante del proceso y comprende introducir la porción de piperazina antes de la formación del anillo de cromona: así, la condensación de la piperazina de la fórmula 5 con el fenol halogenado de la fórmula 3 bajo las mismas condiciones de alquilación convencionales en medio básico (K_2CO_3 / CH_3CN o metil etil cetona) produce compuestos de la fórmula 6. La formación del anillo de cromona puede así ejecutarse por ciclización con DMF o el acetal de DMF o de DMA. Usando este método, la introducción de la piperazina antes de la ciclización a la cromona, permite obtener un compuesto ciclizado más puro que a través del método de formación de la cromona comenzando con el derivado derivado 3 ($Y = H$). De hecho, las condiciones de calentamiento para la ciclización con DMF a una temperatura elevada generan dimetilamina que puede reaccionar con el derivado halogenado 3, produciendo un producto secundario (fórmula 4, $X = NMe_2$), y requiere de purificación adicional. El experto en el arte podrá seleccionar un método adecuado de acuerdo a los sustituyentes de la fenilpiperazina 5. Las modificaciones de los sustituyentes de piperazina también pueden realizarse en las últimas etapas, como, por ejemplo, usando la piperazina de la fórmula 5 ($A = B = C$, $R3 = 3-NO_2$). La reducción del grupo nitro en el producto de la fórmula 1 ($A = B = C$, $R3 = 3-NO_2$) convencionalmente se efectúa por reducción catalítica con hidrógeno usando paladio-sobre-carbono o níquel Raney, o por tratamiento con un metal como hierro en medio ácido, para producir la correspondiente anilina (fórmula 1, $A = B = C$, $R3 = 3-NH_2$). El grupo anilina puede así ser acilado en presencia de piridina u otra base con acetil cloruro, produciéndose el derivado de acetamida, con metil cloroformate, produciéndose el metil carbamato, o con metanosulfonil cloruro, produciéndose la metilsulfonamida. La reacción del cloroetilsulfonil cloruro puede ejecutarse de la misma forma, y luego el compuesto intermedio de vinilo obtenido puede ser puesto en contacto con dimetilamina o con metóxido de sodio para obtener, respectivamente, un sustituyente de dimetilaminoetilsulfonamida o metoxietilsulfonamida. La literatura menciona arilpiperazinas heterocíclicas, como 4-piperazin-1-il-1H-indole, 4-piperazin-1-il-1H-benzimidazol, 7-piperazin-1-il-3-H-benzoxazol-2-ona, 4-piperazin-1-il-1,3-

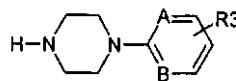
dihidrobenzimidazol-2-ona, 5-piperazin-1-il-1H-quinolin-2-ona. Las piperazinas heterocílicas pueden ser preparadas sometiendo a una reacción las correspondientes anilinas con mostazas de nitrógeno (biscloroetilamines). Las mostazas de nitrógeno pueden ser N-sustituidas por un grupo protector bencilo, que es removible por hidrogenólisis simple con Pd/C bajo hidrógeno cuando se ha efectuado la condensación con piperazina (Fr2504532 ; Fr2524884 ; Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 8, 2675 ; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 11, 2345, J. Med. Chem. 2002, 45, 4128 ; J. Med. Chem. 2004, 47, 871 ; Synth. Commun. 2006, 36, 1983 ; Synthesis 1977, 33 ; Tet. Lett. 1970, 5265 ; Chem. Pharm. Bull. 1981, 29, 651 o 1979, 27, 2627 ; Tet. 2000, 56, 3245).

La invención además se refiere a los siguientes procesos de preparación:

Un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula general 1, en el cual se prepara una cromona opcionalmente sustituida de la fórmula 4 (X = Cl, Br, I), que reacciona con una piperazina de la fórmula 5.



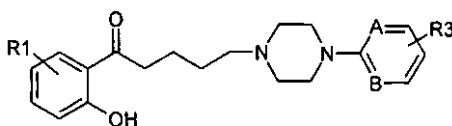
Formula 4



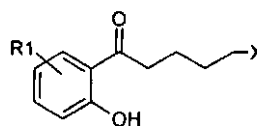
Formula 5

Los radicales R1, R2, R3, A y B tienen los significados antes indicados.

Un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula general 1, en el cual un derivado fenol opcionalmente sustituido de la fórmula 6 se prepara comenzando a partir de un compuesto de la fórmula 3 (X = Cl, Br), y se lo somete a una reacción con DMF (= dimetilformamida) o el dimetilacetil de DMF o de DMA (= dimetilamina).



Formula 6



Formula 3

Los radicales R1, R3, A y B poseen los significados antes mencionados, bajo condiciones de alquilación en presencia de una base como K₂CO₃, Cs₂CO₃ o NEt₃, en un solvente como acetonitrilo o metil etil cetona.

La invención además se refiere a una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de la fórmula general (I) o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Dada la modulación selectiva de las transmisiones de dopamina ejercida por el DRD3 en las regiones límbicas, que están implicadas en los procesos emotivos y cognitivos, los compuestos de la invención resultan adecuados en varias aplicaciones terapéuticas y no interfieren con las transmisiones dopaminérgicas de los sistemas extrapiramidal, antehipofisial o vegetativo (por ejemplo el área postrema). Los compuestos de la invención pueden así ser utilizados en la preparación de composiciones farmacéuticas y medicamentos para el tratamiento de enfermedades, condiciones o desordenes neurológicos o psiquiátricos que involucran al receptor de DR D3, como los estados psicóticos.

Además, dado que un efecto de los medicamentos antidepresivos es incrementar la expresión del receptor de DR D3 en regiones del cerebro involucradas en la motivación, los compuestos de la invención son capaces de imitar la acción de los medicamentos antidepresivos. Los compuestos pueden así ser empleados en la preparación de composiciones farmacéuticas y medicamentos para el tratamiento de la depresión.

Considerando el rol del receptor de DR D3 en los estados de droga-dependencia, las composiciones farmacéuticas o medicamentos basados en los compuestos conforme se describen en la presente invención pueden ser administradas adecuadamente en estados asociados con la abstinencia y/o con el fin de facilitar la desintoxicación de individuos dependientes de la cocaína, heroína, alcohol, tabaco, y otras sustancias adictivas.

Los compuestos de acuerdo a la invención, como agonistas parciales del receptor de DR D3 en general, pueden además emplearse como un tratamiento suplementario al tratamiento del mal de Parkinson con L-DOPA.

Los compuestos de acuerdo a la invención, como agonistas parciales y antagonistas del receptor de DR D3 en general, pueden también emplearse en el tratamiento de temblor esencial.

En consecuencia, los compuestos de la fórmula 1, bases o sales, pueden usarse en el tratamiento de condiciones neurológicas o psiquiátricas, en especial condiciones que puedan ser tratadas por agonistas del receptor de DR D3, agonistas parciales o antagonistas.

La invención además se refiere a un método de tratamiento de condiciones, enfermedades o desordenes neurológicos o psiquiátricos que comprende administrar un compuesto de la fórmula 1 en una cantidad

terapéuticamente efectiva a un paciente que necesite el tratamiento. La invención además se refiere a compuestos de la fórmula 1 a ser utilizados como medicamentos.

La invención se refiere además a compuestos de la fórmula 1 para la producción de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o desorden neurológico o psiquiátrico, o una disfunción eréctil o una droga-dependencia o una dependencia de sustancias adictivas.

La invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I) para la producción de un medicamento para el tratamiento del mal de Parkinson's, psicosis, esquizofrenia, disquinesias asociadas con el mal de Parkinson, deficiencia cognitiva opcionalmente asociada con la edad o el mal de Alzheimer, trastorno del humor, temblor esencial, ansiedad, depresión, desorden bipolar, impotencia sexual, eyaculación precoz, alcoholismo y adicción a la nicotina.

Los compuestos de la fórmula 1 de acuerdo a la invención pueden ser administrados por vía oral, sistémica, parenteral, nasal o rectal. El compuesto puede especialmente ser administrado por vía oral en una formulación adecuada. Las dosis de los compuestos de la fórmula 1 en las composiciones de la invención pueden ajustarse para lograr una cantidad de sustancia activa que sea efectiva en la obtención de la respuesta terapéutica deseada para una composición en especial en el método de administración. El nivel de dosis elegido depende en consecuencia del efecto terapéutico deseado, la vía de administración, la duración deseada del tratamiento y demás factores.

Los compuestos de la fórmula 1 fueron evaluados *in vitro* como ligandos de DRD3 y moduladores de la actividad de ese receptor de acuerdo a la invención en células que expresan el receptor recombinante humano de DR D3. Las limitaciones de inhibición (K_i) fueron medidas por la inhibición de la unión de [^{3} H]spiperona conforme a Cussac *et al.*, en *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2000**, 361, 569. Los inventores demostraron que los compuestos de la fórmula 1 se comportan como potentes ligandos, con valores de K_i de 0.1 a 30 nanomoles.litro⁻¹. Los mismos compuestos exhiben una marcada afinidad por el receptor D2 de dopamina de 10 a 200 veces más débil. Los compuestos de la fórmula 1 fueron evaluados en cuanto a su actividad de agonista, agonista parcial, o antagonista usando el ensayo de actividad MAP-quinasa en receptores recombinantes humanos conforme se describe en Cussac D. *et al.*, *Mol. Pharmacol.* **1999**, 56, 1025-1030. Las actividad intrínsecas de los compuestos de la fórmula 1 oscilan entre 0 (antagonista) y 0.80 (agonista).

