

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-137618- -00004-0000

Fecha: 2009-08-14 16:13:23 Dep: 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 55

2304
39700
39701
D A
PISO
com
com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

X10 ESTA INTER

E. S. D.

Re: PI.-CV THERAPEUTICS, INC. y THE ENDOWMENT FOR
RESEARCH IN HUMAN BIOLOGY, INC.-Solicitud de Patente de
Invencción en Fase Nacional PCT para "INHIBIDORES DE ALDH-2
EN EL TRATAMIENTO DE LA ADICCIÓN".-Clase C07D 311/36.-
Expediente número 08-137.618.-

1. Me refiero al Oficio No. **3756** dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 27 de Marzo de 2009, a mi memorial de plazo de 21 de Mayo y a mi memorial de 21 de Julio de 2009.
2. Dando alcance a mi memorial radicado ante ese Despacho el 21 de Julio de 2009, atentamente me permito presentar a ese Despacho fotocopias debidamente autenticadas del poder y la certificación notarial del solicitante **CV THERAPEUTICS, INC.** de la solicitud de la referencia, junto con sus Traducciones Oficiales Nos. 2009-07-16-423 y 2009-08-10-457, debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo el número 020063 de 13 de Agosto de 2009.
3. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y continuar con el trámite correspondiente.

Señor Superintendente,

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

CPH

TRADUCCION OFICIAL No. 2009-07-16-423
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Estado de California
Secretario de Estado
APOSTILLA

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

Solicitado para uso en Colombia.

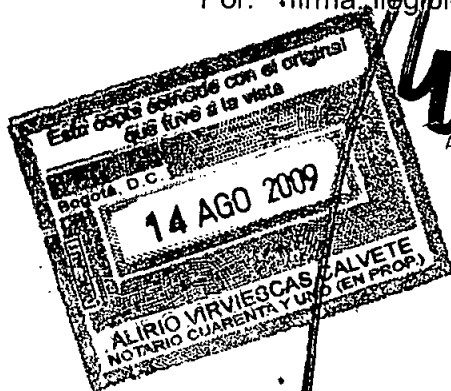
No es para uso dentro de los Estados Unidos de América

El propósito de la Apostilla es certificar la autenticidad de la firma del funcionario que firma el documento, la competencia en la cual el funcionario que firma el documento actuó, y, cuando sea apropiado, la identidad del sello o estampilla.

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Cathy M. Wong
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/estampilla de Cathy M. Wong, Notario Público, Estado de California

Certificado

- | | |
|---|-------------------------------|
| 5. en Sacramento, California | 6. el día 13 de marzo de 2009 |
| 7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California | |
| 8. No. 653372 | |
| 9. Sello/Estampilla | 10. Firma: (ilegible) |
| El Gran Sello del Estado de California | Secretario de Estado |
| | Por: firma: (ilegible) |



TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

RECONOCIMIENTO

Estado de California)
) ss.
Condado de Santa Clara)

El 21 de enero de 2009, ante mí, Cathy M. Wong, Notario Público, compareció personalmente Daniel W. Collins, quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona cuyo nombre está suscrito en el instrumento adjunto y reconoció ante mí que él firmó el mismo como persona autorizada; y que por medio de su firma sobre el instrumento la persona, o entidad en nombre de quien la persona actuó, firmó el documento.

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y correcto.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.

Firma: (ilegible)

Cathy M. Wong
COMM. # 1672368
Notario Público – California
Condado de Santa Clara
Mi Comisión Expira el 4 de junio de 2010

(Sello)

Este Certificado se adjunta para:

Título o Tipo de Documento: Poder – Doctores Alicia Lloreda, Gustavo Tamayo, Ignacio Santamaría, Enrique Alvarez

Número de Páginas: 2

Fecha del Documento: 1 / 21 / 09

Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba: Ninguno

Número Telefónico del Notario: 650-290-3550

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 16 de julio de 2009, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.



Los abajo firmados,

CV THERAPEUTICS, INC.

una sociedad organizada y existente bajo las leyes de

con domicilio en
3172 Porter Drive, Palo Alto, California 94304,
Estados Unidos de América

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned,

CV THERAPEUTICS, INC.

a corporation organized and existing under the laws of

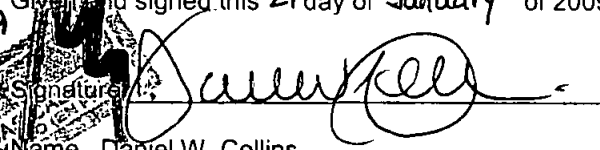
domiciled at
3172 Porter Drive, Palo Alto, California 94304, United States of America

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 21 day of January of 2009

Signature: 
Name Daniel W. Collins
VP Legal, Intellectual Property



NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

635

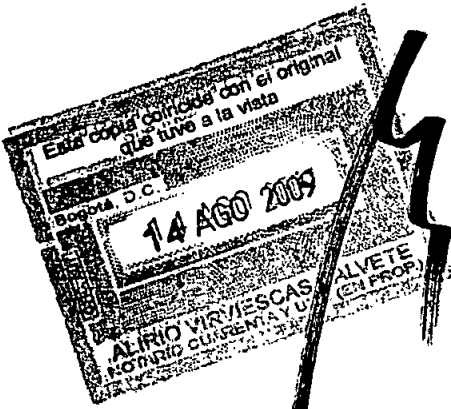
CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estado de {ss
Condado de
Hoy de de 200 , compareció
 , a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es
de
la compañía nombrada en
el documento que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de ,
domiciliada en la ciudad de
Condado de
Estado de ,
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto
social; conforme a las leyes del Estado de
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 en
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 de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en
Estado de , con fecha , y
certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

State of {ss
County of
On this day of , 200 ,
personally
came
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 is the
of
the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of the State of ,
domiciled at the City of
County of , State of
, legally constituted for a period
of tenure not yet expired, which exercises its
corporate purposes according to the laws of the State
of ; that the
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 purposes of the
Company.
The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
, State of , under date of
, and hereby
certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
facts therein contained are true, which he attests.



SEE ATTACHED ACKNOWLEDGMENT

State of California

SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.

Not for use within the United States of America.

The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

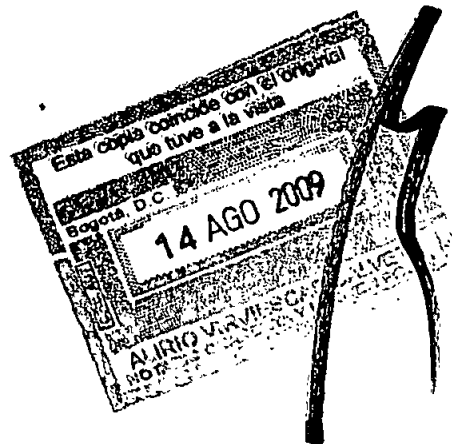
1. Country: *United States of America*
This public document
2. *has been signed by Cathy M. Wong*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Cathy M. Wong, Notary Public,*
State of California

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 13th day of March 2009*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 653372*
9. *Seal/Stamp:*



10. Signature



Jenia Bowen
Secretary of State

BY _____

State of California

SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.

Not for use within the United States of America.

The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*
This public document
2. *has been signed by Cathy M. Wong*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Cathy M. Wong, Notary Public,*
State of California

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 13th day of March 2009*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 653372*
9. *Seal/Stamp:*



10. Signature



Jenia Bowen
Secretary of State

BY _____

ACKNOWLEDGMENT

State of: California

County of: SANTA CLARA

On JANUARY 21, 2009, before me Cathy M. Wong, Notary Public
(here insert name and title of the officer)

personally appeared DANIEL W. COLLINS

who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person (s)
whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to
me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies);
and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s); or the
entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California
that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.



Signature _____

A handwritten signature in cursive script, appearing to read "Cathy M. Wong", written over a horizontal line.

(Seal)

This Certificate is attached to:

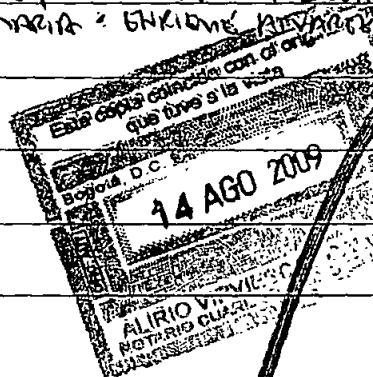
Title or type of document: POWER OF ATTORNEY - DLS ALICIA LLUREDA, GUSTAVO TAMAYO
IRIXAKIO SANDOVAL - ENRIQUE RIVERA

Number of pages: 2

Date of document: 1/21/09

Signer(s) other than named above: NONE

Notary Phone Number: 650-290-3550



CPH

TRADUCCION OFICIAL No. 2009-08-10-457
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Estado de California
Secretario de Estado

Solicitado para uso en Colombia.

No es para uso dentro de los Estados Unidos de América

El propósito de la Apostilla es certificar la autenticidad de la firma del funcionario oficial que firma el documento, la competencia en la cual el funcionario que firma el documento ha actuado, y, si es apropiado, la identidad del sello o estampilla.

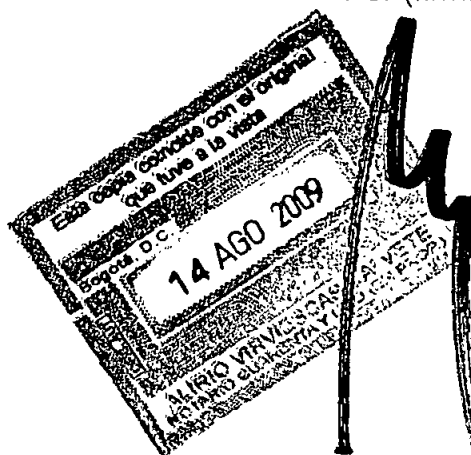
APOSTILLA

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

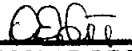
1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Donna J. Macedo
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/estampilla de Donna J. Macedo, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el día 29 de julio de 2009
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 708288
9. Sello/Estampilla
El Gran Sello del Estado de California
10. Firma (ilegible)
Secretario de Estado
Por (firma: ilegible)



TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA


ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

CERTIFICACION DE CALIFORNIA DE LA COPIA POR EL CUSTODIO DEL DOCUMENTO

Yo, Maria Alba Ramírez, por el presente juro (o declaro) que la reproducción adjunta del Certificado de Constitución Modificado y Actualizado, es una fotocopia fiel, correcta y completa de un documento en mi poder.

(firma: ilegible)

Firma del Custodio del Documento Original

333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404

Estado de California

Condado de San Mateo

Suscrito y juramentado (o declarado) ante mí en este día 27 de julio de 2009, por María Alba Ramírez quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona(s) que compareció ante mí.

Firma (ilegible)

Firma del Notario Público

Donna J. Macedo
Comisión # 1787092
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Comisión Expira el 27 de diciembre de 2011

----- OPCIONAL -----

Aunque la información que aparece en esta sección no se requiere por ley, puede ser valiosa para las personas que dependan del documento y podría evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento.

Descripción del Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento: Certificado de Constitución Modificado y Actualizado



Fecha del Documento: 11 / 22 / 1996 No. de Identificación: 960343011-2248911

No. de Páginas: 17

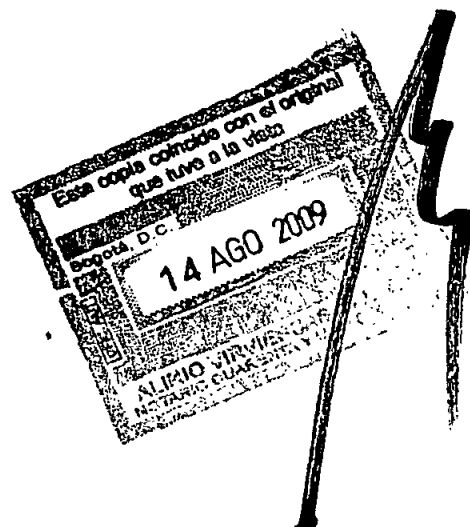
Signatario(s) o Agencia Expedidora: Louis G. Lange, MD, Ph.D.

Competencia Reivindicada por el Signatario

- ☐ Persona Natural ☐ Apoderado ☐ Fiduciario
☐ Propietario o Gerente
☐ Funcionario Corporativo – Cargo:
☐ Funcionario Universitario o de Colegio – Cargo:
☐ Funcionario Gubernamental o Agente – Cargo:
☐ Otro: _____

El Custodio está Representando a: CV Therapeutics (Gilead Sciences, Inc.)

HUELLA PULGAR DERECHO
Punta del pulgar acá



Delaware

El Primer Estado

Página 1

YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIA DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE LAS COPIAS ADJUNTAS SON COPIAS FIELES Y CORRECTAS DE TODOS LOS DOCUMENTOS REGISTRADOS DESDE E INCLUYENDO EL CERTIFICADO ACTUALIZADO O UNA FUSION CON UN CERTIFICADO ACTUALIZADO ADJUNTO DE "CV THERAPEUTICS, INC.", SEGÚN SE RECIBIO Y REGISTRO EN ESTA OFICINA.

LOS SIGUIENTES DOCUMENTOS HAN SIDO CERTIFICADOS:

CERTIFICADO ACTUALIZADO, REGISTRADO EL DIA VEINTIDOS DE NOVIEMBRE, A.D. DE 1996, A LAS 9:00 A.M.

CERTIFICADO DE DESIGNACION, REGISTRADO EL DIA CINCO DE FEBRERO, A.D. DE 1999, A LAS 4:30 P.M.

CERTIFICADO DE MODIFICACION, REGISTRADO EL DIA DOCE DE DICIEMBRE, A.D. DE 2000, A LAS 9:00 A.M.

CERTIFICADO DE DESIGNACION, REGISTRADO EL DIA VEINTITRES DE FEBRERO, A.D. DE 2004, A LAS 4:42 P.M.

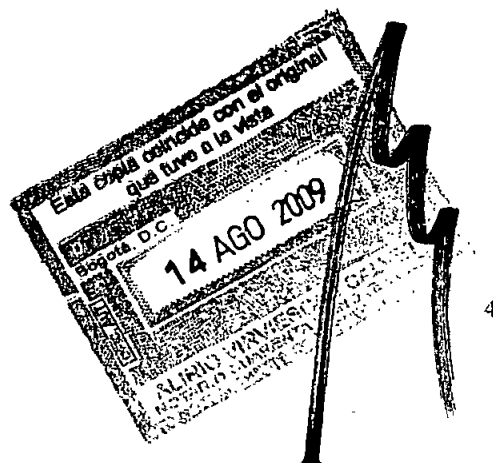
(firma: ilegible)

Harriet Smith Windsor Secretaria de Estado

2248911 8100X
050543582

AUTENTICACION: 3989174
FECHA: 06-29-05

Sello de la Oficina del Secretario de Delaware.



643

CV Therapeutics, Inc.,
CERTIFICADO DE CONSTITUCION
MODIFICADO Y ACTUALIZADO
(registrado según la sec. 242 & 245)
DE
CV THERAPEUTICS, INC.

Louis G. Lange M.D., Ph.D. por el presente certifica:

1. El es el Presidente de la Junta y Principal Funcionario Ejecutivo de CV Therapeutics, Inc., una sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado del Estado de Delaware. El Certificado de Constitución original fue registrado ante el Secretario de Estado del Estado de Delaware el 11 de diciembre de 1990.

2. El Certificado de Constitución de esta Sociedad por el presente es modificado y actualizado así:

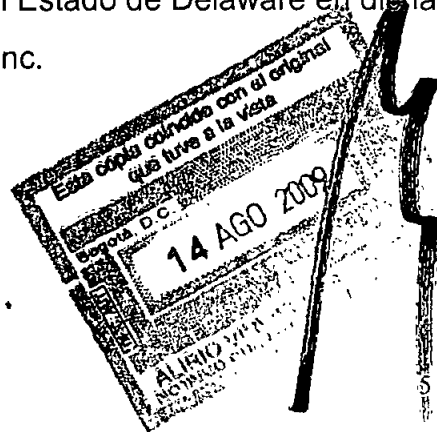
I.

El nombre de esta sociedad es CV Therapeutics, Inc.

II.

La dirección de la oficina registrada de la Sociedad en el Estado de Delaware es 1013 Centre Road, Ciudad de Wilmington, Condado de New Castle, y el nombre del agente registrado de la Sociedad en el Estado de Delaware en dicha dirección es The Prentice-Hall Corporation System, Inc.