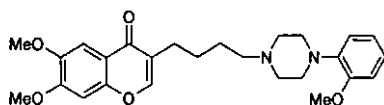
Los compuestos de la fórmula 1 fueron evaluados *en vivo* en el ensayo de hiperactividad inducido por MK-801 en ratón (Leriche L. *et al.*, *Neuropharmacology* **2003**, 45, 174). Los valores ED₅₀ de los compuestos de la fórmula 1 oscilan entre 0.01 y 6 mg/kg.

La dosis diaria total de los compuestos a utilizar de acuerdo a la presente invención, en una o varias tomas, puede oscilar, por ejemplo, entre 0.001 y aproximadamente 100 mg/kg peso corporal por día.

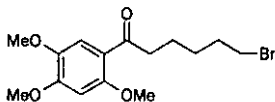
El nivel de dosis específico para un paciente en particular dependerá de una serie de factores, que incluyen el peso corporal, salud general, sexo, dieta, duración y vía de administración, niveles de absorción y reabsorción intestinal y de excreción, la combinación con otros medicamentos y la severidad de la condición bajo tratamiento.

Con carácter meramente ilustrativo, las preparaciones de los compuestos de la invención se ilustran en los siguientes Ejemplos:

Ejemplo 1 :6,7-Dimetoxi-3-{4-[4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il]-butil}-cromen-4-ona



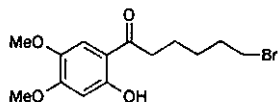
Paso 1 : 6-bromo-1-(2,4,5-trimetoxifenil)-hexan-1-ona



6 ml (40 mmol) de 1,2,4-trimetoxibenceno se introducen en 80 ml de CH₂Cl₂ seco y la mezcla es enfriada a -10°C con agitación. 6-bromohexanoil cloruro (6.2 ml, 40 mmol) disuelto en 20 ml de CH₂Cl₂ luego se agrega por goteo. AlCl₃ (5.6 g, 42 mmol) se introduce progresivamente en pequeñas porciones en la mezcla de reacción. La reacción se mantiene con agitación por espacio de 8h con un retorno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego es vertida en hielo (200 ml) y acidificada a pH 1 usando HCl. La mezcla es agitada hasta que recupera la temperatura ambiente, 1h. Luego de la evaporación del CH₂Cl₂, la mezcla es extraída con AcOEt, y las fases orgánicas son separadas, secadas sobre MgSO₄, filtradas y evaporadas. El residuo es sometido a cromatografía instantánea sobre SiO₂ con un gradiente de heptano puro a heptano-AcOEt 50-50. Las fracciones puras son evaporadas para obtener 13.6 g (rendimiento = 99%) de cristales. TLC SiO₂ (heptano-ACOEt 70-30) R_f = 0.5; ¹H NMR (CDCl₃) : 7.41(s, 1H), 6.50(s, 1H),

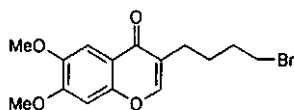
3.95(s, 3H), 3.91(s, 3H), 3.87(s, 3H), 3.43(t, 2H, J = 6.76 Hz), 2.98(t, 2H, J = 6.32 Hz), 1.91(m, 2H), 1.71(m, 2H), 1.51(m, 2H).

Paso 2: 6-Bromo-1-(2-hidroxi-4,5-dimetoxifenil)-hexan-1-ona.



13.6 g del producto obtenido en el paso anterior son disueltos en 80 ml de 48% HBr. La mezcla es calentada a 90°C durante 5h. La mezcla de reacción luego es vertida en hielo (300 ml) y extraída con AcOEt. Las fases orgánicas son separadas, secadas sobre MgSO₄, filtradas y evaporadas para obtener un aceite verde, que se somete a cromatografía instantánea sobre SiO₂ con un gradiente de heptano puro a heptano-AcOEt 85-15. Se obtienen 7.33 (rendimiento = 56%) de 6-bromo-1-(2-hidroxi-4,5-dimetoxifenil)-hexan-1-ona, ¹H NMR (CDCl₃) : 12.7(s, 1H), 7.08(s, 1H), 6.46(s, 1H), 3.91(s, 3H), 3.87(s, 3H), 3.44(t, 2H, J = 8 Hz), 2.92(t, 2H, J = 7.2 Hz), 1.93(m, 2H), 1.78(m, 2H), 1.55(m, 2H); y además 1.4 g del compuesto di-desmetilado, 6-bromo-1-(2,4/5-dihidro-5/4-metoxifenil)hexan-1-ona, ¹H NMR (CDCl₃) : 12.5(s, 1H), 7.22(s, 1H), 6.45(s, 1H), 5.20(s, 1H), 3.93(s, 3H), 3.42(t, 2H, J = 6.68 Hz), 2.89(t, 2H, J = 7.32 Hz), 1.91(m, 2H), 1.76(m, 2H), 1.53(m, 2H).

Paso 3 : 3-(4-Bromobutil)-6,7-dimetoxicromen-4-ona

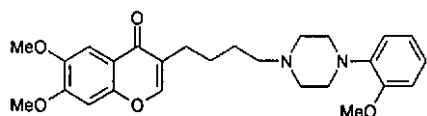


Primer método : Se prepara una solución de 500 mg del compuesto del paso anterior, 6-bromo-1-(2-hidroxi-4,5-dimetoxifenil)-hexan-1-ona (1.5 mmol), disuelto en 0.60 ml (4.5 mmol) de Et₂O-BF₃, y la solución es enfriada a 10°C. Se agregan 2.3 ml de DMF. Se prepara, además, una solución B de 4 ml de DMF y se agrega en pequeñas porciones a 10°C 470 mg (2.25 mmol) de PCl₅. La solución B es calentada a 55°C durante 20 min, y luego es introducida por goteo en la solución A, mencionada al inicio, con un retorno a temperatura ambiente. La mezcla se vuelve anaranjada y amarilla y se precipita. Se introducen 50 ml de 0.1N HCl y la mezcla es extraída con AcOEt, las fases orgánicas son lavadas con solución de NaCl saturada, separadas, secadas sobre MgSO₄, filtradas y evaporadas. El residuo es sometido a cromatografía instantánea sobre SiO₂ con un gradiente de heptano puro a heptano-AcOEt 70-30. Las fracciones purificadas se cristalizan luego de la evaporación. Se obtienen 300 mg de 3-(4-bromobutil)-6,7-

dimetoxicromen-4-ona en forma de cristales (rendimiento = 59%) ; TLC SiO₂ hept-AcOEt 50-50 R_f = 0.4.

Segundo método : Una solución de 500 mg (1.5 mmol) del compuesto del paso precedente, 6-bromo-1-(2-hidroxi-4,5-dimetoxifenil)-hexan-1-ona, en 30 ml de tolueno seco es sometida a reflujo, con agitación, con 0.6 ml (4.5 mmol) de DMF dimetilacetil. El reflujo continúa durante 5 h. Luego de la concentración, y purificación por cromatografía instantánea con un gradiente de heptano puro a heptano-ACOEt 80-20, se obtienen 270 mg (rendimiento = 53%) de 3-(4-bromobutil)-6,7-dimetoxicromen-4-ona, luego de la evaporación, en forma de cristales blancos idénticos a los obtenidos mediante el primer método. TLC SiO₂ hept-AcOEt 70-30 R_f = 0.3. ¹H NMR (DMSO) : 8.19(s, 1H), 7.36(s, 1H), 7.16(s, 1H), 3.89(s, 3H), 3.84(s, 3H), 3.65(t, 2H, J = 6.3 Hz), 2.38(t, 2H, J = 7.3 Hz), 1.72(m, 2H), 1.64(m, 2H), 1.55(m, 2H).

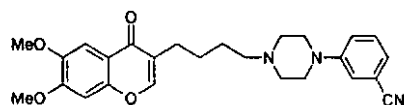
Paso 4: 6,7-Dimetoxi-3-{4-[4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il]-butil}-cromen-4-ona.



El derivado bromado obtenido en el Paso 3 precedente (150 mg, 0.44 mmol) es suspendido en 10 ml de metil etil cetona, y se agregan 120 mg (0.62 mmol) de 2-metoxifenilpiperazina y 121 mg (0.87 mmol) de K₂CO₃, así como 10 mg de bromuro de tetrabutilamonio. La mezcla es sometida a reflujo durante 20 h y luego concentrada. El residuo es absorbido en agua y extraído con etil acetato. Las fases orgánicas son separadas, secadas sobre MgSO₄, filtradas y evaporadas para obtener un aceite incoloro. La cromatografía instantánea sobre SiO₂ levigada con un gradiente de CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂-MeOH 90-10 permite la obtención de un aceite que se cristaliza en iPr₂O. Se obtienen 128 mg (rendimiento = 60%) de cristales blancos. P.f.°C = 124-130 ; MS (ESI) m/z = 453 (MH⁺) ; ¹H NMR (CDCl₃) : 7.72(s, 1H), 7.55(s, 1H), 6.92(m, 5H), 3.97(s, 3H), 3.86(s, 3H), 3.12(m, 4H), 2.69(m, 4H), 2.49(m, 4H), 1.64(m, 4H).