III.



El propósito de la Sociedad es comprometerse en cualquier acto o actividad legítima para el cual una sociedad puede organizarse bajo la Ley General de Sociedades del Estado de Delaware.

IV.

A. La Sociedad está autorizada para emitir dos clases de acciones designadas, respectivamente "Acciones Comunes" y "Acciones Preferentes". El número total de acciones que la Sociedad está facultada para emitir es treinta y cinco millones (35.000.000) de acciones. Treinta millones (30.000.000) de acciones serán Acciones Comunes, cada una con un valor a la par de un décimo de un centavo (\$.001). Cinco millones (5.000.000) de acciones serán Acciones Preferentes, cada una con un valor a la par de un décimo de un centavo (\$.001).

B. Las Acciones Preferentes pueden ser emitidas de tiempo en tiempo en una o más series. La Junta Directiva por el presente está autorizada, radicando un certificado (una "Designación de Acciones Preferentes") según la Ley General de Sociedades de Delaware, para fijar o alterar de tiempo en tiempo la designación, poderes, preferencias y derechos de las acciones de dichas series y las salvedades, limitaciones o restricciones de cualquier serie no emitida completamente de Acciones Preferentes, y para establecer de tiempo en tiempo el número de acciones que constituyen cualquiera de dichas series o cualquiera de ellas; y a aumentar o disminuir el número de acciones de cualquier serie subsiguiente a la emisión de acciones de esa serie, pero no inferior al número de acciones de dicha serie entonces en manos del público. En caso de que el número de acciones de una serie sea disminuido de conformidad con la oración anterior, las acciones que constituyen dicha disminución reasumirán el estado que tenían anterior a la adopción de la resolución que originalmente fija el número de acciones de dicha serie.



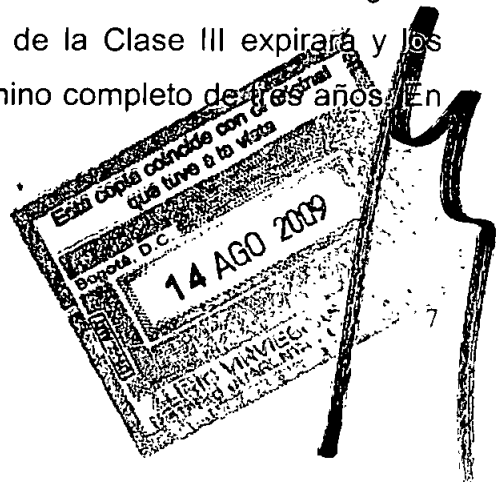
V.

Para la administración del negocio y para la conducción de los asuntos de la sociedad, y en definición, limitación y regulación adicionales de las facultades de la sociedad, de sus directores y de sus accionistas o una clase de ellos, según sea el caso, además se dispone que:

A.

(1) La administración del negocio y la conducción de los asuntos de la sociedad estarán fijados en su Junta Directiva. El número de directores que constituirán toda la Junta Directiva será fijado exclusivamente por una o más resoluciones adoptadas por la Junta Directiva.

(2) Sujeto a los derechos de los titulares de una de las series de las Acciones Preferentes para elegir directores adicionales bajo circunstancias especificadas, posteriormente a la fecha en la cual la sociedad ya no esté sujeta a la Sección 2115 del Código de Sociedades de California (la "Fecha de Registro Habilitante"), los directores serán divididos en tres clases designadas como Clase I, Clase II y Clase III, respectivamente. Los directores serán asignados a cada clase de conformidad con una resolución o resoluciones adoptada por la Junta Directiva. En la primera asamblea anual de accionistas posterior a la Fecha de Registro Habilitante, el término de oficina de los directores de la Clase I expirará y los directores de la Clase I serán elegidos por un término completo de tres años. En la segunda asamblea anual de accionistas posterior a la Fecha de Registro Habilitante, el término de oficina de los directores de la Clase II expirará y los directores de la Clase II serán elegidos por un término completo de tres años. En la tercera asamblea anual de accionistas posterior a la Fecha de Registro Habilitante, el término de oficina de los directores de la Clase III expirará y los directores de la Clase III serán elegidos por un término completo de tres años. En

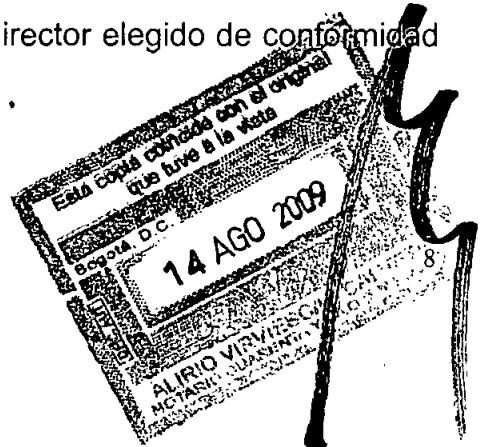


cada asamblea anual de accionistas sucesiva, los directores serán elegidos por un término completo de tres años para suceder a los directores de la clase cuyos términos expiren en dicha asamblea anual.

No obstante las anteriores disposiciones de este Artículo, cada director servirá hasta que su sucesor sea debidamente elegido y habilitado o hasta su muerte, renuncia o remoción. Ninguna disminución en el número de directores que constituyen la Junta Directiva acortará el término de cualquier director en el cargo.

(3) Sujeto a las facultades de los titulares de cualquiera de las series de las Acciones Preferentes, la Junta Directiva o cualquier director individual puede ser removido del cargo en cualquier momento (i) con causa por el voto afirmativo de los titulares de una mayoría del poder votante de todas las acciones entonces en manos del público de las acciones votantes de la sociedad, facultadas para votar en una elección de directores (las "Acciones Votantes") o (ii) sin causa por el voto afirmativo de los titulares de al menos sesenta y seis y dos tercios por ciento ($66 \frac{2}{3}\%$) del poder votante de todas las acciones entonces en manos del público de las Acciones Votantes.

(4) Sujeto a las facultades de los titulares de cualquiera de las series de las Acciones Preferentes, cualquier vacante en la Junta Directiva que resulte de la muerte, renuncia, inhabilitación, remoción u otras causas y cualquier cargo recientemente creado que resulte del incremento en el número de directores será llenado, a menos que la Junta Directiva determine por resolución que dicha vacante o cargo recientemente creado será llenado por los accionistas, excepto según se dispone lo contrario por ley, únicamente por el voto afirmativo de una mayoría de los directores entonces en el cargo, aunque haya menos del quórum de la Junta Directiva, y no por los accionistas. Un director elegido de conformidad



con la oración precedente mantendrá el cargo por el resto del término completo del director para el que fue creada o ocurrió la vacante y hasta que dicho sucesor del director haya sido elegido y habilitado.

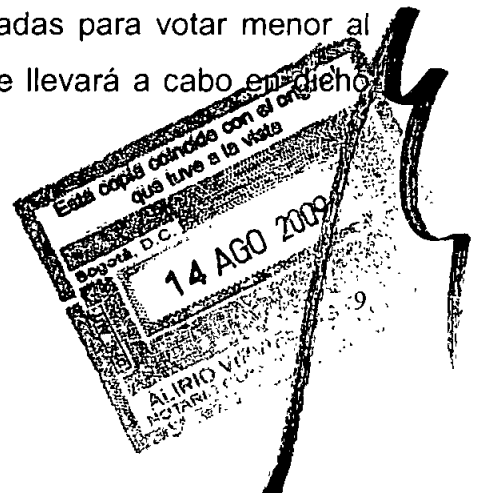
B.

(1) Sujeto al párrafo (h) de la sección 43 de los Estatutos, los Estatutos pueden ser alterados o modificados o los nuevos Estatutos adoptados por el voto afirmativo de al menos sesenta y seis y dos tercios por ciento ($66\frac{2}{3}\%$) del poder votante de todas las acciones entonces en manos del público de las Acciones Votantes. La Junta Directiva igualmente tendrá la facultad de adoptar, modificar o revocar los Estatutos.

(2) Los directores de la sociedad no tienen que ser elegidos por voto escrito a menos los Estatutos así dispongan.

(3) Los accionistas no tomarán ninguna acción de la sociedad excepto en una asamblea anual o especial de accionistas convocada de conformidad con los Estatutos y posterior al cierre de la Oferta Pública Inicial los accionistas no tomarán ninguna acción por consentimiento escrito.

(4) Las asambleas especiales de los accionistas de la sociedad pueden ser convocadas, para cualquier propósito o propósitos, por (i) el Presidente de la Junta Directiva, (ii) el Principal Funcionario Ejecutivo, (iii) la Junta Directiva según una resolución adoptada por una mayoría del número total de directores autorizados (ya sea que exista alguna vacante en cargos previamente autorizados en el momento en que dicha resolución sea presentada a la Junta Directiva para adopción) o (iv) por los titulares de las acciones facultadas para votar menor al diez por ciento (10%) de los votos en la asamblea, y se llevará a cabo en dicho



lugar, en dicha fecha, y en dicho momento, y en dicha hora según la Junta Directiva lo determine.

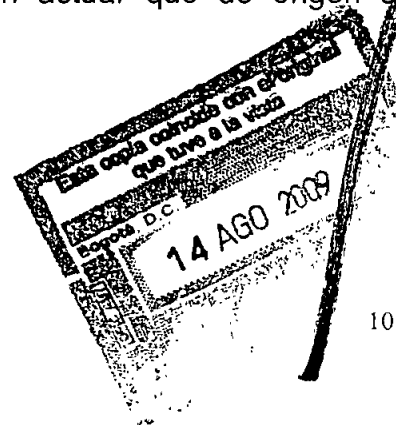
(5) Notificación avanzada de las nominaciones de los accionistas para la elección de directores y del negocio que será tratado por los accionistas ante la asamblea de accionistas de la sociedad será dada en la manera dispuesta por los Estatutos de la sociedad.

VI.

A. Un director de la sociedad no será responsable personalmente ante la sociedad o sus accionistas por daños monetarios por cualquier infracción del deber fiduciario como director, excepto por responsabilidad (i) por cualquier infracción del deber de lealtad del director para con la sociedad o sus accionistas, (ii) por actos u omisiones no de buena fe o que comprendan mala conducta intencional o una infracción de la ley a sabiendas (iii)*bajo la Sección 174 de la Ley General de Sociedades de Delaware, o (iv) por cualquier transacción de la cual el director derive un beneficio personal inapropiado. Si la Ley General de Sociedades de Delaware se modifica después de la aprobación por los accionistas de este Artículo para autorizar acción corporativa adicional eliminando o limitando la responsabilidad personal de los directores, entonces la responsabilidad de un director será eliminada o limitada hasta máximo el punto permitido por la Ley General de Sociedades de Delaware, como se modificó.

B. Cualquier revocación o modificación de este Artículo VI será posible y no afectará los derechos bajo este Artículo VI vigente en el momento de la supuesta ocurrencia de cualquier acto u omisión en actuar que dé origen a responsabilidad u indemnización.

VII.

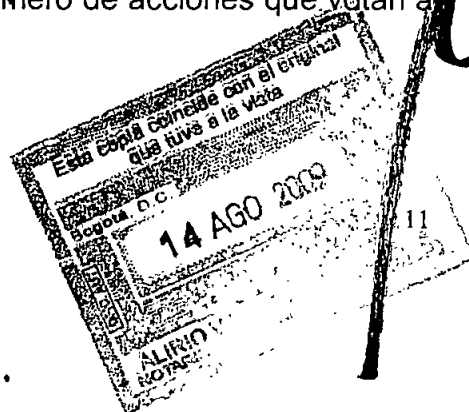


A. La sociedad se reserva el derecho de modificar, alterar, cambiar o revocar cualquier disposición contenida en este Certificado de Constitución, de la manera ahora o posteriormente prescrita por estatuto, excepto según se dispone en el párrafo B de este Artículo VII, y todos los derechos conferidos a los accionistas en el presente son otorgados sujetos a esta reserva.

B. No obstante cualquier otra disposición de este Certificado de Constitución o cualquier disposición de ley que de lo contrario permita un voto menor o ningún voto, pero además de cualquier voto afirmativo de los titulares de una clase o serie particular de las Acciones Votantes requerido por ley, este Certificado de Constitución o cualquier Designación de las Acciones Preferentes, el voto afirmativo de los titulares de al menos sesenta y seis y dos tercios por ciento (66-2/3%) del poder votante de todas las acciones entonces en manos del público de las Acciones Votantes, que votan juntas como una sola clase, será requerido para alterar, modificar o revocar los Artículos V, VI y VII.

El Certificado de Constitución Modificado y Actualizado anterior ha sido debidamente aprobado por la Junta Directiva.

El Certificado de Constitución Modificado y Actualizado anterior ha sido debidamente aprobado por el voto de los accionistas de conformidad con las Secciones 242 y 245 de la Ley General de Sociedades de Delaware. El número total de las acciones en manos del público de la Sociedad facultadas para votar sobre la modificación fue de 4,181,077 acciones de las Acciones Comunes, 7,746,973 acciones de las Acciones Preferentes Serie A, 5,505,865 acciones de las Acciones Preferentes Serie C, 8,296,607 acciones de las Acciones Preferentes Serie D, 4,296,600 acciones de las Acciones Preferentes Serie E y 6,535,970 acciones de las Acciones Preferentes Serie G. El número de acciones que votan a



favor de la modificación igualaron o excedieron el voto requerido. El porcentaje del voto requerido fue más de 50% de las Acciones Comunes y más de 50% de las Acciones Preferentes cada una votando separadamente como una clase separada y más de 50% de las Acciones Comunes y Acciones Preferentes que votan juntas como una sola clase con una base reformada.

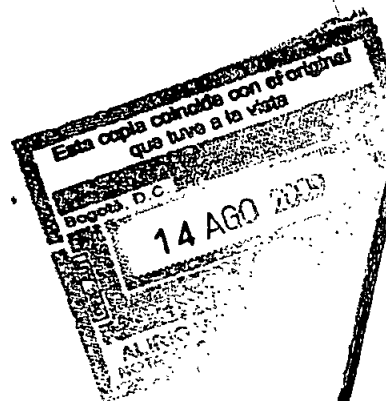
Además declaro bajo pena de perjurio bajo las leyes del Estado de Delaware que los asuntos expresados en este Certificado de Constitución Modificado y Actualizado son fieles y correctos.

(firma: ilegible)

Louis G. Lange, M.D, Ph.D.

Presidente de la Junta y

Principal Funcionario Ejecutivo



CERTIFICADO DE DESIGNACION
DE
ACCIONES PREFERENTES SECUNDARIAS QUE PARTICIPAN SERIE A
DE
CV THERAPEUTICS, INC.
(Según la Sección 151 de la
Ley General de Sociedades de Delaware)

(ANEXO A AL ACUERDO DE DERECHOS)

CV THERAPEUTICS, INC., una sociedad constituida y existente bajo la Ley General de Sociedades del Estado de Delaware (en adelante llamada la "Sociedad"), por el presente certifica que la siguiente resolución fue adoptada por la Junta Directiva de la Sociedad según se requiere en la Sección 151 de la Ley General de Sociedades en una asamblea debidamente convocada y llevada a cabo el 2 de febrero de 1999.

Resuelve, que según la facultad otorgada a y fijada en la Junta Directiva de la Sociedad de conformidad con las disposiciones de su Certificado de Constitución Modificado y Actualizado, la Junta Directiva por el presente crea una serie de Acciones Preferentes, con valor a la par de \$0.01 por acción, de la Sociedad y por el presente afirma la designación y número de acciones, y fija las designaciones relativas y facultades, preferencias y derechos, y las salvedades, limitaciones y restricciones de los mismos (además de las disposiciones expresadas en este Certificado de Constitución de la Sociedad, que aplican a las Acciones Preferentes de todas las clases y series), así;



Acciones Preferentes Que Participan Secundarias Serie A

Sección 1: Designación y Cantidad. Tres Cientos Mil (300.000) acciones de las Acciones Preferentes, \$0.01 valor a la par, son designadas "Acciones Preferentes Que Participan Secundarias Serie A" con las designaciones y las facultades, preferencias y derechos, y las salvedades, limitaciones y restricciones especificadas en el presente (la "Acción Preferente Secundaria"). Dicho número de acciones puede ser aumentado o disminuido por resolución de la Junta Directiva; *siempre y cuando*, que ninguna disminución reducirá el número de acciones de las Acciones Preferentes Secundarias a un número inferior al número de acciones entonces en manos del público más el número de acciones reservado para emisión sobre el ejercicio de las opciones, derechos o garantías en manos del público o sobre la conversión de los valores en manos del público emitidos por la Sociedad convertibles en Acciones Preferentes Secundarias.

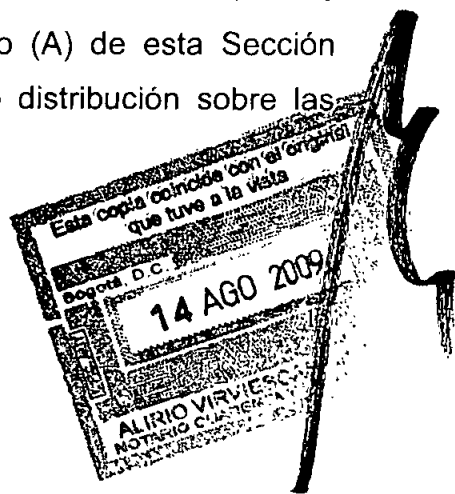
Sección 2: Dividendos y Distribuciones.

(A) Sujeto a las facultades de los titulares de cualquier acción de las Acciones Preferentes (o cualquier acción semejante) que clasifique antes y superior a la Acción Preferente Secundaria, respecto a dividendos, los titulares de las Acciones Preferentes Secundarias, en preferencia a los titulares de las Acciones Comunes, valor a la par \$0.01 por acción (la "Acción Común"), de la Sociedad, y de cualquier otra acción secundaria, estarán facultados para recibir, cuando, como y si es declarada por la Junta Directiva de fondos legalmente disponibles para el propósito, dividendos trimestralmente pagaderos en efectivo el primer día de abril, julio, octubre y enero en cada año (cada fecha siendo referida en el presente como "Fecha de Pago de Dividendos Trimestralmente"), comenzando en la primera Fecha de Pago de Dividendos Trimestralmente después de la primera emisión de una acción o fracción de una acción de las Acciones Preferentes Secundarias, en una cantidad por acción (redondeada al



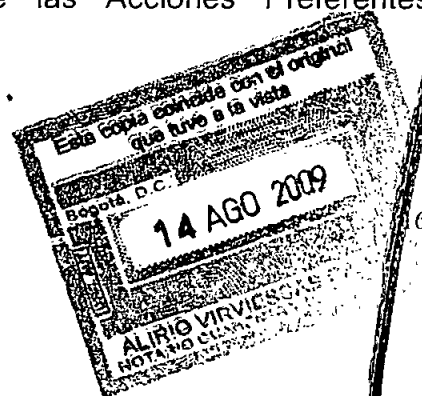
centavo más cercano) igual al mayor de (a) \$1.00 o (b) sujeto a la disposición para ajuste posteriormente indicada, 100 veces el agregado por cantidad de acciones de todos los dividendos en efectivo, y 100 veces el agregado por cantidad de acciones (pagadero en especie) de todos los dividendos u otras distribuciones no en efectivo, fuera de un dividendo pagadero en acciones de las Acciones Comunes o una subdivisión de las acciones en manos del público de las Acciones Comunes (por reclasificación o lo contrario), declaradas en las Acciones Comunes desde la Fecha de Pago de Dividendos Trimestralmente inmediatamente precedente o, respecto a la Fecha de Pago de Dividendos Trimestralmente, desde la primera emisión de cualquier acción o fracción de una acción de las Acciones Preferentes Secundarias. En el evento en que la Sociedad declare o pague en cualquier momento un dividendo sobre las Acciones Comunes pagadero en acciones de las Acciones Comunes, o efectúe una subdivisión o combinación o consolidación de las acciones en manos del público de las Acciones Comunes (por reclasificación o de lo contrario fuera de por pago de un dividendo en acciones de las Acciones Comunes) en un número de acciones mayor o menor de las Acciones Comunes, entonces en cada caso la cantidad a la que los titulares de acciones de las Acciones Preferentes Secundarias estaban facultados inmediatamente antes de dicho evento bajo la cláusula (b) de la oración precedente será ajustada multiplicando dicha cantidad por una fracción, el numerador de la cual es el número de acciones de las Acciones Comunes en manos del público inmediatamente después de dicho evento y el denominador de la cual es el número de acciones de Acciones Comunes que estaban en manos del público inmediatamente antes de dicho evento.

(B) La Sociedad declarará un dividendo o distribución sobre las Acciones Preferentes Secundarias según se dispone en el párrafo (A) de esta Sección inmediatamente después de que declare un dividendo o distribución sobre las



Acciones Comunes (fuera de un dividendo pagadero en acciones de las Acciones Comunes); *siempre y cuando*, que en el evento en que ningún dividendo o distribución haya sido declarado sobre las Acciones Comunes durante el período entre una Fecha de Pago de Dividendos Trimestralmente y la Fecha de Pago de Dividendos Trimestralmente subsiguiente un dividendo de \$1.00 por acción sobre las Acciones Preferentes Secundarias será sin embargo pagadero sobre dicha Fecha de Pago de Dividendos Trimestralmente subsiguiente.

(C) Los dividendos comenzarán a acumularse y serán cumulativos sobre las acciones en manos del público de las Acciones Preferentes Secundarias desde la Fecha de Pago de Dividendos Trimestralmente siguiente precedente a la fecha de emisión de dichas acciones, a menos que la fecha de emisión de dichas acciones sea anterior a la fecha de registro para la primera Fecha de Pago de Dividendos Trimestralmente, en cuyo caso los dividendos sobre dichas acciones comenzarán a acumularse desde la fecha de emisión de dichas acciones, o a menos que la fecha de emisión sea una Fecha de Pago de Dividendos Trimestralmente o una fecha posterior a la fecha de registro para la determinación de los titulares de acciones de las Acciones Preferentes Secundarias facultadas para recibir un dividendo trimestralmente y antes de dicha Fecha de Pago de Dividendos Trimestralmente, en cualquier caso dichos dividendos comenzarán a acumularse y serán cumulativos desde la Fecha de Pago de Dividendos Trimestralmente. Los dividendos acumulados pero no pagados no producirán interés. Los dividendos pagados sobre las acciones de las Acciones Preferentes Secundarias en una cantidad inferior a la cantidad total de dichos dividendos en el momento acumulados y pagaderos sobre dichas acciones serán asignados pro rata sobre una base de acción por acción entre todas las acciones en el momento en manos del público. La Junta Directiva puede fijar una fecha de registro para la determinación de los titulares de acciones de las Acciones Preferentes



Secundarias facultadas para recibir pago de un dividendo o distribución declarada sobre ello, fecha de registro que no será más de 60 días antes de la fecha fijada para el pago de ello.

Sección 3: Derechos de Votación. Los titulares de acciones de las Acciones Preferentes Secundarias tendrán los siguientes derechos de votación:

(A) Sujeto a la disposición para ajuste posteriormente expresada, cada acción de las Acciones Preferentes Secundarias facultará al titular de la misma a 100 votos sobre todos los asuntos presentados a voto de los accionistas de la Sociedad. En el evento en que la Sociedad en algún momento declare o pague un dividendo sobre las Acciones Comunes pagaderas en acciones de las Acciones Comunes, o efectúe una subdivisión o combinación o consolidación de las acciones en manos del público de las Acciones Comunes (por reclasificación o de lo contrario fuera de por pago de un dividendo en acciones de las Acciones Comunes) en un número de acciones mayor o menor de las Acciones Comunes, entonces en cada caso el número de votos por acción al cual los titulares de las acciones de las Acciones Preferentes Secundarias estaban facultados inmediatamente antes de dicho evento se ajustará multiplicando dicho número por una fracción, el numerador de la cual es el número de acciones de las Acciones Comunes entonces en manos del público inmediatamente después de dicho evento y el denominador de la cual es el número de acciones de las Acciones Comunes que estaban entonces en manos del público inmediatamente antes de dicho evento.

(B) Excepto según se dispone lo contrario en el presente, en cualquier otro Certificado de Designación que crea una serie de las Acciones Preferentes o cualquier acción semejante, o por ley, los titulares de acciones de las Acciones



Preferentes Secundarias y los titulares de acciones de las Acciones Comunes y cualquier otra acción de la Sociedad que tenga derechos de votación generales votarán juntos como una clase sobre todos los asuntos presentados a voto de los accionistas de la Sociedad.

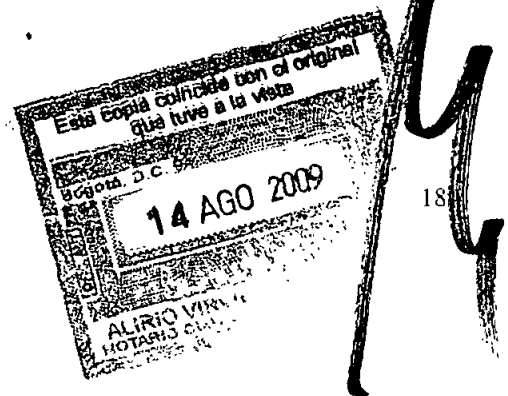
(C) Excepto según se dispone en el presente, o según dispone lo contrario la legislación, los titulares de las Acciones Preferentes Secundarias no tendrán derechos de votación especiales y su consentimiento no será requerido (excepto hasta el punto de que estén facultados para votar con los titulares de las Acciones Comunes según se expresa en el presente) para tomar cualquier acción corporativa.

Sección 4: Ciertas Restricciones.

(A) Cuando los dividendos trimestrales u otros dividendos o distribuciones pagaderos sobre las Acciones Preferentes Secundarias según se dispone en la Sección 2 estén en mora, posteriormente y hasta que todos los dividendos y distribuciones acumulados y no pagados, ya sea que sean declarados o no, sobre acciones de las Acciones Preferentes Secundarias en manos del público hayan sido pagados en su totalidad, la Sociedad no:

(i) declarará o pagará dividendos, o hará ninguna otra distribución, sobre acciones clasificadas como secundarias (ya sea en cuanto a dividendos o sobre liquidación, disolución o terminación) de las Acciones Preferentes Secundarias;

(ii) declarará o pagará dividendos, o hará cualquier otra distribución, sobre cualquier acción clasificada sobre una paridad (ya sea en cuanto a dividendos o sobre liquidación, disolución o terminación) con las



Acciones Preferentes Secundarias, excepto dividendos pagados según evaluación sobre las Acciones Preferentes Secundarias y todas dichas acciones evaluadas sobre las cuales los dividendos son pagaderos o en mora en proporción a las sumas totales a las cuales los titulares de todas dichas acciones están facultados;

(iii) redimirá o comprará o de lo contrario adquirirá para consideración acciones de cualquier acción que clasifique como secundaria (ya sea en cuanto a dividendos o sobre liquidación, disolución o terminación) de las Acciones Preferentes Secundarias, siempre y cuando que la Sociedad pueda en cualquier momento redimir, comprar o de lo contrario adquirir acciones de dichas acciones secundarias a cambio de acciones de las acciones de la Sociedad que clasifiquen como secundarias (ya sea en cuanto a dividendos o sobre disolución, liquidación o terminación) de las Acciones Preferentes Secundarias; o

(iv) redimirá o comprará o de lo contrario adquirirá para consideración acciones de las Acciones Preferentes Secundarias, o acciones que clasifiquen sobre una paridad (ya sea en cuanto a dividendos o sobre liquidación, disolución o terminación) con las Acciones Preferentes Secundarias, excepto de conformidad con una oferta de compra hecha por escrito o por publicación (según la Junta Directiva determine) a todos los titulares de dichas acciones sobre dichos términos según la Junta Directiva, después de consideración de las tasas de dividendos anuales respectivas y otros derechos y preferencias relativos de las series y clases respectivas, determine de buena fe resultará en tratamiento justo y equitativo entre las series o clases respectivas.

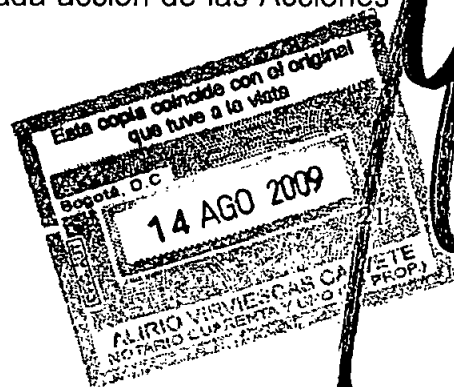
(B) La Sociedad no permitirá que ninguna subsidiaria de la Sociedad compre o de lo contrario adquiera para consideración acciones de capital de la Sociedad a menos que la Sociedad pudiera, bajo el párrafo (A) de esta Sección 4



Sección 5. Acciones Readquiridas. Cualquier acción de las Acciones Preferentes Secundarias comprada o de lo contrario adquirida por la Sociedad de cualquier manera será retirada y cancelada oportunamente después de la adquisición de la misma. Todas las acciones después de su cancelación se convertirán en autorizadas pero acciones no emitidas de las Acciones Preferentes y podrán ser reemitidas como parte de una nueva serie de Acciones Preferentes sujetas a las condiciones y restricciones sobre emisión indicadas en el presente, en el Certificado de Constitución Modificado y Actualizado, o en cualquier otro Certificado de Designación que crea una serie de Acciones Preferentes o cualquier acción semejante o de lo contrario requerida por la legislación.

Secundarias, excepto que las distribuciones hechas sobre evaluación sobre las Acciones Preferentes Secundarias y toda dichas acciones sobre paridad en proporción a las cantidades totales a las que los titulares de todas dichas acciones están facultados sobre liquidación, disolución o terminación. En el evento en que la Sociedad declare o pague en cualquier momento algún dividendo sobre las Acciones Comunes pagadero en acciones de las Acciones Comunes, o efectúe una subdivisión o combinación o consolidación de las acciones en manos del público de las Acciones Comunes (por reclasificación o de lo contrario fuera de por pago de un dividendo en acciones de las Acciones Comunes) en un número mayor o menor de acciones de las Acciones Comunes, entonces en dicho caso la cantidad agregada a la cual los titulares de acciones de las Acciones Preferentes Secundarias estaban facultados inmediatamente antes de dicho evento bajo la disposición en la cláusula (1) de la oración precedente se ajustará multiplicando dicha cantidad por una fracción el numerador de la cual es el número de acciones de las Acciones Comunes que estaban en manos del público inmediatamente antes de dicho evento y el denominador de la cual es el número de acciones de las Acciones Comunes que estaban en manos del público inmediatamente antes de dicho evento.

Sección 7. Consolidación, Fusión, etc. En caso de que la Sociedad entre en una consolidación, fusión, combinación u otra transacción en la cual las acciones de las Acciones Comunes son intercambiadas por o cambiadas en otras acciones o valores, efectivo y/o otra propiedad, entonces en dicho caso cada acción de las Acciones Preferentes Secundarias será al mismo tiempo similarmente intercambiada o cambiada en una cantidad por acción, sujeta a la disposición para ajuste posteriormente indicada, igual a 100 veces la cantidad agregada de acciones, valores, efectivo y/o cualquier otra propiedad (pagadera en especie), según sea el caso, en la cual o por la cual cada acción de las Acciones

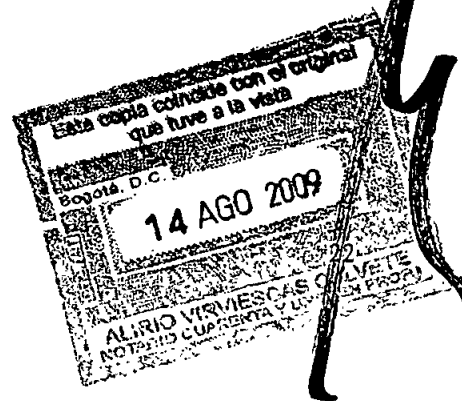


Comunes es cambiada o intercambiada. En el evento en que la Sociedad en cualquier momento declare o pague un dividendo en las Acciones Comunes pagadero en acciones de las Acciones Comunes, o efectúe una subdivisión o combinación o consolidación de las acciones en manos del público de las Acciones Comunes (por reclasificación o de lo contrario fuera de por pago de un dividendo en acciones de las Acciones Comunes) en un número de acciones mayor o menor de las Acciones Comunes, entonces en dicho caso la cantidad indicada en la oración precedente respecto al intercambio o cambio de acciones de las Acciones Preferentes Secundarias será ajustado multiplicando dicha cantidad por una fracción, el numerador de la cual es el número de acciones de las Acciones Comunes en manos del público inmediatamente después de dicho evento y el denominador de la cual es el número de acciones de las Acciones Comunes que estaban en manos del público inmediatamente antes de dicho evento.