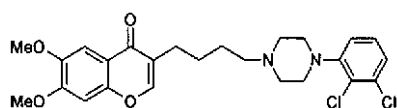
Los productos de los siguientes Ejemplos se obtienen a través de la misma secuencia de reacciones:

Ejemplo 2 : 3-{4-[4-(6,7-Dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo



Por condensación del derivado bromado, 3-(4-bromobutil)-6,7-dimetoxicromen-4-ona, obtenido en el Paso 3 del Ejemplo 1 con 3-cianofenilpiperazina, se obtiene 3-{4-[4-(6,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo en un rendimiento de 40%. P.f.°C = 154-155 ; HPLC analítica Sym C8, 4.6x250mm, 5 μ , eluyente : CH₃CN-H₂O, KH₂PO₄ 30-70-6.8 g/l, pH4, r.t. = 9.72 min ; MS ESI, m/z = 448 (MH⁺) ; ¹H NMR (DMSO) : 8.17(s, 1H), 7.13-7.39(m, 6H), 3.89(s, 3H), 3.84(s, 3H), 3.19(m, 4H), 2.47(m, 4H), 2.38(t, 2H, J = 6.8 Hz), 2.32(t, 2H, J = 6.8 Hz), 1.50(m, 4H).

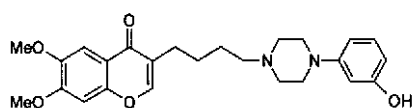
Ejemplo 3: 3-{4-[4-(2,3-Diclorofenil)-piperazin-1-il]-butil}-6,7-dimetoxicromen-4-ona.



De manera similar al Ejemplo 1, pero usando 2,3-diclorofenilpiperazina, se obtiene 3-{4-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-butil}-6,7-dimetoxicromen-4-ona en un rendimiento de 62%. P.f.°C = 160-162 ; HPLC analítica Sym C8, 4.6x250mm, 5 μ , eluyente : CH₃CN-H₂O, KH₂PO₄ 40-60-6.8 g/l, pH4, r.t. = 8.80 min ; MS ESI, m/z = 491; ¹H NMR (CDCl₃) : 7.72(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.14(m, 2H), 6.95(m, 1H), 6.83(s, 1H), 3.97(s, 6H, OCH₃), 3.07(m, 4H), 2.64(m, 4H), 2.48(m, 4H), 1.64(m, 4H).

Preparación del clorhidrato: 2.64 g de la base obtenida anteriormente se disuelven en una mezcla de 100 ml de acetona-MeOH (50-50). Se agrega una solución de isopropanol, 2N HCl. La sal precipitada es filtrada para obtener, luego del secado en vacío, 2.02 g del clorhidrato (rendimiento = 72%). P.f.°C = 252-254.

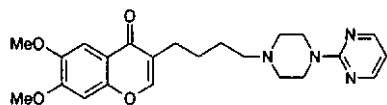
Ejemplo 4: 3-{4-[4-(3-Hidroxifenil)-piperazin-1-il]-butil}-6,7-dimetoxicromen-4-ona.



Usando el mismo material iniciador, se obtiene 3-(4-bromobutil)-6,7-dimetoxicromen-4-ona en el Paso 3 del Ejemplo 1, pero con 3-hidroxifenilpiperazina, y usando un recipiente de reacción a microondas (15 min, 160°C, 150 w), se obtiene 3-{4-[4-(3-hidroxifenil)-piperazin-1-il]-butil}-6,7-dimetoxicromen-4-ona como en el Ejemplo 1 en un rendimiento de 17%. P.f.°C = 177-180 ; HPLC analítica Sym C8, 4.6x250mm, 5 μ , eluyente : CH₃CN-H₂O, KH₂PO₄ 25-75-6.8 g/l, pH4, r.t. = 9.99 min ; MS ESI, m/z = 439 (MH⁺); ¹H NMR (CDCl₃) : 7.72(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.09(t, 1H, J = 8 Hz), 6.83(s, 1H), 6.49(d, 1H, J

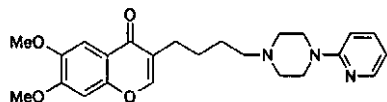
= 8.28 Hz), 6.39(s, 1H), 6.31(d, 1H, J = 7.84 Hz), 3.97(s, 6H, OCH₃), 3.18(m, 4H), 2.58(m, 4H), 2.49(m, 2H), 2.43(m, 2H), 1.62(m, 4H).

Ejemplo 5: 6,7-Dimetoxi-3-[4-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-cromen-4-ona.



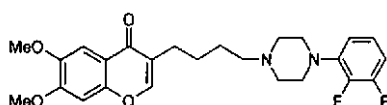
De manera similar al Ejemplo 1, pero usando 2-pirimidinilpiperazina, se obtiene 6,7-dimetoxi-3-[4-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-cromen-4-ona en un rendimiento de 77%. P.f.°C = 123-124 ; HPLC analítica Sym C8, 4.6x250mm, 5μ, eluyente: CH₃CN-H₂O, KH₂PO₄ 20-80-6.8 g/l, pH4, r.t. = 14.31 min ; MS ESI, m/z = 425 (MH⁺); ¹H NMR (CDCl₃) : 8.34(d, 2H, J = 4.64 Hz), 8.17(s, 1H), 7.36(s, 1H), 7.15(s, 1H), 6.60(t, 1H, J = 4.6 Hz), 3.89(s, 3H), 3.84(s, 3H), 3.69(m, 4H), 2.38(m, 6H), 2.31(m, 2H), 1.51(m, 4H).

Ejemplo 6: 6,7-Dimetoxi-3-[4-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-cromen-4-ona.



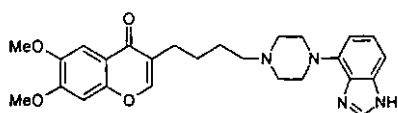
De manera similar al Ejemplo 1, pero usando 2-piridinilpiperazina, 6,7-se obtiene dimetoxi-3-[4-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-cromen-4-ona en un rendimiento de 50%. P.f.°C = 41-143 ; HPLC analítica XBridge, 4.6x250mm, 8.5μ, eluyente : CH₃CN-H₂O, KH₂PO₄ 20-80-6.8 g/l, pH4, r.t. = 14.21 min ; MS ESI, m/z = 424 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO) : 8.17(s, 1H), 8.09(d, 1H, J = 4.28 Hz), 7.5(t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.36(s, 1H), 7.15(s, 1H), 6.79(d, 1H, J = 8.6 Hz), 6.61(t, 1H, J = 5.8 Hz), 3.89(s, 3H), 3.84(s, 3H), 3.43(m, 4H), 2.39(m, 6H), 2.33(m, 2H), 1.51(m, 4H).

Ejemplo 7: 3-[4-[4-(2,3-Difluorofenil)-piperazin-1-il]-butil]-6,7-dimetoxicromen-4-ona,



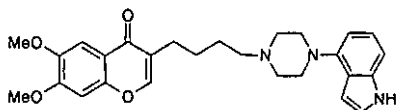
De manera similar al Ejemplo 1, pero usando 2,3-difluorofenilpiperazina conforme se describe en *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 3628, se obtiene 3-[4-[4-(2,3-difluorofenil)-piperazin-1-il]-butil]-6,7-dimetoxicromen-4-ona en un rendimiento de 33%. P.f.°C = 148-151; Anal: C₂₅H₂₈N₂O₄F₂ = 458.51, calc C%65.49, H%6.16, N%6.11, encontrado C%65.44, H% 6.29, N% 6.26; MS ESI, m/z = 459 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO) : 8.18(s, 1H), 7.36(s, 1H), 7.16(s, 1H), 7.08(dd, 1H, J = 14.4 Hz, J' = 6.8 Hz), 6.96(dd, 1H, J = 17.2 Hz, J' = 8 Hz), 6.83(t, 1H, J = 7.6 Hz), 3.89(s, 3H), 3.84(s, 3H), 3.32(m, 4H), 3.02(m, 4H), 2.36(m, 4H), 1.50(m, 4H).

Ejemplo 8 : 3-{4-[4-(1H-Benzimidazol-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-6,7-dimetoxicromen-4-ona.



De manera similar al Ejemplo 1, pero usando 4-benzimidazolilpiperazina conforme se describe en *Tet.* **2000**, 56, 3245, se obtiene 3-{4-[4-(1H-benzimidazol-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-6,7-dimetoxicromen-4-ona en un rendimiento de 66%. P.f.°C = 175-179; HPLC analítica XBridge, 4.6x250mm, 8.5μ, eluyente : CH₃CN-H₂O, KH₂PO₄ 20-80-6.8 g/l, pH4, r.t. = 9.41 min; MS ESI, m/z = 463 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO) : 12.3(m, 1H), 8.19(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.37(s, 1H), 7.16(s, 1H), 7.03(m, 2H), 6.48(m, 1H), 3.89(s, 3H), 3.85(s, 3H), 3.45(m, 4H), 3.32(m, 4H), 2.57(m, 4H), 2.40(m, 4H), 1.54(m, 4H).