Sección 8. No Redención. Las acciones de las Acciones Preferentes Secundarias no serán redimibles.

Sección 9. Clasificación. Las Acciones Preferentes Secundarias, respecto al pago de dividendos y distribución de activos, secundarias a todas las series de cualquier otra clase de las Acciones Preferentes de la Sociedad.

Sección 10. Modificación. El Certificado de Constitución Modificado y Actualizado de la Sociedad no será modificado de ninguna manera que altere o cambie de manera importante las facultades, preferencias o derechos especiales de las Acciones Preferentes Secundarias como para afectarlas adversamente sin el voto afirmativo de los titulares de al menos dos tercios de las acciones en



651

manos del público de las Acciones Preferentes Secundarias, que votan juntas como una sola clase.

En testimonio de lo cual, el suscrito ha ejecutado este certificado desde el 2 de febrero de 1999.

(firma: ilegible)

Louis G. Lange, Presidente de la Junta y
Principal Funcionario Ejecutivo

(firma: ilegible)

Alan C. Mendelson, Secretario



MODIFICACION NUMERO UNO
AL
CERTIFICADO DE CONSTITUCION
MODIFICADO Y ACTUALIZADO
(registrado según la Sección 242 de la
Ley General de Sociedades)
de
CV THERAPEUTICS, INC.

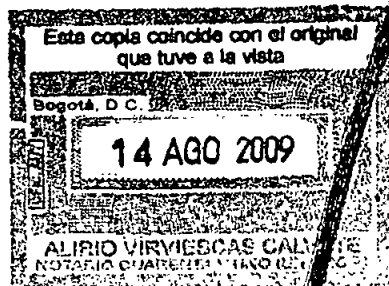
Louis G. Lange M.D., Ph.D. por el presente certifica que:

1. El es el Presidente de la Junta y Principal Funcionario Ejecutivo de CV Therapeutics, Inc., una sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Delaware. El Certificado de Constitución original fue registrado ante el Secretario de Estado del Estado de Delaware el 11 de diciembre de 1990 y el Certificado de Constitución Modificado y Actualizado fue registrado ante el Secretario de Estado del Estado de Delaware el 22 de noviembre de 1996.

2. El Certificado de Constitución Modificado y Actualizado de esta sociedad por el presente es modificado así:

Artículo IV, Sección (A) se modifica para que lea en su totalidad:

A. La Sociedad está autorizada para emitir dos clases de acciones que se designarán, respectivamente, "Acciones Comunes" y "Acciones Preferentes". El número total de acciones que la sociedad está



autorizada para emitir es noventa millones (90.000.000) de acciones. Ochenta y cinco millones (85.000.000) de acciones serán Acciones Comunes, cada una con un valor a la par de un décimo de un centavo (\$.001). Cinco millones (5.000.000) de acciones serán Acciones Preferentes, cada una con un valor a la par de un décimo de un centavo (\$.001).

* * * *

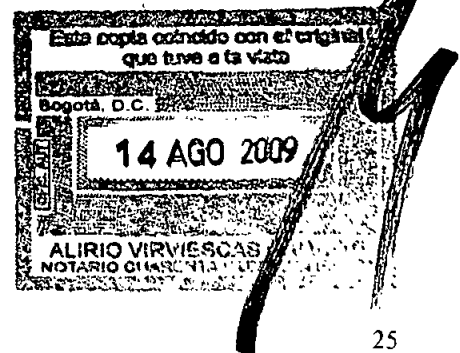
3. La Modificación Número Uno anterior al Certificado de Constitución Modificado y Actualizado ha sido debidamente aprobada por la Junta Directiva de esta Sociedad.

4. La Modificación Número Uno anterior al Certificado de Constitución Modificado y Actualizado ha sido debidamente aprobada por el voto de los accionistas de conformidad con la Sección 242 de la Ley General de Sociedades de Delaware. El número total de acciones en manos del público de la Sociedad facultadas para votar sobre la modificación fue de 19.437.644 acciones de las Acciones Comunes desde el 10 de noviembre de 2000. El número de acciones que votan a favor de la modificación igualaron o excedieron el voto requerido. El porcentaje de voto requerido fue más del 50% de las Acciones Comunes.

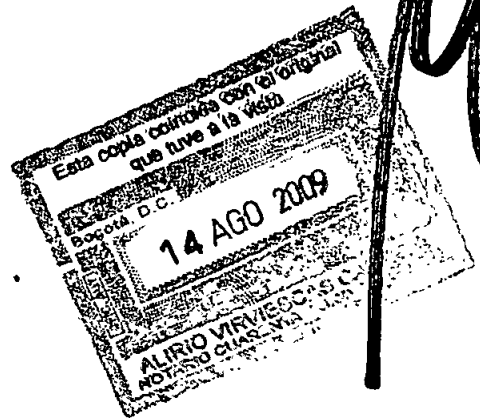
En Testimonio de lo Cual, CV Therapeutics, Inc. ha ocasionado que esta Modificación Número Uno al Certificado de Constitución Modificado y Actualizado sea firmada por el Presidente de la Junta y Principal Funcionario Ejecutivo este día 12 de diciembre de 2000.

CV Therapeutics, Inc.

Por: (firma: ilegible)



Louis G. Lange, M.D., Ph.D.
Presidente de la Junta y
Principal Funcionario Ejecutivo

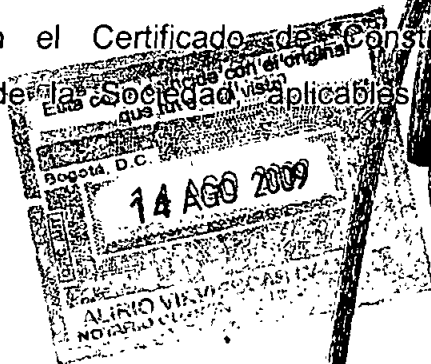


6/5

CERTIFICADO DE DESIGNACION
DE LAS
ACCIONES PREFERENTES QUE PARTICIPAN SECUNDARIAS SERIE A
DE
CV THERAPEUTICS, INC.
(Según la Sección 151 de la
Ley General de Sociedades de Delaware)

CV THERAPEUTICS, INC., una sociedad constituida y existente bajo la Ley General de Sociedades del Estado de Delaware (la "Sociedad"), por el presente certifica que las siguientes resoluciones fueron adoptadas por la Junta Directiva de la Sociedad (la "Junta") según requiere la Sección 151 de la Ley General de Sociedades en una asamblea debidamente convocada y llevada a cabo el 5 de febrero de 2004.

Por cuanto, la Junta, en una asamblea debidamente convocada y llevada a cabo el 2 de febrero de 1999, designó 300.000 acciones de las Acciones Preferentes de la Sociedad como Acciones Preferentes que Participan Secundarias Serie A, y fijó las designaciones y facultades, preferencias y derechos relativos, y las salvedades, limitaciones o restricciones de las Acciones Preferentes que Participan Secundarias Serie A (además de las disposiciones indicadas en el Certificado de Constitución Modificado y Actualizado de la Sociedad aplicables a las



Acciones Preferentes de todas las clases y series) en un Certificado de Designación, que fue registrado ante el Secretario de Estado del Estado de Delaware el 5 de febrero de 1999 (según se registro, el "Certificado de Designación");

Resuelve, que según la facultad otorgada a y fijada en la Junta de conformidad con las disposiciones del Certificado de Constitución Modificado y Actualizado, la Junta por el presente designa unas 550.000 acciones adicionales de las Acciones Preferentes de la Sociedad como Acciones Preferentes que Participan Secundarias, dicho agregado de 550.000 acciones de las Acciones Preferentes de la Sociedad serán designadas como Acciones Preferentes que Participan Secundarias Serie A, con las designaciones y facultades, preferencias y derechos relativos, y las salvedades, limitaciones y restricciones de dichas acciones de las Acciones Preferentes que Participan Secundarias Serie A (además de las disposiciones indicadas en el Certificado de Constitución Modificado y Actualizado de la Sociedad, que aplican a las Acciones Preferentes de todas las clases y series) según se especifica en el Certificado de Designación.

En testimonio de lo cual, el suscrito ha ejecutado este certificado desde el 23 de febrero de 2004.

(firma: ilegible)

Louis G. Lange, M.D., Ph.D.

Presidente de la Junta y

Principal Funcionario Ejecutivo



(firma: ilegible)

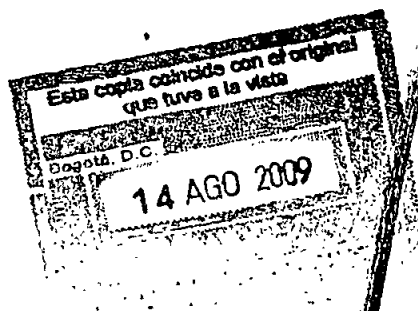
Alan C. Mendelson, Esq.

Secretario

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 11 de agosto de 2009, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



29

State of California

SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.

Not for use within the United States of America.

The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*
This public document
2. *has been signed by Donna J. Macedo*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Donna J. Macedo, Notary Public, State of California*
5. *At Sacramento, California*
6. *the 29th day of July 2009*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 708288*
9. *Seal/Stamp:*

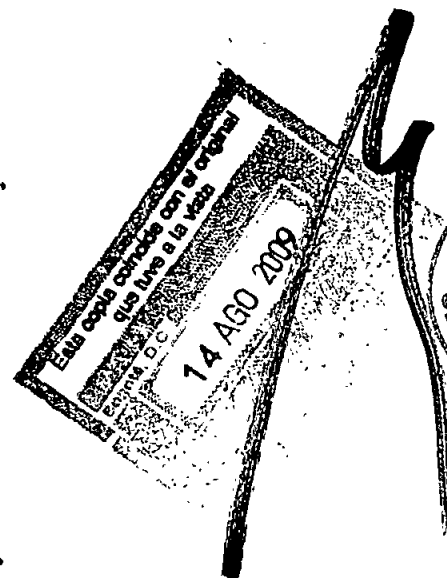
CERTIFIED



10. Signature

Jana Bowen
Secretary of State

BY *[Signature]*



CALIFORNIA COPY CERTIFICATION BY DOCUMENT CUSTODIAN

I, Maria Alba Ramirez, hereby swear (or affirm) that the attached reproduction of Amended and Restated Certificate of Incorporation is a true, correct and complete

Description of Original Document

photocopy of a document in my possession.

[Signature]

Signature of Custodian of Original Document

333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404

Address

State of California

County of San Mateo

Subscribed and sworn to (or affirmed) before me on this 27th day of July, 2009, by

Date

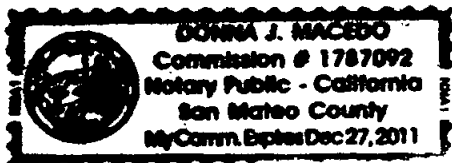
Month

Year

Maria Alba Ramirez

Name of Custodian of Original Document

proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) who appeared before me.



[Signature]

Signature of Notary Public

Place Notary Seal Above

OPTIONAL

Though the information in this section is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document Copy

Title or Type of Document: Amended and Restated Certificate of Incorporation

Document Date: 11/22/1996 Identifying No.: 96034301124591 No. of Pages: 17

Signer(s) or Issuing Agency: Louis G. Lange, MD, Ph.D.

Capacity Claimed by Custodian

☐ Individual ☐ Attorney ☐ Trustee ☐ Business Proprietor or Manager

☐ Corporate Officer — Title: _____

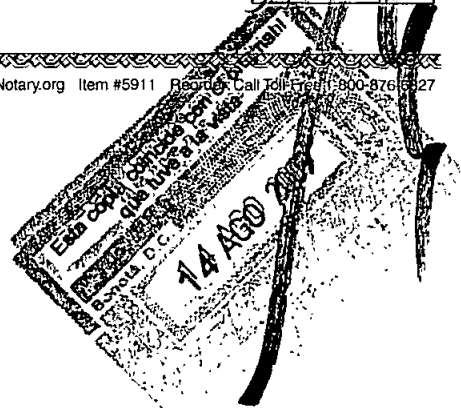
☐ University or School Officer — Title: _____

☐ Governmental Officer or Agent — Title: _____

☐ Other: _____

Custodian Is Representing: CV Therapeutics (Gilead Sciences, Inc.)

RIGHT THUMBPRINT
OF CUSTODIAN
Top of thumb here



Delaware

PAGE 1

The First State

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED ARE TRUE AND CORRECT COPIES OF ALL DOCUMENTS FILED FROM AND INCLUDING THE RESTATED CERTIFICATE OR A MERGER WITH A RESTATED CERTIFICATE ATTACHED OF "CV THERAPEUTICS, INC." AS RECEIVED AND FILED IN THIS OFFICE.

THE FOLLOWING DOCUMENTS HAVE BEEN CERTIFIED:

RESTATED CERTIFICATE, FILED THE TWENTY-SECOND DAY OF NOVEMBER, A.D. 1996, AT 9 O'CLOCK A.M.

CERTIFICATE OF DESIGNATION, FILED THE FIFTH DAY OF FEBRUARY, A.D. 1999, AT 4:30 O'CLOCK P.M.

CERTIFICATE OF AMENDMENT, FILED THE TWELFTH DAY OF DECEMBER, A.D. 2000, AT 9 O'CLOCK A.M.

CERTIFICATE OF DESIGNATION, FILED THE TWENTY-THIRD DAY OF FEBRUARY, A.D. 2004, AT 4:42 O'CLOCK P.M.



2248911 8100X

050543582

Harriet Smith Windsor
Harriet Smith Windsor, Secretary of State
AUTHENTICATION: 3989174

DATE: 06-29-05

271

CV Therapeutics, Inc.

**AMENDED AND RESTATED
CERTIFICATE OF INCORPORATION**
(filed pursuant to sec. 242 & 245)
OF

CV THERAPEUTICS, INC.

Louis G. Lange, M.D., Ph.D. does hereby certify:

1. He is the Chairman of the Board and Chief Executive Officer of CV Therapeutics, Inc., a corporation organized and existing under the laws of the state of Delaware. The original Certificate of Incorporation was filed with the Secretary of State of the State of Delaware on December 11, 1990.

2. The Certificate of Incorporation of this Corporation is hereby amended and restated as follows:

I.

The name of this corporation is CV Therapeutics, Inc.

II.

The address of the registered office of the Corporation in the State of Delaware is 1013 Centre Road, City of Wilmington, County of New Castle, and the name of the registered agent of the Corporation in the State of Delaware at such address is The Prentice-Hall Corporation System, Inc.

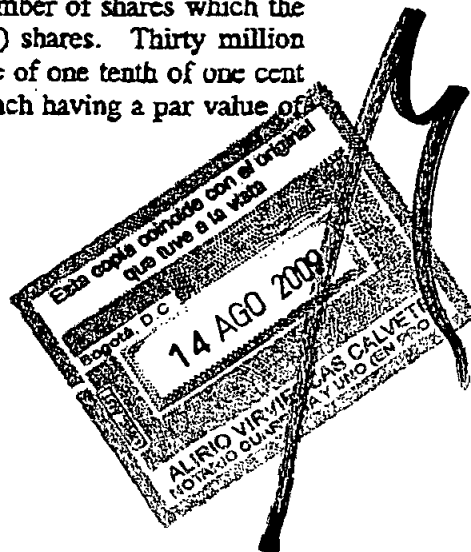
III.

The purpose of the Corporation is to engage in any lawful act or activity for which a corporation may be organized under the General Corporation Law of the State of Delaware.

IV.

A. The Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, "Common Stock" and "Preferred Stock." The total number of shares which the corporation is authorized to issue is thirty-five million (35,000,000) shares. Thirty million (30,000,000) shares shall be Common Stock, each having a par value of one tenth of one cent (\$.001). Five million (5,000,000) shares shall be Preferred Stock, each having a par value of one tenth of one cent (\$.001).