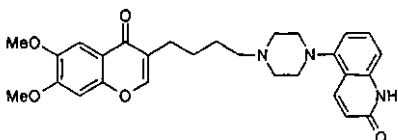
Ejemplo 9 : 3-{4-[4-(1H-Indol-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-6,7-dimetoxicromen-4-ona.



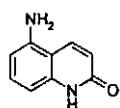
De manera similar al Ejemplo 1, pero usando 4-indolil-piperazina conforme se describe en *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 4128, se obtiene 3-{4-[4-(1H-indol-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-6,7-dimetoxicromen-4-ona en un rendimiento de 69%. P.f.°C = 197-199; HPLC analítica XBridge, 4.6x250mm, 8.5μ, eluyente : CH₃CN-H₂O, KH₂PO₄ 30-70-6.8 g/l, pH4, r.t. = 8.15 min; MS ESI, m/z = 462 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO) : 11.0(m, 1H), 8.19(s, 1H), 7.37(s, 1H), 7.22(m, 1H), 6.96(m, 2H), 6.43(m, 1H), 6.35(m, 1H), 3.89(s, 3H), 3.85(s, 3H), 3.09(m, 4H), 2.57(m, 4H), 2.40(m, 4H), 1.54(m, 4H).

Clorhidrato: P.f.°C = 244; Anal. C₂₇H₃₁N₃O₄, HCl = 510.43 (+ 5.88% H₂O) calc. C%63.26, H%6.37, N%8.20, encontrado C%62.95, H%6.15, N%7.98.

Ejemplo 10 : 5-{4-[4-(6,7-Dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-1H-quinolin-2-ona.



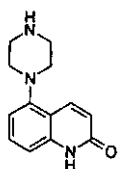
Paso 1 : 5-Amino-1H-quinolin-2-ona



Una solución de 2.1 g (11 mmol) de 5-nitro-1H-quinolin-2-ona (*Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29, 651) en 40 ml de AcOH se hidrogena con 210 mg de 10% Pd/C en

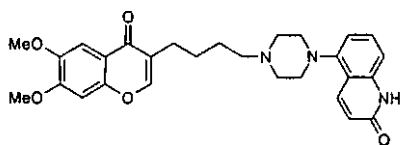
presencia de hidrógeno durante 24h con agitación vigorosa. El catalizador es filtrado y la mezcla es evaporada. El residuo es sometido a cromatografía instantánea sobre SiO_2 con un gradiente de CH_2Cl_2 puro a CH_2Cl_2 -MeOH 99-1. Luego de la evaporación, se obtienen 1.67 g (rendimiento 97%) de cristales amarillos. ^1H NMR (DMSO) : 11.38(s, 1H), 8.08(d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.10(t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 6.44(d, 1H, $J = 8$ Hz), 6.33(d, 1H, $J = 8$ Hz), 6.26(d, 1H, $J = 10$ Hz), 5.85(s, 2H).

Paso 2: 5-Piperazin-1-il-1H-quinolin-2-ona.



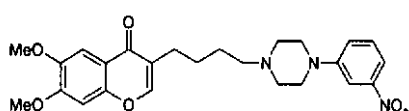
800 mg del derivado del Paso anterior (4.96 mmol) se introducen en un recipiente de reacción a microondas con 890 mg (4.96 mmol) de bis-2-cloroetilamina con 1.25 ml de 2-(2-metoxietoxi)-etanol y se calientan a 150°C durante 20 h. Luego de la adición de solución de hidróxido de sodio 1N, la mezcla es extraída con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas son separadas, secadas sobre MgSO_4 , filtradas y evaporadas. La cromatografía instantánea con un gradiente de CH_2Cl_2 puro a CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH 90-9-1 permite, luego de la evaporación y trituración en éter etílico, aislar 260 mg (rendimiento = 23%) de cristales amarillos. MS, ESI $m/z = 230$ (MH^+) ; ^1H NMR (DMSO) : 11.67(s, 1H), 7.99(d, 1H, $J = 10$ Hz), 7.39(t, 1H, $J = 8$ Hz), 6.98(d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.79(d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 6.45(d, 1H, $J = 10$ Hz), 2.90(m, 4H), 2.86(m, 4H);

Paso 3: 5-{4-[4-(6,7-Dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-1H-quinolin-2-ona.



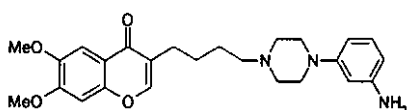
La piperazina obtenida en el Paso precedente es condensada como en el Paso 4 del Ejemplo 1 con el derivado bromado 3-(4-bromobutil)-6,7-dimetoxicromen-4-ona obtenido en el Paso 3 del Ejemplo 1, pero usando acetonitrilo como solvente. Se obtienen 300 mg (rendimiento = 54%) de cristales amarillo pálido. P.f. $^\circ\text{C} = 243$ -246; HPLC analítica Xbridge C8, 4.6x250mm, 5 μ , eluyente : CH_3CN - H_2O , KH_2PO_4 20-80-6.8 g/l, pH4, r.t. = 12.69 min ; MS ESI, $m/z = 490$ (MH^+).

Ejemplo 11: 6,7-Dimetoxi-3-{4-[4-(3-nitrofenil)-piperazin-1-il]-butil}-cromen-4-ona.



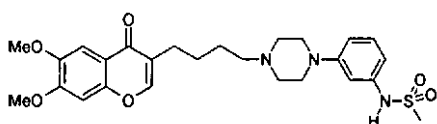
De manera similar al Ejemplo 1, pero usando 3-nitrofenilpiperazina, se obtiene 6,7-dimetoxi-3-{4-[4-(3-nitrofenil)-piperazin-1-il]-butil}-cromen-4-ona en un rendimiento de 16%. P.f.°C = 149-151 ; HPLC analítica Sym C8, 4.6x250mm, 5 μ , eluyente : CH₃CN-H₂O, KH₂PO₄ 30-70-6.8 g/l, pH4, r.t. = 12.11 min ; MS APCI, m/z = 468; ¹H NMR (CDCl₃) : 7.72(s, 1H), 7.71(d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.64(d, 1H, J = 8.04 Hz), 7.55(s, 1H), 7.36(t, 1H, J = 8.2 Hz), 7.17(d, 1H, J = 8.16 Hz), 6.83(s, 1H), 3.97(s, 6H), 3.29(m, 4H), 2.61(m, 4H), 2.47(m, 4H), 1.63(m, 4H).

Ejemplo 12 : 3-{4-[4-(3-Aminofenil)-piperazin-1-il]-butil}-6,7-dimetoxicromen-4-ona.



El compuesto nitro del Ejemplo 11 precedente (910 mg, 1.95 mmol) es hidrogenado en una mezcla de 50 ml de CH₂Cl₂ y 50 ml de EtOH con 91 mg de 10% Pd/C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 24h con agitación vigorosa. Luego de la remoción del catalizador por filtración y luego evaporación, se aíslan 720 mg de cristales rosados. La cromatografía instantánea sobre SiO₂, levigada con un gradiente de CH₂Cl₂ puro a CH₂Cl₂-MeOH 95-5, permite aislar 550 mg (rendimiento = 64%) de cristales beige por trituración con iPr₂O. P.f.°C = 175-176 ; HPLC analítica Xbridge C8, 4.6x250mm, 5 μ , eluyente : CH₃CN-H₂O, KH₂PO₄ 20-80-6.8 g/l, pH4, r.t. = 11.46 min ; MS ESI, m/z = 438 (MH⁺).

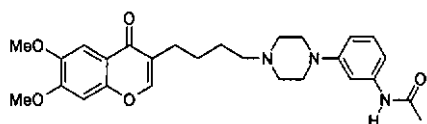
Ejemplo 13 : N-(3-{4-[4-(6,7-Dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-metanosulfonamida.



427 mg (0.98 mmol) del compuesto 3-{4-[4-(3-aminofenil)-piperazin-1-il]-butil}-6,7-dimetoxicromen-4-ona obtenidos en el Ejemplo 12 precedente son suspendidos en 10 ml de CH₂Cl₂, se agregan 0.16 ml (1.95 mmol) de piridina y, a 0°C, se agregan por goteo 75 μ l (0.98 mmol) de mesil cloruro disuelto en 2 ml de CH₂Cl₂. La agitación se mantiene a temperatura ambiente por espacio de 8 h. La mezcla es vertida en agua y extraída con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas son separadas, secadas sobre MgSO₄, filtradas y evaporadas. El residuo es sometido a cromatografía instantánea sobre SiO₂ y levigado con un gradiente de CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂-MeOH 90-10. Luego de la evaporación, el aceite obtenido es cristalizado

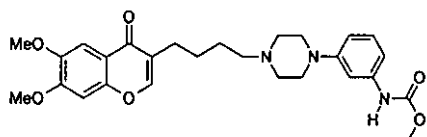
en iPr₂O para obtener 272 mg de cristales beige (rendimiento = 54%). P.f.°C = 186-189 ; HPLC analítica Xbridge C8, 4.6x250mm, 5μ, eluyente : CH₃CN-H₂O, KH₂PO₄ 30-70-6.8 g/l, pH4, r.t. = 6.91 min ; MS ESI, m/z = 516 (MH⁺); ¹H NMR (CDCl₃) : 7.72(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.19(t, 1H, J = 8.2 Hz), 6.83(s, 1H), 6.78(s, 1H), 6.73(d, 1H, J = 8.52 Hz), 6.63(d, 1H, J = 7.4 Hz), 6.29(m, 1H), 3.97(s, 6H), 3.19(m, 4H), 2.99(s, 3H), 2.59(m, 4H), 2.49(m, 2H), 2.44(m, 2H), 1.59(m, 4H).

Ejemplo 14: N-(3-{4-[4-(6,7-Dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-acetamida .



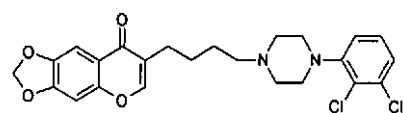
De manera similar al Ejemplo 13, pero usando acetil cloruro y 3-{4-[4-(3-aminofenil)-piperazin-1-il]-butil}-6,7-dimetoxicromen-4-ona obtenida en el Ejemplo 12, se obtiene N-(3-{4-[4-(6,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-acetamida.

Ejemplo 15: Metil (3-{4-[4-(6,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-carbamato.

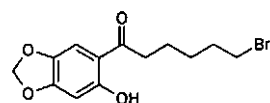


De manera similar al Ejemplo 13, pero usando metil cloroformato y 3-{4-[4-(3-aminofenil)-piperazin-1-il]-butil}-6,7-dimetoxicromen-4-ona obtenida en el Ejemplo 12, se obtiene metil (3-{4-[4-(6,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-carbamato.

Ejemplo 16 : 7-{4-[4-(2,3-Diclorofenil)-piperazin-1-il]-butil}-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-8-ona.



Paso 1 : Preparación de 6-bromo-1-(6-hidroxibenzo[1,3]dioxo-5-il)-hexan-1-ona .

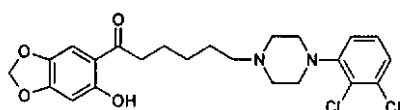


Una solución de 1 g (7.2 mmol) de sesamol en 20 ml de CH₂Cl₂ es enfriada a -10°C con agitación. Se agregan 1.1 ml (7.2 mmol) de 6-bromohexanoil cloruro, y luego 1 g (7.6 mmol) de AlCl₃ en pequeñas porciones. La temperatura se deja elevar al valor ambiente y se mantiene la agitación durante 18 h. Se realiza la hidrólisis agregando hielo y la acidificación con HCl concentrado (2 ml). La

extracción se lleva a cabo con CH_2Cl_2 , y las fases orgánicas, separadas, secadas sobre MgSO_4 , filtradas y evaporadas, son sometidas a cromatografía instantánea sobre SiO_2 con un gradiente de heptano puro a heptano-AcOEt 80-20 para obtener 500 mg de cristales amarillo pálido luego de la evaporación (rendimiento = 22%) MS, ESI, m/z = 314-316. ^1H NMR (CDCl_3) : 7.26(s, 1H), 7.07(s, 1H), 6.45(s, 1H), 5.98(s, 2H), 3.42(t, 2H, J = 6.8 Hz), 2.87(t, 2H, J = 7.6 Hz), 1.92(m, 2H), 1.76(m, 2H), 1.54(m, 2H).

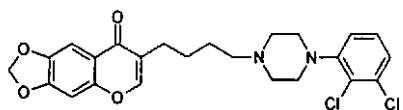
Se prepara 6-Bromo-1-(2-hidroxi-5-metoxifenil)-hexan-1-ona de igual forma.

Paso 2: Preparación de 6-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-1-(6-hidroxibenzo[1,3]dioxol-5-il)-hexan-1-ona.



950 mg (3 mmol) del derivado bromado obtenido en el Paso precedente, 690 mg (3 mmol) de 2,3-diclorofenilpiperazina, 1.3 ml (9 mmol) de trietilamina y 500 mg (3 mmol) de KI se agregan a 10 ml de CH_3CN . La mezcla es sometida a reflujo, con agitación, durante 20 h. Se agrega solución de NaHCO_3 saturada (50 ml), y la extracción se lleva a cabo con AcOEt. Las fases orgánicas son separadas, secadas sobre MgSO_4 , filtradas y evaporadas. La cromatografía instantánea sobre SiO_2 levigada con un gradiente de CH_2Cl_2 puro a CH_2Cl_2 -MeOH 90-10 permite, luego de la evaporación y cristalización en $i\text{Pr}_2\text{O}$, obtener 960 mg (rendimiento = 69%) de cristales beige. ^1H NMR (DMSO) : 7.45(s, 1H), 7.30(m, 2H), 7.13(m, 1H), 6.57(s, 1H), 6.08(s, 2H), 2.96(m, 6H), 2.50(m, 4H), 2.33(m, 2H), 1.63(m, 2H), 1.48(m, 2H), 1.36(m, 2H)

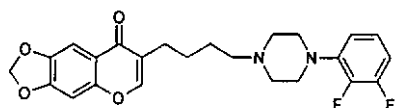
Paso 3: 7-[4-[4-(2,3-Diclorofenil)-piperazin-1-il]-butil]-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-8-ona



Una solución de 600 mg (1.30 mmol) del compuesto obtenido en el Paso precedente en 5 ml de dimetilformamida dimetilacetal es calentada a 90°C durante 5 h con agitación. Se agregan 50 ml de agua y se lleva a cabo la extracción con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas son separadas, secadas sobre MgSO_4 , filtradas y evaporadas. La cromatografía instantánea sobre SiO_2 levigada con un gradiente de CH_2Cl_2 a CH_2Cl_2 -MeOH 90-10 permite, luego de la concentración y cristalización en $i\text{Pr}_2\text{O}$, obtener 250 mg (rendimiento = 40%) de cristales beige. P.f. $^\circ\text{C}$ = 140-142 ; HPLC analítica Xbridge C8, 4.6x250mm, 5μ , eluyente : CH_3CN -

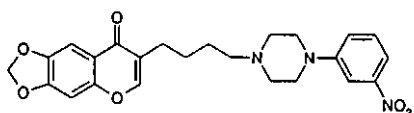
H₂O, KH₂PO₄ 40-60-6.8 g/l, pH4, r.t. = 9.51 min ; MS ESI, m/z = 475-477; Anal C₂₄H₂₄N₂O₄Cl₂ = 475.38 + 0.21 H₂O, calc. C%60.64, H%5.09, N%5.89, encontrado C%60.61, H%5.07, N%6.45; ¹H NMR (DMSO) : 8.17(s, 1H), 7.33(s, 1H), 7.29(m, 2H), 7.22(s, 1H), 7.13(m, 1H), 6.02(s, 2H), 2.96(m, 4H), 2.50(m, 6H), 2.35(m, 2H), 1.51(m, 4H).

Ejemplo 17 : 7-{4-[4-(2,3-Difluorofenil)-piperazin-1-il]-butil}-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-8-ona.



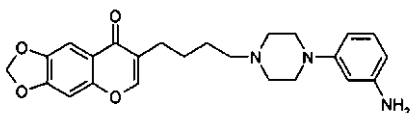
De manera similar al Ejemplo 16 precedente, pero usando difluorofenilpiperazina, se obtiene 7-{4-[4-(2,3-difluorofenil)-piperazin-1-il]-butil}-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-8-ona. P.f.°C = 140-142 ; HPLC analítica Xbridge C8, 4.6x250mm, 5μ, eluyente : CH₃CN-H₂O, KH₂PO₄ 35-65-6.8 g/l, pH4, r.t. = 9.59 min ; MS ESI, m/z = 443 (MH⁺); Anal C₂₄H₂₄N₂O₄F₂ = 442.46 + 0.78 H₂O, calc. C%65.15, H%5.47, N%6.33, encontrado C%65.41, H%5.71, N%6.77; ¹H NMR (DMSO) : 8.16(s, 1H), 7.33(s, 1H), 7.22(s, 1H), 7.08(m, 1H), 6.96(m, 1H), 6.83(t, 1H, J = 8 Hz), 6.20(s, 2H), 3.02(m, 4H), 2.50(m, 4H), 2.34(m, 4H), 1.51(m, 4H).

Ejemplo 18 : 7-{4-[4-(3-Nitrofenil)-piperazin-1-il]-butil}-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-8-ona.



De manera similar al Ejemplo 16 precedente, pero usando 3-nitrofenilpiperazina, se obtiene 7-{4-[4-(3-nitrofenil)-piperazin-1-il]-butil}-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-8-ona. MS ESI, m/z = 452 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO) : 8.17(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.57(d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.46(t, 1H, J = 8.4 Hz), 7.39(d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.33(s, 1H), 7.22(s, 1H), 6.20(s, 2H), 3.24(m, 4H), 2.50(m, 4H), 2.35(m, 4H), 1.50(m, 4H).