21169103
111996



B. The Preferred Stock may be issued from time to time in one or more series. The Board of Directors is hereby authorized, by filing a certificate (a "Preferred Stock Designation") pursuant to the Delaware General Corporation Law, to fix or alter from time to time the designation, powers, preferences and rights of the shares of each such series and the qualifications, limitations or restrictions of any wholly unissued series of Preferred Stock, and to establish from time to time the number of shares constituting any such series or any of them; and to increase or decrease the number of shares of any series subsequent to the issuance of shares of that series, but not below the number of shares of such series then outstanding. In case the number of shares of any series shall be decreased in accordance with the foregoing sentence, the shares constituting such decrease shall resume the status that they had prior to the adoption of the resolution originally fixing the number of shares of such series.

V.

For the management of the business and for the conduct of the affairs of the corporation, and in further definition, limitation and regulation of the powers of the corporation, of its directors and of its stockholders or any class thereof, as the case may be, it is further provided that:

A.

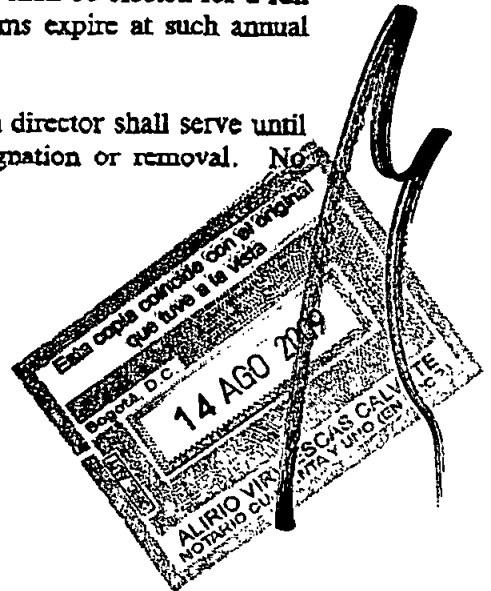
(1) The management of the business and the conduct of the affairs of the corporation shall be vested in its Board of Directors. The number of directors which shall constitute the whole Board of Directors shall be fixed exclusively by one or more resolutions adopted by the Board of Directors.

(2) Subject to the rights of the holders of any series of Preferred Stock to elect additional directors under specified circumstances, following the date on which the corporation is no longer subject to Section 2115 of the California Corporations Code (the "Qualifying Record Date"), the directors shall be divided into three classes designated as Class I, Class II and Class III, respectively. Directors shall be assigned to each class in accordance with a resolution or resolutions adopted by the Board of Directors. At the first annual meeting of stockholders following the Qualifying Record Date, the term of office of the Class I directors shall expire and Class I directors shall be elected for a full term of three years. At the second annual meeting of stockholders following the Qualifying Record Date, the term of office of the Class II directors shall expire and Class II directors shall be elected for a full term of three years. At the third annual meeting of stockholders following the Qualifying Record Date, the term of office of the Class III directors shall expire and Class III directors shall be elected for a full term of three years. At each succeeding annual meeting of stockholders, directors shall be elected for a full term of three years to succeed the directors of the class whose terms expire at such annual meeting.

Notwithstanding the foregoing provisions of this Article, each director shall serve until his successor is duly elected and qualified or until his death, resignation or removal. No

21169103
111996

2.



6-23

decrease in the number of directors constituting the Board of Directors shall shorten the term of any incumbent director.

(3) Subject to the rights of the holders of any series of Preferred Stock, the Board of Directors or any individual director may be removed from office at any time (i) with cause by the affirmative vote of the holders of a majority of the voting power of all the then-outstanding shares of voting stock of the corporation, entitled to vote at an election of directors (the "Voting Stock") or (ii) without cause by the affirmative vote of the holders of at least sixty-six and two-thirds percent (66 2/3 %) of the voting power of all the then-outstanding shares of the Voting Stock.

(4) Subject to the rights of the holders of any series of Preferred Stock, any vacancies on the Board of Directors resulting from death, resignation, disqualification, removal or other causes and any newly created directorships resulting from any increase in the number of directors, shall, unless the Board of Directors determines by resolution that any such vacancies or newly created directorships shall be filled by the stockholders, except as otherwise provided by law, be filled only by the affirmative vote of a majority of the directors then in office, even though less than a quorum of the Board of Directors, and not by the stockholders. Any director elected in accordance with the preceding sentence shall hold office for the remainder of the full term of the director for which the vacancy was created or occurred and until such director's successor shall have been elected and qualified.

B.

(1) Subject to paragraph (h) of Section 43 of the Bylaws, the Bylaws may be altered or amended or new Bylaws adopted by the affirmative vote of at least sixty-six and two-thirds percent (66-2/3 %) of the voting power of all of the then-outstanding shares of the Voting Stock. The Board of Directors shall also have the power to adopt, amend, or repeal Bylaws.

(2) The directors of the corporation need not be elected by written ballot unless the Bylaws so provide.

(3) No action shall be taken by the stockholders of the corporation except at an annual or special meeting of stockholders called in accordance with the Bylaws and following the closing of the Initial Public Offering no action shall be taken by the stockholders by written consent.

(4) Special meetings of the stockholders of the corporation may be called, for any purpose or purposes, by (i) the Chairman of the Board of Directors, (ii) the Chief Executive Officer, (iii) the Board of Directors pursuant to a resolution adopted by a majority of the total number of authorized directors (whether or not there exist any vacancies in previously authorized directorships at the time any such resolution is presented to the Board of Directors for adoption) or (iv) by the holders of the shares entitled to cast not less than ten percent (10%) of the votes at the meeting, and shall be held at such place, on such date, and at such time as the Board of Directors shall fix.

21169103
111996

3.



CM

(5) Advance notice of stockholder nominations for the election of directors and of business to be brought by stockholders before any meeting of the stockholders of the corporation shall be given in the manner provided in the Bylaws of the corporation.

VI.

A. A director of the corporation shall not be personally liable to the corporation or its stockholders for monetary damages for any breach of fiduciary duty as a director, except for liability (i) for any breach of the director's duty of loyalty to the corporation or its stockholders, (ii) for acts or omissions not in good faith or which involve intentional misconduct or a knowing violation of law (iii) under Section 174 of the Delaware General Corporation Law, or (iv) for any transaction from which the director derived an improper personal benefit. If the Delaware General Corporation Law is amended after approval by the stockholders of this Article to authorize corporate action further eliminating or limiting the personal liability of directors, then the liability of a director shall be eliminated or limited to the fullest extent permitted by the Delaware General corporation Law, as so amended.

B. Any repeal or modification of this Article VI shall be prospective and shall not affect the rights under this Article VI in effect at the time of the alleged occurrence of any act or omission to act giving rise to liability or indemnification.

VII.

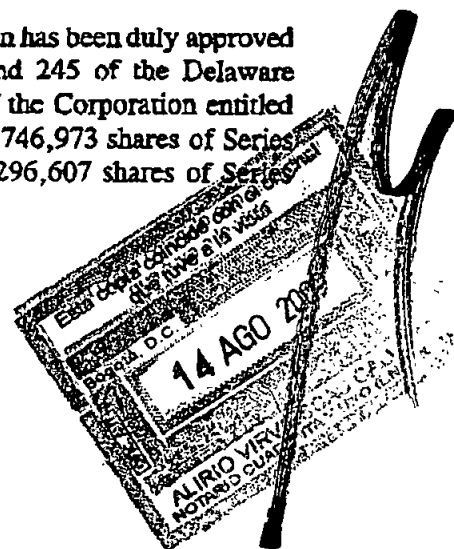
A. The corporation reserves the right to amend, alter, change or repeal any provision contained in this Certificate of Incorporation, in the manner now or hereafter prescribed by statute, except as provided in paragraph B. of this Article VII, and all rights conferred upon the stockholders herein are granted subject to this reservation.

B. Notwithstanding any other provisions of this Certificate of Incorporation or any provision of law which might otherwise permit a lesser vote or no vote, but in addition to any affirmative vote of the holders of any particular class or series of the Voting Stock required by law, this Certificate of Incorporation or any Preferred Stock Designation, the affirmative vote of the holders of at least sixty-six and two-thirds percent (66-2/3%) of the voting power of all of the then-outstanding shares of the Voting Stock, voting together as a single class, shall be required to alter, amend or repeal Articles V, VI, and VII.

The foregoing Amended and Restated Certificate of Incorporation has been duly approved by the Board of Directors.

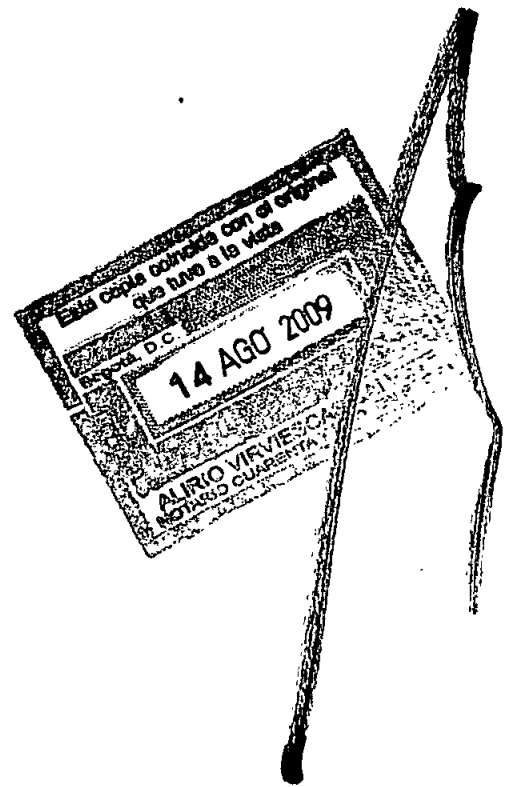
The foregoing Amended and Restated Certificate of Incorporation has been duly approved by the vote of the stockholders in accordance with Sections 242 and 245 of the Delaware General Corporation Law. The total number of outstanding shares of the Corporation entitled to vote on the amendment was 4,181,077 shares of Common Stock, 7,746,973 shares of Series A Preferred Stock, 5,505,865 shares of Series C Preferred Stock, 8,296,607 shares of Series D Preferred Stock.

21169103
111996



725

D Preferred Stock, 4,296,600 shares of Series E Preferred Stock and 6,535,970 shares of Series G Preferred Stock. The number of shares voting in favor of the amendment equaled or exceeded the vote required. The percentage vote required was more than 50% of the Common Stock and more than 50% of the Preferred Stock each voting separately as a separate class and more than 50% of the Common Stock and Preferred Stock voting together as a single class on an as-converted basis.



21169103
111996

275

I further declare under penalty of perjury under the laws of the state of Delaware that the matters set forth in this Amended and Restated Certificate of Incorporation are true and correct.

L. Lange

Louis G. Lange, M.D., Ph.D.
Chairman of the Board and
Chief Executive Officer



21169103
111996

CERTIFICATE OF DESIGNATION
OF
SERIES A JUNIOR PARTICIPATING PREFERRED STOCK
OF

CV THERAPEUTICS, INC.

(Pursuant to Section 151 of the
Delaware General Corporation Law)

(EXHIBIT A TO RIGHTS AGREEMENT)

CV THERAPEUTICS, INC., a corporation organized and existing under the General Corporation Law of the State of Delaware (hereinafter called the "Company"), hereby certifies that the following resolution was adopted by the Board of Directors of the Corporation as required by Section 151 of the General Corporation Law at a meeting duly called and held on February 2, 1999

Resolved, that pursuant to the authority granted to and vested in the Board of Directors of the Company in accordance with the provisions of its Amended and Restated Certificate of Incorporation, the Board of Directors hereby creates a series of Preferred Stock, par value \$.001 per share, of the Company and hereby states the designation and number of shares, and fixes the relative designations and the powers, preferences and rights, and the qualifications, limitations and restrictions thereof (in addition to the provisions set forth in the Certificate of Incorporation of the Company, which are applicable to the Preferred Stock of all classes and series), as follows:

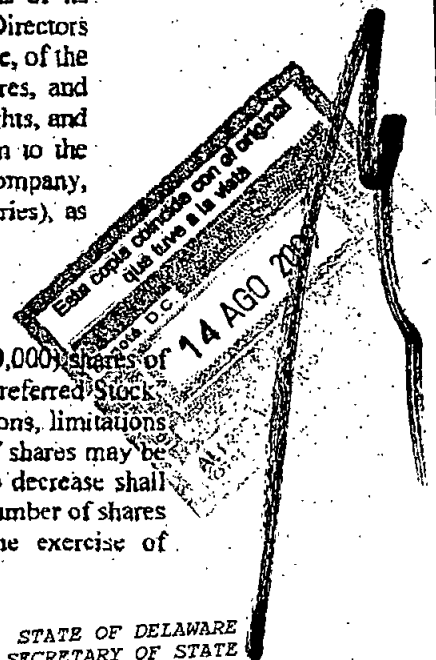
Series A Junior Participating Preferred Stock:

Section 1. Designation and Amount. Three Hundred Thousand (300,000) shares of Preferred Stock, \$.001 par value, are designated "Series A Junior Participating Preferred Stock" with the designations and the powers, preferences and rights, and the qualifications, limitations and restrictions specified herein (the "Junior Preferred Stock"). Such number of shares may be increased or decreased by resolution of the Board of Directors; *provided*, that no decrease shall reduce the number of shares of Junior Preferred Stock to a number less than the number of shares then outstanding plus the number of shares reserved for issuance upon the exercise of

A-1

27301 v1/PM
LID011.DOC
020499/1602

STATE OF DELAWARE
SECRETARY OF STATE
DIVISION OF CORPORATIONS
FILED 04:30 PM 02/05/1999
991047948 - 2248911



1.270

outstanding options, rights or warrants or upon the conversion of any outstanding securities issued by the Company convertible into Junior Preferred Stock.

Section 2. Dividends and Distributions.

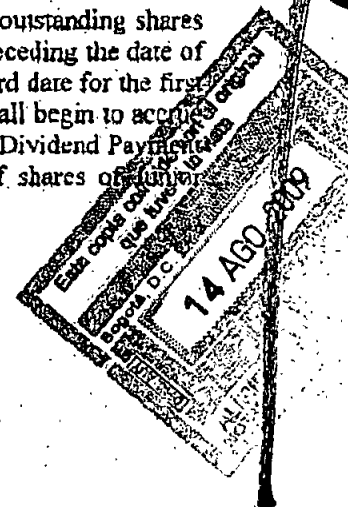
(A) Subject to the rights of the holders of any shares of any series of Preferred Stock (or any similar stock) ranking prior and superior to the Junior Preferred Stock with respect to dividends, the holders of shares of Junior Preferred Stock, in preference to the holders of Common Stock, par value \$.001 per share (the "Common Stock"), of the Company, and of any other junior stock, shall be entitled to receive, when, as and if declared by the Board of Directors out of funds legally available for the purpose, quarterly dividends payable in cash on the first day of April, July, October and January in each year (each such date being referred to herein as a "Quarterly Dividend Payment Date"), commencing on the first Quarterly Dividend Payment Date after the first issuance of a share or fraction of a share of Junior Preferred Stock, in an amount per share (rounded to the nearest cent) equal to the greater of (a) \$1.00 or (b) subject to the provision for adjustment hereinafter set forth, 100 times the aggregate per share amount of all cash dividends, and 100 times the aggregate per share amount (payable in kind) of all non-cash dividends or other distributions, other than a dividend payable in shares of Common Stock or a subdivision of the outstanding shares of Common Stock (by reclassification or otherwise), declared on the Common Stock since the immediately preceding Quarterly Dividend Payment Date or, with respect to the first Quarterly Dividend Payment Date, since the first issuance of any share or fraction of a share of Junior Preferred Stock. In the event the Company shall at any time declare or pay any dividend on the Common Stock payable in shares of Common Stock, or effect a subdivision or combination or consolidation of the outstanding shares of Common Stock (by reclassification or otherwise than by payment of a dividend in shares of Common Stock) into a greater or lesser number of shares of Common Stock, then in each such case the amount to which holders of shares of Junior Preferred Stock were entitled immediately prior to such event under clause (b) of the preceding sentence shall be adjusted by multiplying such amount by a fraction, the numerator of which is the number of shares of Common Stock outstanding immediately after such event and the denominator of which is the number of shares of Common Stock that were outstanding immediately prior to such event.