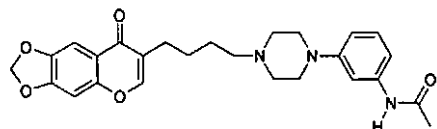
Ejemplo 19 : 7-{4-[4-(3-Aminofenil)-piperazin-1-il]-butil}-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-8-ona.



De manera idéntica al Ejemplo 12, pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 18, se obtiene la anilina 7-{4-[4-(3-aminofenil)-piperazin-1-il]-butil}-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-8-ona. MS ESI, m/z = 422 (MH⁺); ¹H NMR (CDCl₃) : 7.68(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.03(t, 1H, J = 8 Hz), 6.81(s, 1H), 6.36(d, 1H, J = 8 Hz), 6.25(d,

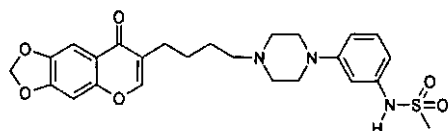
1H, J = 2 Hz), 6.21(d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.08(s, 2H), 3.16(m, 4H), 2.57(m, 2H), 2.47(t, 2H, J = 6.4 Hz), 2.41(t, 2H, J = 7.6 Hz), 1.59(m, 4H).

Ejemplo 20 : N-(3-{4-[4-(8-Oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-acetamida .



De manera idéntica al Ejemplo 14, pero usando 7-{4-[4-(3-aminofenil)-piperazin-1-il]-butil}-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-8-ona en lugar de 3-{4-[4-(3-aminofenil)-piperazin-1-il]-butil}-6,7-dimetoxicromen-4-ona, se obtiene N-(3-{4-[4-(8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-acetamida.

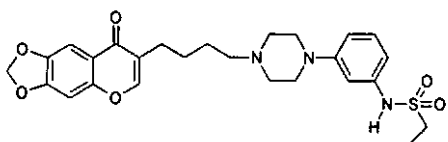
Ejemplo 21 : N-(3-{4-[4-(8-Oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-metanosulfonamida.



De manera análoga al Ejemplo 13, pero usando 7-{4-[4-(3-aminofenil)-piperazin-1-il]-butil}-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-8-ona obtenida en el Ejemplo 19 en lugar de 3-{4-[4-(3-aminofenil)-piperazin-1-il]-butil}-6,7-dimetoxicromen-4-ona, se obtiene N-(3-{4-[4-(8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-metanosulfonamida. P.f.°C=174; HPLC analítica Xbridge C8, 4.6x250mm, 5μ, eluyente : CH₃CN-H₂O, KH₂PO₄ 25-75-6.8 g/l, pH4, r.t. = 13.23 min; MS, ESI, m/z = 499 (MH⁺) ; ¹H NMR (DMSO): 9.51(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.33(s, 1H), 7.22(s, 1H), 7.13(t, 1H, J = 8.4 Hz), 6.73(s, 1H), 6.67(d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.63(d, 1H), 6.20(s, 2H), 3.07(m, 4H), 2.94(s, 3H), 2.47(m, 4H), 2.36(t, 2H, J = 6.4 Hz y 6.8 Hz), 1.49(m, 4H).

Clorhidrato: P.f.°C = 260, Anal. C₂₅H₃₀ClN₃O₆S = 499.59 + 0.34% H₂O, calc. C%56.02, H%5.64, N%7.84, S%5.98, encontrado C%56.37, H%5.69, N%7.65, S%6.89.

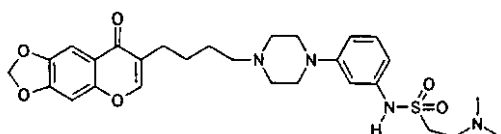
Ejemplo 22 : N-(3-{4-[4-(8-Oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanosulfonamida.



De manera idéntica al Ejemplo 13, pero usando los reactivos correspondientes, se obtiene N-(3-{4-[4-(8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-

fenil)-etanosulfonamida. MS, ESI, m/z = 514 (MH^+) ; ^1H NMR del clorhidrato (DMSO): 9.69(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.25(s, 1H), 7.19(t, 1H, J = 8.4 Hz), 6.80(s, 1H), 6.73(m, 1H), 6.21(s, 2H), 3.71(m, 2H), 3.54(m, 2H), 3.08(m, 6H), 2.40(m, 2H), 1.72(m, 2H), 1.55(m, 2H).

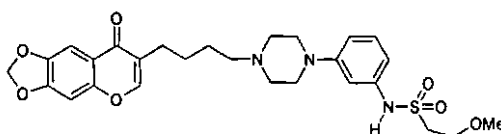
Ejemplo 23 : ácido 2-dimetil amino etano sulfónico (3-{4-[4-(8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-amida.



Paso 1 : De manera similar al Ejemplo 21, se condensa 7-{4-[4-(3-aminofenil)-piperazin-1-il]-butil}-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-8-ona con 2-cloroetilsulfonil cloruro. Se obtiene (3-{4-[4-(8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-etenosulfonamida. ^1H NMR (DMSO): 9.79(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.33(s, 1H), 7.22(s, 1H), 7.09(t, 1H, J = 8 Hz), 6.75(dd, 1H, J = 16.4 Hz y 10 Hz), 6.67(d, 1H), 6.63(dd, 1H, J = 10 Hz y 2 Hz), 6.57(dd, 1H, J = 8 Hz y 1.2 Hz), 6.20(s, 2H), 6.09(d, 1H, J = 16.4 Hz), 6.01(d, 1H, J = 9.6 Hz), 3.05(m, 4H), 2.47(m, 4H), 2.34(m, 4H), 1.51(m, 4H).

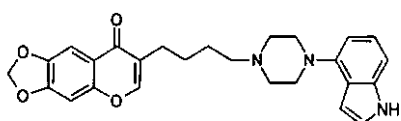
Paso 2 : El compuesto del Paso precedente 1 (100 mg, 0.2 mmol) se introduce en un tubo sellado con 2 ml de solución de dimetilamina 2M en MeOH a temperatura ambiente por espacio de 3 h. El lote es evaporado hasta secarse, y el residuo es triturado con isopropanol HCl, el clorhidrato se introduce en iPr_2O y se filtra. MS, ESI, m/z = 557 (MH^+) ; ^1H NMR (DMSO) del clorhidrato: 10.10(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.22(m, 2H), 6.78(m, 3H), 6.21(s, 2H), 3.77(m, 2H), 3.68(m, 2H), 3.55(m, 2H), 3.45(m, 2H), 3.13(m, 6H), 2.76(s, 6H), 2.40(m, 2H), 1.74(m, 2H), 1.55(m, 2H).

Ejemplo 24: 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



De manera similar al Ejemplo 23, una solución de metóxido de sodio puede ser usada como el componente intermedio del Paso 1 del Ejemplo 23 para producir 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.

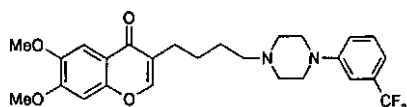
Ejemplo 25 : 7-{4-[4-(1H-Indol-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-8-ona.



Mediante la misma secuencia de reacción indicada en el Ejemplo 16, pero usando 4-indolilpiperazina, se obtiene 7-{4-[4-(1H-indol-4-yl)-piperazin-1-yl]-butil}-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-8-ona, P.f.°C=177-179 ; HPLC analítica Xbridge C8, 4.6x250mm, 5μ, eluyente : CH₃CN-H₂O, KH₂PO₄ 30-70-6.8 g/l, pH4, r.t. = 9.69 min; MS, ESI, m/z = 446 (MH⁺) ; ¹H NMR (DMSO): 11.0(s, 1H), 9.51(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.33(s, 1H), 7.23(m, 2H), 7.00(d, 1H, J = 8 Hz), 6.94(t, 1H, J = 7.2 Hz), 6.42(d, 1H, J = 7.2 Hz), 6.34(s, 1H), 6.20(s, 2H), 3.09(m, 4H), 2.57(m, 4H), 2.37(m, 4H), 1.51(m, 4H).

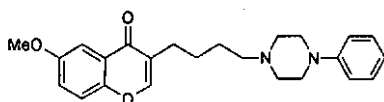
Clorhidrato : Anal. C₂₆H₂₇N₃O₄, HCl = 481.98 + 0.54% H₂O, calc. C%64.79, H%5.86, N%8.72, encontrado C%63.78, H%5.70, N%8.46.

Ejemplo 26 : 3-{4-[4-(3-Trifluorometilfenil)-piperazin-1-yl]-butil}-6,7-dimetoxicromen-4-ona.



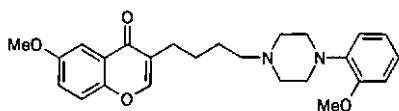
Mediante la misma secuencia de reacción de los Pasos 2 y 3 del Ejemplo 16, pero usando 6-bromo-1-(2-hidroxi-4,5-dimetoxifenil)-hexan-1-ona preparada en el Paso 2 del Ejemplo 1, se prepara 3-{4-[4-(3-trifluorometilfenil)-piperazin-1-yl]-butil}-6,7-dimetoxicromen-4-ona en forma de sal con 1.5 equivalentes de ácido fumárico. P.f.°C = 220 ; TLC: SiO₂ elución CHCl₃-MeOH 90-10, R_f = 0.56; Anal. C₂₆H₂₉F₃N₂O₄, C₆H₆O₆ = 664.63, calc. C%57.82, H%5.30, N%4.21, F%8.57, encontrado C%57.71, H%5.24, N%4.30, F%8.80%.

Ejemplo 27 : 6-Metoxi-3-[4-(4-fenil-piperazin-1-yl)-butil]-cromen-4-ona.



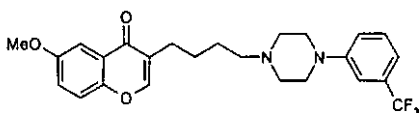
Mediante la misma secuencia de reacción de los Pasos 2 y 3 del Ejemplo 16, pero usando 6-bromo-1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-hexan-1-ona preparada de acuerdo a los Pasos 1 y del Ejemplo 1, y usando 1,4-dimetoxibenceno en lugar de 1,2,4-trimetoxibenceno, o usando 4-metoxifenol como material iniciador de acuerdo al mismo procedimiento del Paso 1 del Ejemplo 16, se obtiene 6-metoxi-3-[4-(4-fenil-piperazin-1-yl)-butil]-cromen-4-ona, en forma de cristales de clorhidrato blancos. P.f.°C = 198 ; TLC: SiO₂ elución CHCl₃-MeOH-NH₄OH 95-4.5-0.5, R_f = 0.45; Anal. C₂₄H₂₉ClN₂O₃ = 428.94, calc. C%67.20, H%6.81, N%6.53, Cl%8.26, encontrado C%66.78, H%6.82, N%6.47, Cl%7.95%.

Ejemplo 28: 6-Metoxi-3-{4-[4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il]-butil}-cromen-4-ona.



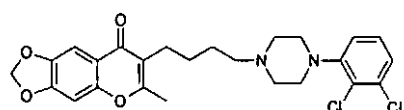
De manera similar al Ejemplo precedente pero usando los materiales iniciadores correspondientes, se prepara 6-metoxi-3-{4-[4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il]-butil}-cromen-4-ona en forma de cristales de clorhidrato blancos. P.f.°C = 191 ; TLC: SiO₂ elución CHCl₃-MeOH-NH₄OH 95-4.5-0.5, R_f = 0.67; Anal. C₂₅H₃₁ClN₂O₄ = 458.97, calc. C%65.42, H%6.81, N%6.10, Cl%7.72, encontrado C%66.28, H%6.88, N%6.08, Cl%7.64%.

Ejemplo 29: 6-Metoxi-3-{4-[4-(3-trifluorometilfenil)-piperazin-1-il]-butil}-cromen-4-ona.



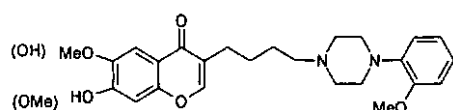
De manera similar al Ejemplo precedente pero usando los correspondientes materiales iniciadores, se prepara 6-metoxi-3-{4-[4-(3-trifluorometilfenil)-piperazin-1-il]-butil}-cromen-4-ona en forma de cristales de clorhidrato blancos. P.f.°C = 180 ; TLC: SiO₂ elución CHCl₃-MeOH-NH₄OH 95-4.5-0.5, R_f = 0.56; Anal. C₂₅H₂₈ClF₃N₂O₃ = 496.45, calc. C%60.42, H%5.68, N%5.64, Cl%7.13, F%11.48, encontrado C%60.23, H%5.63, N%5.63, Cl%6.97%, F%11.28.

Ejemplo 30: 7-{4-[4-(2,3-Diclorofenil)piperazin-1-il]-butil}-6-metil-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-8-ona.



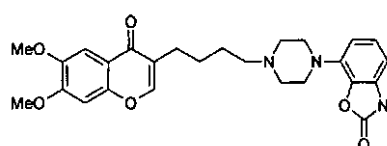
El compuesto 6-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-1-(6-hidroxibenzo [1,3]dioxol-5-il)-hexan-1-ona (200 mg, 0.43 mmol) obtenido en el Paso 2 del Ejemplo 16 se introduce en un recipiente de reacción a microondas con 1 ml de dimetilacetamida dimetilacetal y se calienta a 160°C durante 5 min. La mezcla vertida en agua y luego extraída con AcOEt. Las fases orgánicas son separadas, secadas sobre MgSO₄, filtradas y evaporadas. La cromatografía instantánea sobre SiO₂ con un gradiente de elución de CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂-MeOH 90-10 permite, luego de la evaporación y trituración iPr₂O, obtener 30 mg (rendimiento 14%) de cristales beige. P.f.°C=153-155 ; HPLC analítica Xbridge C8, 4.6x250mm, 5μ, eluyente : CH₃CN-H₂O, KH₂PO₄ 40-60-6.8 g/l, pH4, r.t. = 11.09 min; MS, ESI, m/z = 489-491 (MH⁺) ; ¹H NMR (DMSO): 7.29(m, 3H), 7.16(m, 2H), 6.18(s, 2H), 2.96(m, 4H), 2.45(m, 6H), 2.40(s, 3H), 2.35(m, 2H), 1.46(m, 4H).

Ejemplo 31: 6/7-Metoxi-7/6-hidroxi-3-{4-[4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il]-butil}-cromen-4-ona



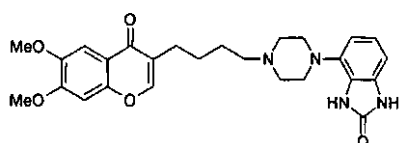
Este compuesto se obtiene con la misma secuencia de reacción del Ejemplo 1 en los Pasos 3 y 4, pero usando como material iniciador 6-bromo-1-(2,4-dihidro-5-metoxifenil)hexan-1-ona obtenido como producto secundario en el Paso 2 de la desmetilación del Ejemplo 1. HPLC analítica Xbridge C8, 4.6x250mm, 5 μ , eluyente : CH₃CN-H₂O, KH₂PO₄ 25-75-6.8 g/l, pH4, r.t. = 11.27 min; MS, ESI, m/z = 439 (MH⁺)

Ejemplo 32 : 7-{4-[4-(6,7-Dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-3H-benzoxazol-2-ona.



De manera similar al Ejemplo 1, Paso 4, pero usando 7-piperazin-1-il-3H-benzoxazol-2-ona conforme se describe en *Bioorg. Med. Chem. Let.* **2001**, 11, 2345, se obtiene 7-{4-[4-(6,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-3H-benzoxazol-2-ona.

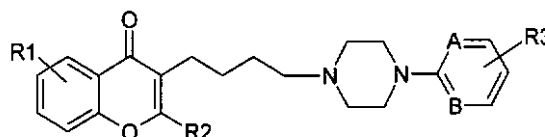
Ejemplo 33 : 4-{4-[4-(6,7-Dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona.



De manera similar al Ejemplo 1, Paso 4, pero usando el derivado de hidrogenólisis de 4-(4-benzylpiperazin-1-il)-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona conforme se describe en *Bioorg. Med. Chem. Let.* **1998**, 8, 2675, se obtiene 4-{4-[4-(6,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general 1



Fórmula general I

caracterizado porque:

R1 representa uno o más sustituyente/s idéntico/s o diferente/s en el anillo de benceno, cada uno representa, independientemente, un átomo de hidrógeno o un átomo halógeno, o un grupo C1-4 alcoxi o un grupo OH, o un grupo C1-4 alquilo o un grupo $-O(CH_2)_nO-$ en el cual $n = 1$ o 2 .

- R2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo a C1-4 alquilo,

- 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 idéntico/s o diferente/s seleccionados del grupo integrado por : un átomo halógeno, un grupo a C1-4 alquilo, a C₁₋₄alcoxi o grupo C1-4 tioalcoxi, un grupo $-O(CH_2)_nO-$ en el cual $n = 1$ o 2 , un grupo NO₂, un grupo NHSO₂R₄ , un grupo NHR₅, un grupo OH, un grupo C₁₋₄haloalquilo, un grupo CN, un grupo C₁₋₄alcoxycarbonilo, un grupo C₁₋₄alquilcarbonilo, un grupo C₁₋₄hidroxialquilo y un sustituyente bencilo o fenilo opcionalmente sustituido por un grupo C₁₋₄alcoxi o un grupo C1-4 alquilo o un átomo halógeno,

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

- R4 representa un grupo C1-4 alquilo o un grupo C1-4 dialquilamino o un grupo C₁₋₄alcoxialquilo o un grupo C₁₋₄dialquilaminoalquilo o un grupo fenilo o un grupo fenil-C₁₋₄alquilo,

- R5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C₁₋₄alquilcarbonilo o un grupo C₁₋₄alcoxycarbonilo,

y además sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de acuerdo a la Reivindicación 1, caracterizado porque R1 representa uno o más sustituyente/s idéntico/s o diferente/s seleccionados del

grupo integrado por un grupo C_{1-4} alcoxi, un grupo OH y un grupo $-O(CH_2)_nO-$ en el cual $n = 1$ o 2 .