(B) The Company shall declare a dividend or distribution on the Junior Preferred Stock as provided in paragraph (A) of this Section immediately after it declares a dividend or distribution on the Common Stock (other than a dividend payable in shares of Common Stock); *provided*, that in the event no dividend or distribution shall have been declared on the Common Stock during the period between any Quarterly Dividend Payment Date and the next subsequent Quarterly Dividend Payment Date, a dividend of \$1.00 per share on the Junior Preferred Stock shall nevertheless be payable on such subsequent Quarterly Dividend Payment Date.

(C) Dividends shall begin to accrue and be cumulative on outstanding shares of Junior Preferred Stock from the Quarterly Dividend Payment Date next preceding the date of issue of such shares, unless the date of issue of such shares is prior to the record date for the first Quarterly Dividend Payment Date, in which case dividends on such shares shall begin to accrue from the date of issue of such shares, or unless the date of issue is a Quarterly Dividend Payment Date or is a date after the record date for the determination of holders of shares of Junior Preferred Stock.

A-2

27301 v1/PM
L2D011 DOC
020499/1602



679

Preferred Stock entitled to receive a quarterly dividend and before such Quarterly Dividend Payment Date, in either of which events such dividends shall begin to accrue and be cumulative from such Quarterly Dividend Payment Date. Accrued but unpaid dividends shall not bear interest. Dividends paid on the shares of Junior Preferred Stock in an amount less than the total amount of such dividends at the time accrued and payable on such shares shall be allocated pro rata on a share-by-share basis among all such shares at the time outstanding. The Board of Directors may fix a record date for the determination of holders of shares of Junior Preferred Stock entitled to receive payment of a dividend or distribution declared thereon, which record date shall be not more than 60 days prior to the date fixed for the payment thereof.

Section 3. Voting Rights. The holders of shares of Junior Preferred Stock shall have the following voting rights:

(A) Subject to the provision for adjustment hereinafter set forth, each share of Junior Preferred Stock shall entitle the holder thereof to 100 votes on all matters submitted to a vote of the stockholders of the Company. In the event the Company shall at any time declare or pay any dividend on the Common Stock payable in shares of Common Stock, or effect a subdivision or combination or consolidation of the outstanding shares of Common Stock (by reclassification or otherwise than by payment of a dividend in shares of Common Stock) into a greater or lesser number of shares of Common Stock, then in each such case the number of votes per share to which holders of shares of Junior Preferred Stock were entitled immediately prior to such event shall be adjusted by multiplying such number by a fraction, the numerator of which is the number of shares of Common Stock outstanding immediately after such event and the denominator of which is the number of shares of Common Stock that were outstanding immediately prior to such event.

(B) Except as otherwise provided herein, in any other Certificate of Designation creating a series of Preferred Stock or any similar stock, or by law, the holders of shares of Junior Preferred Stock and the holders of shares of Common Stock and any other capital stock of the Company having general voting rights shall vote together as one class on all matters submitted to a vote of stockholders of the Company.

(C) Except as set forth herein, or as otherwise provided by law, holders of Junior Preferred Stock shall have no special voting rights and their consent shall not be required (except to the extent they are entitled to vote with holders of Common Stock as set forth herein) for taking any corporate action.

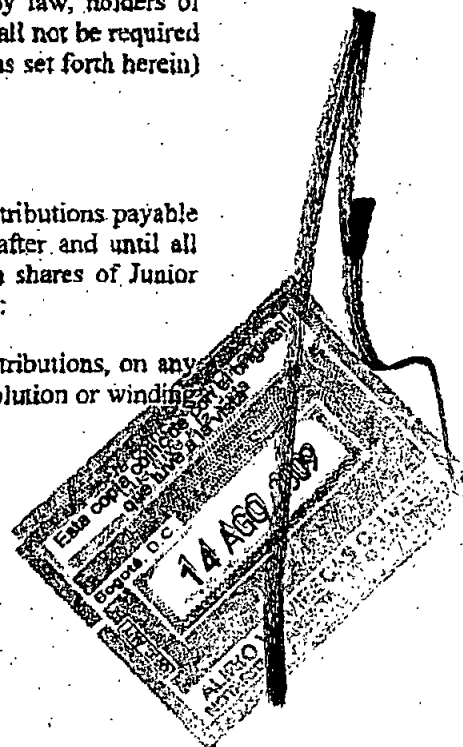
Section 4. Certain Restrictions.

(A) Whenever quarterly dividends or other dividends or distributions payable on the Junior Preferred Stock as provided in Section 2 are in arrears, thereafter and until all accrued and unpaid dividends and distributions, whether or not declared, on shares of Junior Preferred Stock outstanding shall have been paid in full, the Company shall not:

(i) declare or pay dividends, or make any other distributions, on any shares of stock ranking junior (either as to dividends or upon liquidation, dissolution or winding up) to the Junior Preferred Stock;

A-3

27301 v1/PM
L2D011.DOC
020490/1e02



686
11

(ii) declare or pay dividends, or make any other distributions, on any shares of stock ranking on a parity (either as to dividends or upon liquidation, dissolution or winding up) with the Junior Preferred Stock, except dividends paid ratably on the Junior Preferred Stock and all such parity stock on which dividends are payable or in arrears in proportion to the total amounts to which the holders of all such shares are then entitled;

(iii) redeem or purchase or otherwise acquire for consideration shares of any stock ranking junior (either as to dividends or upon liquidation, dissolution or winding up) to the Junior Preferred Stock, provided that the Company may at any time redeem, purchase or otherwise acquire shares of any such junior stock in exchange for shares of any stock of the Company ranking junior (either as to dividends or upon dissolution, liquidation or winding up) to the Junior Preferred Stock; or

(iv) redeem or purchase or otherwise acquire for consideration any shares of Junior Preferred Stock, or any shares of stock ranking on a parity (either as to dividends or upon liquidation, dissolution or winding up) with the Junior Preferred Stock, except in accordance with a purchase offer made in writing or by publication (as determined by the Board of Directors) to all holders of such shares upon such terms as the Board of Directors, after consideration of the respective annual dividend rates and other relative rights and preferences of the respective series and classes, shall determine in good faith will result in fair and equitable treatment among the respective series or classes.

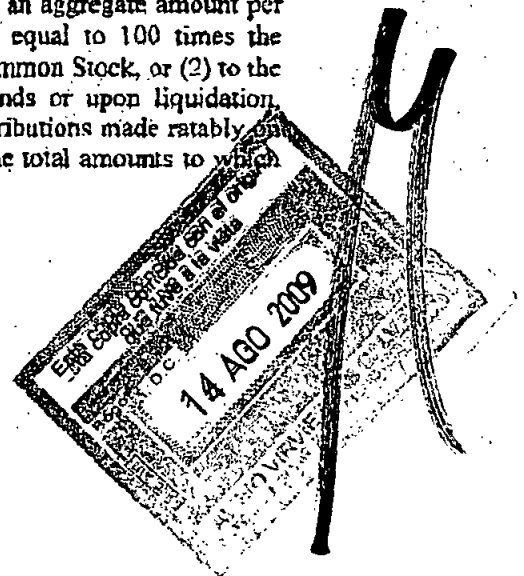
(B) The Company shall not permit any subsidiary of the Company to purchase or otherwise acquire for consideration any shares of stock of the Company unless the Company could, under paragraph (A) of this Section 4, purchase or otherwise acquire such shares at such time and in such manner.

Section 5. Reacquired Shares. Any shares of Junior Preferred Stock purchased or otherwise acquired by the Company in any manner whatsoever shall be retired and cancelled promptly after the acquisition thereof. All such shares shall upon their cancellation become authorized but unissued shares of Preferred Stock and may be reissued as part of a new series of Preferred Stock subject to the conditions and restrictions on issuance set forth herein, in the Amended and Restated Certificate of Incorporation, or in any other Certificate of Designation creating a series of Preferred Stock or any similar stock or as otherwise required by law.

Section 6. Liquidation, Dissolution or Winding Up. Upon any liquidation, dissolution or winding up of the Company, no distribution shall be made (1) to the holders of shares of stock ranking junior (either as to dividends or upon liquidation, dissolution or winding up) to the Junior Preferred Stock unless, prior thereto, the holders of shares of Junior Preferred Stock shall have received \$100 per share, plus an amount equal to accrued and unpaid dividends and distributions thereon, whether or not declared, to the date of such payment, provided that the holders of shares of Junior Preferred Stock shall be entitled to receive an aggregate amount per share, subject to the provision for adjustment hereinafter set forth, equal to 100 times the aggregate amount to be distributed per share to holders of shares of Common Stock, or (2) to the holders of shares of stock ranking on a parity (either as to dividends or upon liquidation, dissolution or winding up) with the Junior Preferred Stock, except distributions made ratably on the Junior Preferred Stock and all such parity stock in proportion to the total amounts to which

A-4

27301 v1/PM
L3D011.DOC
020499/1602



281

the holders of all such shares are entitled upon such liquidation, dissolution or winding up. In the event the Company shall at any time declare or pay any dividend on the Common Stock payable in shares of Common Stock, or effect a subdivision or combination or consolidation of the outstanding shares of Common Stock (by reclassification or otherwise than by payment of a dividend in shares of Common Stock) into a greater or lesser number of shares of Common Stock, then in each such case the aggregate amount to which holders of shares of Junior Preferred Stock were entitled immediately prior to such event under the proviso in clause (1) of the preceding sentence shall be adjusted by multiplying such amount by a fraction the numerator of which is the number of shares of Common Stock outstanding immediately after such event and the denominator of which is the number of shares of Common Stock that were outstanding immediately prior to such event.

Section 7. Consolidation, Merger, etc. In case the Company shall enter into any consolidation, merger, combination or other transaction in which the shares of Common Stock are exchanged for or changed into other stock or securities, cash and/or any other property, then in any such case each share of Junior Preferred Stock shall at the same time be similarly exchanged or changed into an amount per share, subject to the provision for adjustment hereinafter set forth, equal to 100 times the aggregate amount of stock, securities, cash and/or any other property (payable in kind), as the case may be, into which or for which each share of Common Stock is changed or exchanged. In the event the Company shall at any time declare or pay any dividend on the Common Stock payable in shares of Common Stock, or effect a subdivision or combination or consolidation of the outstanding shares of Common Stock (by reclassification or otherwise than by payment of a dividend in shares of Common Stock) into a greater or lesser number of shares of Common Stock, then in each such case the amount set forth in the preceding sentence with respect to the exchange or change of shares of Junior Preferred Stock shall be adjusted by multiplying such amount by a fraction, the numerator of which is the number of shares of Common Stock outstanding immediately after such event and the denominator of which is the number of shares of Common Stock that were outstanding immediately prior to such event.

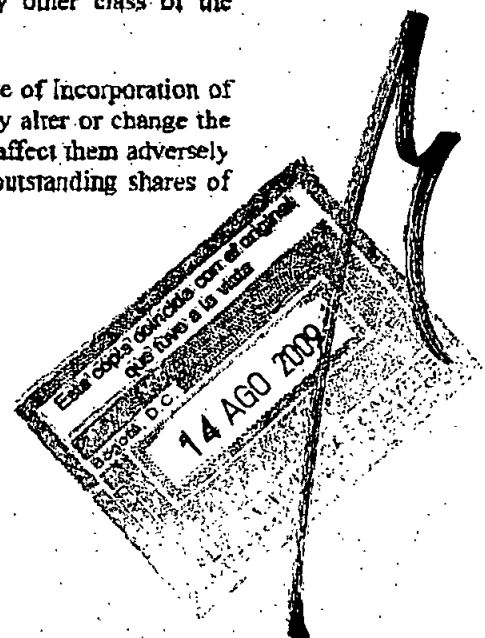
Section 8. No Redemption. The shares of Junior Preferred Stock shall not be redeemable.

Section 9. Rank. The Junior Preferred Stock shall rank, with respect to the payment of dividends and the distribution of assets, junior to all series of any other class of the Company's Preferred Stock.

Section 10. Amendment. The Amended and Restated Certificate of Incorporation of the Company shall not be amended in any manner which would materially alter or change the powers, preferences or special rights of the Junior Preferred Stock so as to affect them adversely without the affirmative vote of the holders of at least two-thirds of the outstanding shares of Junior Preferred Stock, voting together as a single class.

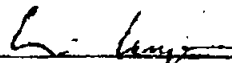
27301 v1/PM
L21D01.DOC
020499/1602

A-5

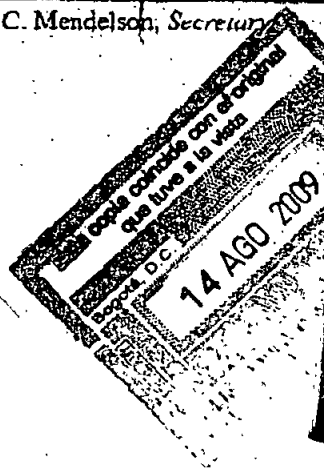


582

In Witness Whereof, the undersigned have executed this certificate as of February 2, 1999.


Louis G. Lange, Chairman of the Board
And Chief Executive Officer


Alan C. Mendelson, Secretary



22

**AMENDMENT NUMBER ONE
TO THE
AMENDED AND RESTATED
CERTIFICATE OF INCORPORATION
(filed pursuant to Section 242 of the
Delaware General Corporation Law)
OF
CV THERAPEUTICS, INC.**

Louis G. Lange, M.D., Ph.D. does hereby certify that:

1. He is the Chairman of the Board and Chief Executive Officer of CV Therapeutics, Inc., a corporation organized and existing under the laws of the state of Delaware. The original Certificate of Incorporation was filed with the Secretary of State of the State of Delaware on December 11, 1990, and the Amended and Restated Certificate of Incorporation was filed with the Secretary of State of the State of Delaware on November 22, 1996.

2. The Amended and Restated Certificate of Incorporation of this corporation is hereby amended as follows:

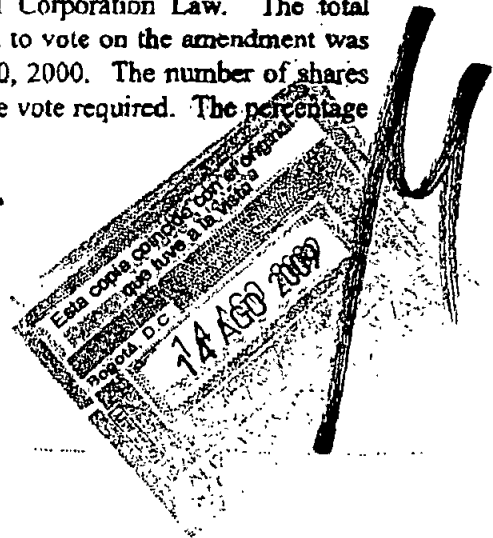
Article IV, Section (A) is amended to read in full:

A. The Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, "Common Stock" and "Preferred Stock." The total number of shares which the corporation is authorized to issue is ninety million (90,000,000) shares. Eighty-five million (85,000,000) shares shall be Common Stock each having a par value of one tenth of one cent (\$.001). Five million (5,000,000) shares shall be Preferred Stock, each having a par value of one tenth of one cent (\$.001).

* * * *

3. The foregoing Amendment Number One to the Amended and Restated Certificate of Incorporation has been duly approved by the Board of Directors of this Corporation.

4. The foregoing Amendment Number One to the Amended and Restated Certificate of Incorporation has been duly approved by the vote of the stockholders in accordance with Section 242 of the Delaware General Corporation Law. The total number of outstanding shares of the Corporation entitled to vote on the amendment was 19,437,644 shares of Common Stock as of November 10, 2000. The number of shares voting in favor of the amendment equaled or exceeded the vote required. The percentage vote required was more than 50% of the Common Stock.

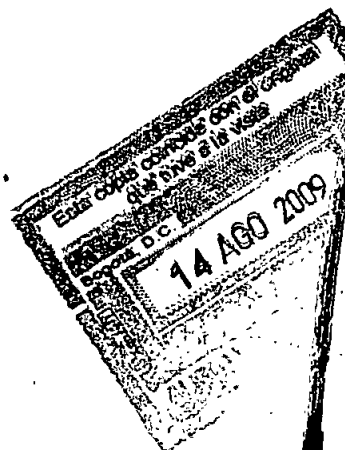


624

IN WITNESS WHEREOF, CV Therapeutics, Inc. has caused this Amendment Number One to the Amended and Restated Certificate of Incorporation to be signed by the Chairman of the Board and Chief Executive Officer this 12th day of December, 2000.