3. El compuesto de acuerdo a la Reivindicación 1 o 2, caracterizado porque R2 representa un átomo de hidrógeno.

4. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R3 representa un átomo de hidrógeno cuando A y/o B representa un átomo de nitrógeno.

5. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque A y B simultáneamente representan un átomo de carbono.

6. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R3 representa uno o más sustituyente/s idéntico/s o diferente/s seleccionados del grupo integrado por : un átomo halógeno, un grupo C_{1-4} alcoxi, un grupo $-O(CH_2)_nO-$ en el cual $n = 1$ o 2 , un grupo $NHSO_2R_4$, un grupo OH y un grupo CN.

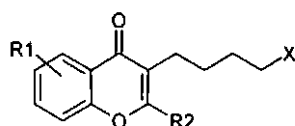
7. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R3, junto con el anillo de benceno que lo porta, representa un grupo indol o un grupo benzimidazol o un grupo carboestirilo.

8. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque es seleccionado entre el siguiente grupo de compuestos:

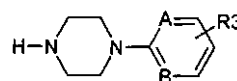
- 6,7-dimetoxi-3-{4-[4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il]-butil}-cromen-4-ona
- 3-{4-[4-(6,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo
- 3-{4-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-butil}-6,7-dimetoxicromen-4-ona
- 3-{4-[4-(3-hidroxifenil)-piperazin-1-il]-butil}-6,7-dimetoxicromen-4-ona
- 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

9. Un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula general 1 de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque se prepara una cromona opcionalmente sustituida de la fórmula 4 (X = Cl, Br, I), que reacciona con una piperazina de la fórmula 5.



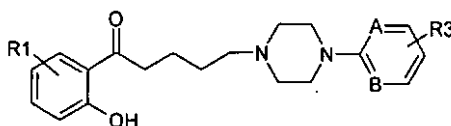
Formula 4



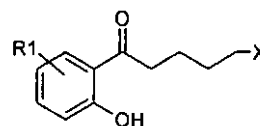
Formula 5

Los radicales R1, R2, R3, A y B poseen los significados de la reivindicación 1.

10. Un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula general 1 de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque un derivado fenol opcionalmente sustituido de la fórmula 6 se prepara comenzando a partir de un compuesto de la fórmula 3 (X = Cl, Br), y se hace reaccionar con DMF o el dimetilacetal de DMF o de DMA.



Formula 6



Formula 3

Los radicales R1, R3, A y B poseen los significados de la reivindicación 1, bajo condiciones de alquilación en presencia de una base como K₂CO₃, Cs₂CO₃ o NEt₃, en un solvente como acetonitrilo o metil etil cetona.

11. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende por lo menos un compuesto de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

12. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8 caracterizado porque se usa como un medicamento.

13. El compuesto de acuerdo a la Reivindicación 12 caracterizado por aplicarse a la producción de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o

desorden neurológico o psiquiátrico o una disfunción eréctil o una droga-dependencia o la dependencia de sustancias adictivas.

14. El compuesto de acuerdo a la Reivindicación 13, caracterizado porque la enfermedad o desorden neurológico o psiquiátrico o la disfunción eréctil o droga-dependencia y la dependencia de sustancias adictivas se seleccionan del grupo integrado por: mal de Parkinson, psicosis, esquizofrenia, disquinesias asociadas con el mal de Parkinson, deficiencia cognitiva opcionalmente asociada con la edad o el mal de Alzheimer, trastorno del humor, temblor esencial, ansiedad, depresión, desorden bipolar, impotencia sexual, eyaculación precoz, alcoholismo y adicción a la nicotina.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a derivados de cromona, su preparación, sus composiciones farmacéuticas y su aplicación como ligandos dopaminérgicos de D3 en carácter de medicamentos para desordenes del sistema nervioso central.

Brigard & Castro
BOGOTÁ - COLOMBIA

PODER

El Suscrito.....
En calidad de.....
De.....
Sociedad constituida de acuerdo con las leyes de.....
con domicilio en.....
Oficinas principales en.....

Nombro(amos) a: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o CARLOS H. PALACIO, EASTMAN y/o MARTIN EDUARDO TORRES CARDOZO, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseññas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) facuto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o MARTIN EDUARDO TORRES CARDOZO, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en
Hoy.....de.....de...200.....
Firma.....
Nombre.....Société Anonyme
Cargo.....17, avenue Jean Moulin - 81106 CASTRES
45, place Abel Gance - 92100 BOULOGNE

POWER OF ATTORNEY

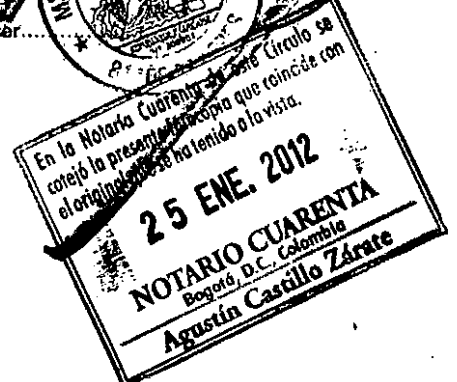
The Undersigned.....Jean-Pierre COUZINIER.....
Acting as Chief Operating Officer.....
OF PIERRE FABRE MEDICAMENT.....
Company Incorporated as per the laws of France.....
domiciled in 45, Place Abel Gance.....
With principal offices in Castres.....

Hereby appoints JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or MARTIN EDUARDO TORRES CARDOZO, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures; and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoints JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or MARTIN EDUARDO TORRES CARDOZO, domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in Castres
This 3rd day of...November.....
Signature.....
Name Jean-Pierre COUZINIER
Title Chief Operating Officer



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy.....de.....de.....
personalmente compareció ante mí.....

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él/ella es.....

de.....

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder, que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del objeto social de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las ruelas de la existencia de la sociedad.

Estado de.....

con fecha.....

y que quien confiere el presente poder es su representante.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 3rd day of November.....of 2005.....

personally appeared before me Jean-Pierre COUZINIER

to me, known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the **Chief Operating Officer**.

of **PIERRE FABRE MEDICAMENT**...

Which is legally constituted for a term not yet expired; that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of France....

under date of November 3rd, 2005.....

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative

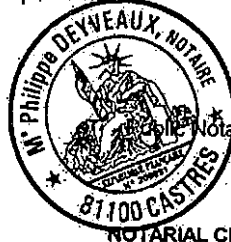
Notario Público (sello)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

Hoy.....de.....de.....
compareció(eron) ante mí.....

a quien(es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declaran que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)



Notary (Seal)

NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON

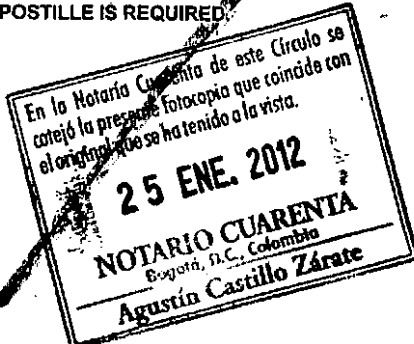
On this.....day of.....of.....
personally appeared before me.....

who is(are) known to me and who attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Seal)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.



(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 - République Française

Le présent acte public

2 - a été signé par Philippe DENEARD

3 - agissant en qualité de Notaire à

4 - est revêtu du sceau de CASTRES

Atteste 14 NOV. 2001

5 - à TOULOUSE 6 - le

7 - Par le procureur général près la cour d'appel

8 - Sous n° 2862

9 - Sceau 10 - Signature



En la Notaría Cuarenta de este Círculo se
cotejó la presente fotocopia que coincide con
el original que se ha tenido a la vista.

25 ENE. 2012

NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Poder otorgado por **PIERRE
FABRE MEDICAMENT**, domiciliada en **45, Place Abel Gance**.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. Republica Francesa

Este documento público

2. ha sido firmado por el Sr. Philipe DÉYVEAUX

3. actuando en capacidad de Notario

4. lleva el sello de la oficina de CASTRES

Certificado

5. en TOLOUSE

6. el 14 de noviembre de 2005

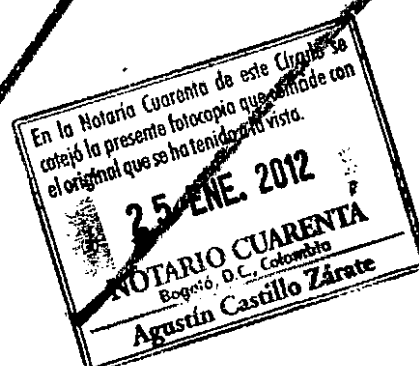
7. por el Procurador general para la Corte de apelaciones

8. No. 7842

9. Sello

10. Firma

(Firma)





No. 12-013015- -00000-0000

Fecha: 2012-01-27 17:25:26

Dep. 2020 DIR NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 48

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