CV THERAPEUTICS, INC.

By: L. G. Lange
Louis G. Lange, M.D., Ph.D.
Chairman of the Board and
Chief Executive Officer



CERTIFICATE OF DESIGNATION
OF
SERIES A JUNIOR PARTICIPATING PREFERRED STOCK
OF
CV THERAPEUTICS, INC.

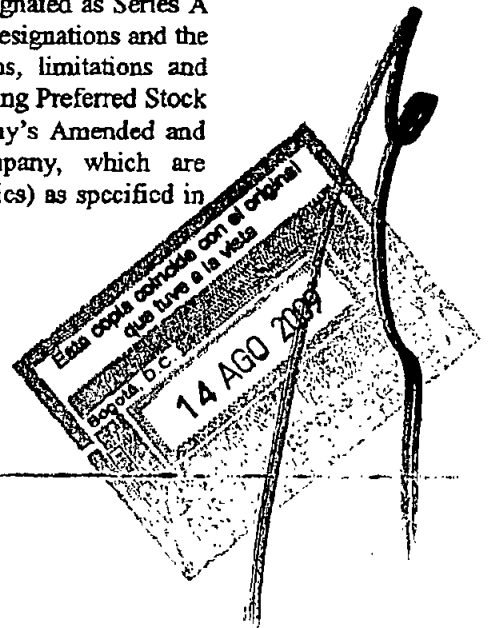
(Pursuant to Section 151 of the
Delaware General Corporation Law)

CV THERAPEUTICS, INC., a corporation organized and existing under the General Corporation Law of the State of Delaware (the "Company"), hereby certifies that the following resolutions were adopted by the Board of Directors of the Company (the "Board") as required by Section 151 of the General Corporation Law at a meeting duly called and held on February 5, 2004:

Whereas, the Board, at a meeting duly called and held on February 2, 1999, designated 300,000 shares of the Company's Preferred Stock as Series A Junior Participating Preferred Stock, and fixed the relative designations and the powers, preferences and rights, and the qualifications, limitations and restrictions of the Series A Junior Participating Preferred Stock (in addition to the provisions set forth in the Company's Amended and Restated Certificate of Incorporation of the Company, which are applicable to the Preferred Stock of all classes and series) in a Certificate of Designation, which was filed with the Secretary of State of the State of Delaware on February 5, 1999 (as filed, the "Certificate of Designation");

Resolved, that pursuant to the authority granted to and vested in the Board in accordance with the provisions of the Company's Amended and Restated Certificate of Incorporation, the Board hereby designates an additional 550,000 shares of the Company's Preferred Stock as Series A Junior Participating Preferred Stock, such that an aggregate of 850,000 shares of the Company's Preferred Stock shall be designated as Series A Junior Participating Preferred Stock, with the relative designations and the powers, preferences and rights, and the qualifications, limitations and restrictions of such shares of Series A Junior Participating Preferred Stock (in addition to the provisions set forth in the Company's Amended and Restated Certificate of Incorporation of the Company, which are applicable to the Preferred Stock of all classes and series) as specified in the Certificate of Designation.

SV403146.1

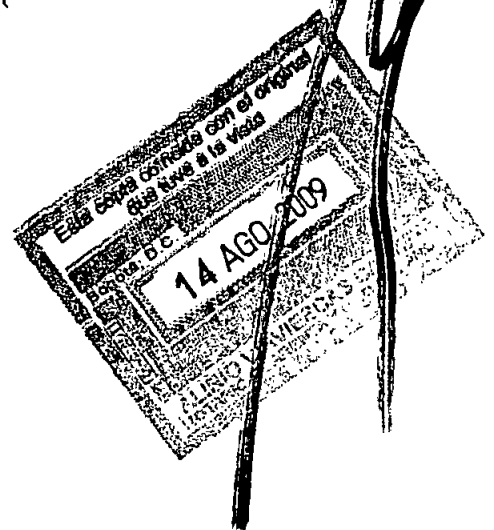


In Witness Whereof, the undersigned have executed this certificate as of
February 23, 2004.

DTS

L. G. Lange
Louis G. Lange, M.D., Ph.D.
Chairman of the Board and Chief Executive Officer

Alan C. Mendelson
Alan C. Mendelson, Esq.
Secretary





2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
CV THERAPEUTICS, INC

REFERENCIA	Radicación No.	8 137618
	Solicitud internacional	PCT/US2007/074665
	Fecha inicio fase nacional	27/02/2009
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	11035
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

27 AGO. 2010

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

jfernand

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*

This public document

2. has been signed by P. Swain

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of U. S. Patent and Trademark Office, Department of Commerce

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the twelfth of March, 2009

7. by *Assistant Authentication Officer, United States Department of State*

8. No. 09016883-8

9. Seal/Stamp

10. Signature:

Joan C. Hampton
Joan C. Hampton

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
31 January 2008 (31.01.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/014497 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 311/36 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01) A61K 31/352 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2007/074665

(22) International Filing Date: 27 July 2007 (27.07.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/834,083 27 July 2006 (27.07.2006) US
60/846,428 21 September 2006 (21.09.2006) US

(71) Applicants (for all designated States except US):
CV THERAPEUTICS, INC. [US/US]; 3172 Porter Drive, Palo Alto, CA 94304 (US). BILOKIN, Yaroslav [CA/CA]; 15 Dundonald Street, Apt. No. 1902, Toronto, Ontario M4Y7 1K4 (CA).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ZABLOCKI, Jeff [US/US]; 580 Sleeper Avenue, Mountain View, CA 94040 (US). ABELMAN, Matthew [US/US]; 1040 Grant Road, Mountain View, CA 94040 (US). ORGAN, Michael [CA/CA]; 291 Northshore Blvd. West, Burlington, Ontario L7T 1A6 (CA). DIAMOND, Ivan [US/US]; 761 San Diego Road, Berkeley, CA 94707 (US). AROLFO, Maria, Pia [AR/US]; 3024 Badger Drive, Pleasanton, CA 94566 (US). YAO, Lina [US/US]; 2106 26th Avenue, San Francisco, CA 94116 (US). FAN, Peidong [US/US]; 2375 24th Avenue, San Francisco, CA 94116 (US). ELZEIN, Elfatih [US/US]; 4644 Creekwood Drive, Fremont, CA 94555 (US). KALLA, Rao [IN/US]; 125 Connemara

Way #9, Sunnyvale, CA 94087 (US). PERRY, Thao [US/US]; 5109 Adair Way, San Jose, CA 95124 (US). KOBAYASHI, Tetsuya [JP/US]; 730 East Evelyn Avenue #828, Sunnyvale, CA 94086 (US). LI, Xiaofen [CN/US]; 161 Montelena Court, Mountain View, CA 94040 (US).

(74) Agents: HARTRUM, Elin, J. et al.; CV Therapeutics, Inc., 3172 Porter Drive, Palo Alto, CA 94304 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

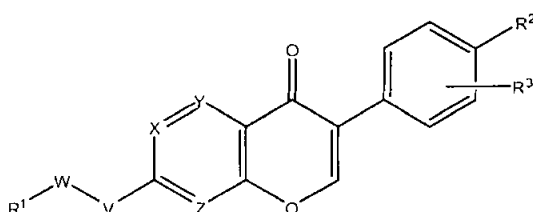
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:
10 April 2008

(54) Title: ALDH-2 INHIBITORS IN THE TREATMENT OF ADDICTION



(I)

(57) Abstract: Disclosed are novel isoflavone derivatives having the structure of Formula (I) which are useful as ALDH-2 inhibitors for treating mammals for dependence upon drugs of addiction, for example addiction to dopamine-producing agent such as cocaine, morphine, amphetamines, nicotine, and alcohol.

WO 2008/014497 A3

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

HARTRUM, Elin, J.
CV Therapeutics, Inc.
3172 Porter Drive
Palo Alto, CA 94304
ETATS-UNIS D'AMERIQUEDate of mailing (day/month/year)
26 November 2008 (26.11.2008)Applicant's or agent's file reference
06-0223-WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2007/074665International filing date (day/month/year)
27 July 2007 (27.07.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

BILOKIN, Yaroslav
15 Dundonald Street, Apt. No. 1902
Toronto, Ontario M4Y7 1K4
Canada

State of Nationality

CA

State of Residence

CA

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

BILOKIN, Yaroslav
15 Dundonald Street, Apt. No. 1902
Toronto, Ontario M4Y7 1K4
Canada

State of Nationality

CA

State of Residence

CA

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

The person identified in Box 2 is now recorded as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Nevers Althea

Facsimile No. +41 22 338 71 30

e-mail pt09.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 09

Form PCT/IB/306 (July 2008)

1/DVD0Q3SY0

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

HARTRUM, Elin, J.
CV Therapeutics, Inc.
3172 Porter Drive
Palo Alto, CA 94304
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 26 November 2008 (26.11.2008)	
Applicant's or agent's file reference 06-0223-WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2007/074665	International filing date (day/month/year) 27 July 2007 (27.07.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☒ the person	☐ the name	☐ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address KEUNG, Wing Ming 2 Juniper Lane Wayland, MA 01778 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 2 is now applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the designated Offices concerned	
☐ the International Searching Authority	☒ the elected Offices concerned	
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Nevers Althea e-mail pt09.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 09
---	---

Facsimile No. +41 22 338 71 30

Form PCT/IB/306 (July 2008)

I/DVD0YJ210

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

HARTRUM, Elin, J.
CV Therapeutics, Inc.
3172 Porter Drive
Palo Alto, CA 94304
ETATS-UNIS D'AMERIQUEDate of mailing (day/month/year)
26 November 2008 (26.11.2008)Applicant's or agent's file reference
06-0223-WOInternational application No.
PCT/US2007/074665

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
27 July 2007 (27.07.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

TAO, Guoxin
319 Allston Street, Apartment 5
Brighton, MA 02135
United States of America

CN

US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

The person identified in Box 2 is now applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Nevers Althea

Facsimile No. +41 22 338 71 30

e-mail pt09.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 09

Form PCT/IB/306 (July 2008)

1/DVD023920

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

CV THERAPEUTICS, INC.
3172 Porter Drive
Palo Alto, CA 94304
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Received

JUN 16 2008

CVT Patent Dept.

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

12.06.2008

Applicant's or agent's file reference
06-0223-WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2007/074665

International filing date (day/month/year)
27.07.2007

Priority date (day/month/year)
27.07.2006

Applicant
CV THERAPEUTICS, INC. et al

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Ullrich, Josef

Tel. +49 89 2399-8048



ENTERED

Form PCT/IB/416 (January 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 06-0223-WO	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/US2007/074665	International filing date (day/month/year) 27.07.2007	Priority date (day/month/year) 27.07.2006
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D311/36		
Applicant CV THERAPEUTICS, INC. et al		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 2008-02-27	Date of completion of this report 12.06.2008	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Jeanjean, Fabien Telephone No. +49 89 2399-0 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2007/074665

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on (*replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report*):

Description, Pages

1-114 as originally filed

Claims, Numbers

1-38 as originally filed

Drawings, Sheets

1/1 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

5. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2007/074665

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 1-7, 9-38

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 34-36 (patentability) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 1-7, 9-38

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13*ter*.1(a) or (b) and 13*ter*.2.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2007/074665

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>8</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>8</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>8</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Re Item III

Claims 34 to 36 relate to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT.

Furthermore, the initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claim 1 may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). For these reasons, the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search of claim 1.

The search of claim 1 was restricted to the subject-matter of claim 8.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability of claim 8; citations and explanations supporting such statement

Claims 34 to 36 relate to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT.

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatments, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for a first or further medical treatment.

Reference is made to the following documents:

D1 = WO2004/002470

D2 = "THE DEGRADATION OF FORMONONETIN AND DAIDZEIN IN
CICER-ARIETINUM-D AND PHASEOLUS-AUREUS-D", BARZ W ET AL,
PHYTOCHEMISTRY, 1970, 9, 8, p. 1735-1744

1 Novelty

1.1 The subject-matter of claim 8 seems to be not new in the sense of Article 33(2) PCT.

1.2 The document D1 discloses (the references in parentheses applying to this document): the analogs 18 (p. 28), 83 (p. 42), 89 (p. 44), 99 (p. 46) which fall within the scope of the formula of the compounds of claim 8.

The subject-matter of claim 8 is therefore considered not new.

1.3 The document D2 discloses (the references in parentheses applying to this document): the compound (V) (p. 1736) which falls within the scope of the formula of the compounds of claim 8.

The subject-matter of claim 8 is therefore considered not new.

2 Inventive step

2.1 The subject-matter of claim 8 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

2.2 The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claim 8, and discloses (the references in parentheses applying to this document): the compound of formula I (p. 53, claim 1) and the analogs 18 (p. 28), 83 (p. 42), 89 (p. 44), 99 (p. 46) for inhibiting ALDH-2 and useful for treating alcohol dependence (p. 2). These analogs fall within the scope of the formula of the compounds of claim 8 and there is an overlap between the formula I of D1 and the formula of the compounds of claim 8. Hence, the skilled reader knows that mere reproduction of the compounds described in D1 would lead to compounds retaining the claimed activity. The provision of alternatives compounds inhibitors of ALDH-2 and useful for treating alcohol dependence is thus solved in a obvious way by the skilled reader.

If the novelty was restored the problem underlying the current application appears to be the provision of further compounds having unexpected properties over the prior art.

On the basis of the content of the description, this problem has not yet been solved.

An inventive step cannot therefore be acknowledged for the compounds of claim 8.

INHIBIDORES DE ALDH-2 EN EL TRATAMIENTO DE LA ADICCIÓN

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Se revelan novedosos derivados de isoflavona que tienen la estructura de la fórmula (I) que son útiles como inhibidores de ALDH-2 para el tratamiento de mamíferos por dependencia de drogas de adicción, por ejemplo adicción a agentes que producen dopamina tales como cocaína, morfina, anfetaminas, nicotina y alcohol

INHIBIDORES DE ALDH-2 EN EL TRATAMIENTO DE LA ADICCIÓN

[0001] Esta solicitud reivindica prioridad a la Solicitud de Patente Provisional Americana Serial No. 60/834,083, presentada el 27 de Julio de 2006, y la Solicitud de Patente Provisional Americana Serial No. 60/846,428, presentada el 21 de Septiembre de 2006, cuyos contenidos totales están incorporados aquí mediante referencia.

Campo de la Invención

[0002] La presente invención se relaciona con inhibidores de ALDH-2 novedosos, y con su uso en el tratamiento de mamíferos para la dependencia de las drogas de adicción, por ejemplo adicción a agentes que producen dopamina tales como cocaína, opiáceos, anfetaminas, nicotina, y alcohol. También se ha mostrado que los inhibidores de ALDH-2 son efectivos en el tratamiento de la obesidad. La invención también se relaciona con métodos para la preparación de tales compuestos, y con composiciones farmacéuticas que los contienen.

Antecedentes

[0003] Actualmente, la dependencia a las drogas de adicción causa problemas de salud importantes alrededor del mundo. Por ejemplo, el abuso del alcohol y la dependencia al alcohol pueden causar enfermedad hepática, pancreática y renal, enfermedad cardíaca, incluyendo cardiomiopatía dilatada, polineuropatía, sangrado interno, deterioro cerebral, envenenamiento con alcohol, incidencia aumentada de muchos tipos de cáncer, insomnio, depresión, ansiedad, e incluso suicidio. El consumo de alcohol severo de una madre embarazada también puede conducir al síndrome alcohólico fetal, que es una condición incurable. Adicionalmente, el abuso del alcohol y la dependencia al alcohol son factores contribuyentes importantes para lesiones

de cabeza, accidentes de vehículo motorizado, violencia y asaltos, y otros problemas neurológicos o médicos.

[0004] La adicción a la nicotina, estimada por el Instituto Nacional de Abuso de Drogas (National Institute on Drug Abuse) mata casi 500,000 americanos cada año. Este total representa aproximadamente 1 en 6 de todas las muertes en los Estados Unidos causadas por cualquier medio, y es más del total de muertes causadas por el uso de alcohol, cocaína, heroína, suicidio, accidentes de automóvil, incendio y SIDA combinados. Fumar cigarrillo es el método más popular de uso de nicotina, pero existen productos de tabaco sin humo; por ejemplo, rapé, tabaco masticable.

[0005] La adicción a la nicotina está ligada con estados de enfermedad tales como leucemia, cataratas, neumonía, y es la causa de aproximadamente un tercio de todas las muertes por cáncer, del cual el más importante es el cáncer de pulmón. Además del cáncer, fumar cigarrillo también causa enfermedades pulmonares, tales como bronquitis y enfisema, exacerba los síntomas del asma, y es la causa de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas en general. También es bien conocido que el consumo de cigarrillo aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares, incluyendo apoplejía, ataque cardíaco, enfermedad vascular, aneurisma y similares.

[0006] Otro problema de salud importante es causado por el abuso de la cocaína. Los efectos físicos del uso de cocaína incluyen vasos sanguíneos constreñidos, pupilas dilatadas, y temperatura, ritmo cardíaco, y presión sanguínea aumentadas. Un consumidor de cocaína puede experimentar emergencias cardiovasculares o cerebrovasculares agudas, tales como un ataque cardíaco o apoplejía, produciendo potencialmente la muerte súbita. Otras complicaciones asociadas con la el uso de cocaína incluyen perturbaciones del ritmo cardíaco, dolor de pecho y falla respiratoria, ataques y

dolores de cabeza, y complicaciones gastrointestinales tales como dolor abdominal y náusea. Debido a que la cocaína tiene la tendencia a disminuir el apetito, muchos consumidores crónicos pueden volverse desnutridos. El uso repetido de cocaína puede conducir a un estado de irritabilidad en aumento, agitación, y paranoia. Esto puede producir un período de sicosis paranoica verdadera, en el cual el consumidor pierde el contacto con la realidad y experimenta alucinaciones auditivas.

[0007] Más aún, es bien conocido que el abuso concurrente de nicotina, cocaína, y alcohol es común. Se ha encontrado que la combinación de cocaína y alcohol ejerce más toxicidad cardiovascular que cualquier droga sola en humanos.

[0008] Históricamente, el tratamiento de la dependencia química involucró en gran parte intentos de persuadir a los pacientes de interrumpir el uso de la sustancia voluntariamente (terapia de comportamiento). Sin embargo, la cocaína, morfina, anfetaminas, nicotina, y alcohol, y otros tipos de agentes que producen dopamina son sustancias altamente adictivas, y la dependencia a tales drogas puede ser más difícil de romper, y es significativamente más dañina que la dependencia a la mayoría de las otras sustancias adictivas. En particular, la dependencia al alcohol, cocaína, y heroína son vistos típicamente como trastornos de recaída crónicos.

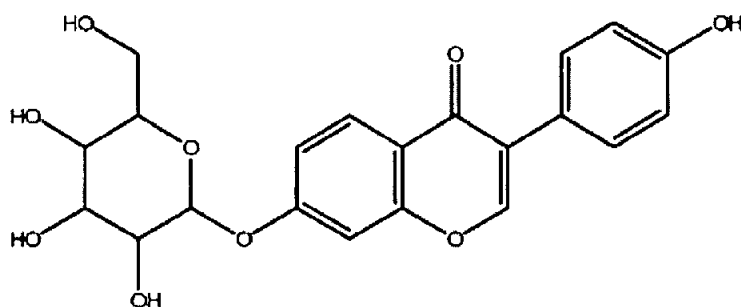
[0009] Ha habido un éxito moderado en la provisión de tratamientos efectivos para la adicción al tabaco mediante el uso de terapia de reemplazo de nicotina, tal como chicle de nicotina o el parche transdérmico de nicotina. Adicionalmente, se han tratado fármacos antidepresivos y antihipertensivos, con éxito moderado. También se han hecho intentos para tratar la adicción al tabaco persuadiendo a los pacientes de interrumpir el uso del tabaco voluntariamente (terapia de comportamiento), pero este método no ha probado

ser muy exitoso. En consecuencia, es claramente deseable encontrar un tratamiento para la adicción al tabaco que reduzca o evite las ansias por nicotina que no involucre terapia de reemplazo de nicotina o el uso de fármacos antidepresivos y antihipertensivos.

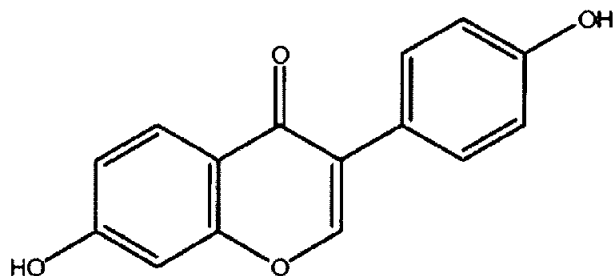
[0010] En consecuencia, ha habido mucho interés en la comunidad científica en intentar encontrar sustancias que pudieran ser empleadas para mejorar la dependencia a agentes adictivos. Dos compuestos que han sido usados previamente para el tratamiento del abuso de alcohol son conocidos como disulfiram (Antabuse™) y cianamida. Adicionalmente, se ha propuesto recientemente que el disulfiram se puede usar para el tratamiento de dependencia a la cocaína (por ejemplo, ver Bonet et al, *Journal of Substance Abuse Treatment*, 26 (2004), 225-232).

[0011] Más recientemente, se ha mostrado que un compuesto conocido como daidzeína es efectivo para suprimir la ingesta de etanol. La daidzeína es el componente activo más importante obtenido de extractos de *Radix puerariae*, un medicamento Chino tradicional que suprime la ingesta de etanol en hámsters dorados Sirios. Ver Keung, W. M. y Vallee, B. L. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 10008-10012 y Keung, W. M., Klyosov, A. A., y Vallee, B. L. (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94, 1675-1679, y las patentes U.S. 5,624,910 y 6,121,010.

[0012] Se ha mostrado que la daidzina es una isoflavona de la formula:



La remoción del azúcar provee un compuesto conocido como daidzeína, que también ha mostrado ser efectivo en la supresión de ingesta de etanol.

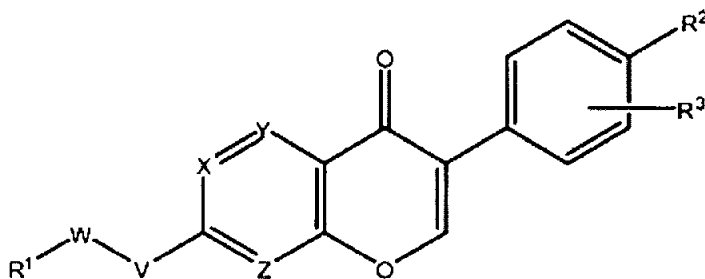


[0013] Las patentes U.S. 5,624,910 y 6,121,010 revelaron derivados éter de daidzina, que mostraron ser efectivos en el tratamiento de la dependencia al etanol. Se mostró que la daidzina y sus análogos son inhibidores potentes y selectivos de la aldehído deshidrogenasa mitocondrial humana (ALDH-2), que es una enzima involucrada en la ruta enzimática más importante responsable del metabolismo de etanol en humanos. También se encontró que los análogos de daidzina que inhiben ALDH-2 pero que también inhiben la ruta de monamina oxidasa (MOA), eran los de menos actividad antidipsotrópica efectiva.

[0014] En la solicitud de Patente U.S. No. de Serie 60/834,083, se revelaron derivados de isoflavona novedosos que son inhibidores de ALDH-2 con poco efecto en la ruta de MOA, y son útiles para el tratamiento de la dependencia al alcohol. Ahora se ha encontrado sorprendentemente que los inhibidores de ALDH-2 también son útiles para el tratamiento de otros agentes adictivos tales como cocaína, heroína, y nicotina, y en particular, mejoran la tendencia de los abusadores a recaer.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0015] En consecuencia, en un primer aspecto, la invención se relaciona con compuestos de Formula I:



Formula I

en donde:

R^1 es fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^2 es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alquilo inferior opcionalmente sustituido, ciano, heteroarilo opcionalmente sustituido, $C(O)OR^5$, $-C(O)R^5$, $-SO_2R^{15}$, $-B(OH)_2$, $-OP(O)(OR^5)_2$, $-C(NR^{20})NHR^{22}$, $-NHR^4$, o $C(O)NHR^5$, en el cual,

R^4 es hidrógeno, $-C(O)NHR^5$, o $-SO_2R^{15}$, o $-C(O)R^5$;

R^5 es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido;

R^{15} es alquilo inferior opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido; o

R^2 es $-O-Q-R^6$, en el cual Q es un enlace covalente o alquileo inferior y R^6 es heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, ciano, amino opcionalmente sustituido, alquilo inferior, alcoxi inferior, o halo;

X, Y y Z se eligen de $-CR^7-$ y $-N-$, en el cual R^7 es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, o halo;

V es oxígeno, azufre, o $-NH-$; y

W es $-Q^1-T-Q^2-$, en donde

Q^1 es un enlace covalente o alquileo C_{1-6} lineal o ramificado opcionalmente sustituido con hidroxí, alcoxi inferior, amino, ciano, u $=O$;

Q^2 es alquileo C_{1-6} lineal o ramificado opcionalmente sustituido con hidroxí, alcoxi inferior, amino, ciano, u $=O$; y

T es un enlace covalente, $-O-$, o $-NH-$, o

T y Q^1 pueden juntos formar un enlace covalente,

R^{20} y R^{22} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, hidroxí, alquilo C_{1-15} , alqueno C_{2-15} , alquino C_{2-15} , heterociclo, arilo, bencilo, y heteroarilo,

en donde las mitades alquilo, alqueno, alquino, heterocíclico, arilo, bencilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidas con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo, mono o dialquilamino, alquilo o arilo o heteroaril amida, CN, O-alquilo C_{1-6} , CF_3 , OCF_3 , $B(OH)_2$, $Si(CH_3)_3$, arilo, y heteroarilo.

[0016] En un segundo aspecto de la invención, se proveen formulaciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de ALDH-2 de Formula I, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

[0017] En un tercer aspecto de la invención, métodos para usar los compuestos de Formula I en el tratamiento de la adicción a un agente productor de dopamina. El método comprende administrar a un mamífero en necesidad del mismo, una dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de Formula I. Tales enfermedades incluyen, pero no se limitan a, el tratamiento de dependencia a la cocaína, opiáceos, anfetamina, nicotina, y alcohol.

[0018] En una realización preferida, la invención se relaciona con un grupo de compuestos de Formula I en los cuales X, Y y Z son todos $-CR^6-$, en los cuales R^6 es hidrógeno. Dentro de este grupo, los compuestos preferidos incluyen una clase en la cual R^1 es fenilo opcionalmente sustituido, R^2 es 4-hidroxilo, R^3 es hidrógeno, V es oxígeno, y W es metileno.

[0019] Una subclase preferida dentro de esta clase incluye aquellos compuestos en los cuales R^1 es fenilo sustituido con de 1 a 3 sustituyentes, que son seleccionados independientemente del grupo que consiste de carboxilo, éster carboxílico, carboxamido, ciano, tetrazolilo, halo, o alquilo inferior sustituido por halo, particularmente compuestos monosustituídos en los cuales la sustitución está en la posición 3 y compuestos disustituídos en los cuales las sustituciones están en las posiciones 3,5.

[0020] Otra clase preferida incluye compuestos en los cuales R^1 es fenilo opcionalmente sustituido, R^2 es 4-NHR⁴, R^3 es hidrógeno, V es oxígeno, y W es metileno. Una subclase preferida incluye aquellos compuestos en los cuales R^1 es fenilo sustituido con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan

independientemente del grupo que consiste de carboxilo, carboxamido, ciano, tetrazolilo, halo, o alquilo inferior sustituido por halo, particularmente compuestos monosustituidos en los cuales la sustitución está en la posición 3 y compuestos disustituidos en los cuales las sustituciones están en las posiciones 3,5. Son más preferidos aquellos compuestos en donde R^4 es $-SO_2R^5$, más preferiblemente en donde R^5 es metilo.

[0021] En otro grupo preferido, R^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido, particularmente en donde R^1 es un anillo heteroarilo de cinco o seis miembros que incluye átomos de oxígeno y nitrógeno, V es oxígeno, W es metileno, preferiblemente en donde R^2 es 4-hidroxi y R^3 es hidrógeno. Dentro de este grupo, un subgrupo preferido incluye aquellos compuestos en los cuales R^1 es 1,3-oxazolilo, 1,3-tiazolilo, o (1,2,4-oxadiazol-3-ilo), que están opcionalmente sustituidos por fenilo sustituido por carboxilo, carboxamido, ciano, tetrazolilo, halo, o alquilo inferior sustituido por halo, por ejemplo trifluorometilo, particularmente compuestos monosustituidos en los cuales la sustitución está en la posición 3 y compuestos disustituidos en los cuales las sustituciones están en las posiciones 3,5.

[0022] Actualmente, los compuestos para uso en la invención incluyen, pero no se limitan a:

ácido 3-[[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]benzóico;
 3-[[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]bencencarbonitrilo;
 3-(4-hidroxifenil)-7-[[3-(5H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)fenil]metoxi]cromen-4-ona;
 3-[[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]benzamida;
 3-[[3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-4-oxocromen-7-iloxi]metil]bencen-
 carbonitrilo;
 3-[[3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-4-oxocromen-7-iloxi]metil]benzamida;
 3-(4-hidroxifenil)-7-[[3-(trifluorometil)fenil]metoxi]cromen-4-ona;

3-(4-hidroxifenil)-7-[[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]metoxi]cromen-4-ona;
 7-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metoxi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-[[5-(2-metoxifenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metoxi]cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-[[5-fenil(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metoxi]cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-[[5-[3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)]metoxi]cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-[[5-[4-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)]metoxi]cromen-4-ona;
 7-[[5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)]metoxi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 7-[[5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)]metoxi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 7-[[5-[2,5-bis(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)]metoxi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 3-(3-[[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoato de prop-2-enilo;
 3-[[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]benzoato de prop-2-enilo;
 4-[[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]benzoato de metilo;
 3-[[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]benzoato de metilo;
 4-[[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]benzoato de etilo;
 3-[[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]benzoato de metiletilo;
 ácido 4-[[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]benzóico;
 4-[[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]benzamida;
 3-(4-hidroxifenil)-7-[[5-(3-metoxifenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metoxi]cromen-4-ona;
 ácido 3-(3-[[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzóico;
 7-[[5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)]metoxi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

3-(3-([3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencencarbonitrilo;

3-(4-hidroxifenil)-7-[(3-fenil(1,2,4-oxadiazol-5-il))metoxi]cromen-4-ona;

3-(4-hidroxifenil)-7-({3-[3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-5-il)})metoxi)cromen-4-ona;

3-(4-hidroxifenil)-7-({3-[4-clorofenil](1,2,4-oxadiazol-5-il)})metoxi)cromen-4-ona;

3-(4-hidroxifenil)-2-(trifluorometil)-7-({5-[3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)})metoxi)cromen-4-ona;

7-({5-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)})metoxi)-3-(4-hidroxifenil)-2-(trifluorometil)cromen-4-ona;

3-(4-hidroxifenil)-7-({5-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)})metoxi)-2-(trifluorometil)cromen-4-ona;

3-(4-hidroxifenil)-7-[[5-(3-(1H-1,2,3,4-tetraazol-5-il)fenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metoxi]cromen-4-ona;

ácido 3-(3-([3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzóico;

ácido 3-[(3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-4-oxocromen-7-iloxi)metil]benzóico;

3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-7-({5-[3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)})metoxi)cromen-4-ona;

7-[[5-(3-fluorofenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metoxi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-7-({2-[4-(trifluorometil)fenil](1,3-tiazol-5-il)})metoxi)cromen-4-ona;

4-[7-({5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)})metoxi]-4-oxocromen-3-il]bencencarbonitrilo;

4-[7-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil](1,3-tiazol-5-il)})metoxi]-4-oxocromen-3-il]benzoato de etilo;

7-({3-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-5-il)}etoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

3-[7-({5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi)-4-oxocromen-3-il]benzoato de etilo;

3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-7-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil](1,3-tiazol-5-il)}metoxi)cromen-4-ona;

4-[7-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil](1,3-tiazol-5-il)}metoxi)-4-oxocromen-3-il]benzoato de metilo;

3-(2H,3H-benzo[e]1,4-dioxan-6-il)-7-({5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi)cromen-4-ona;

7-({5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi)-3-(6-metoxi(3-piridil))cromen-4-ona;

3-(4-hidroxifenil)-7-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil](1,3-tiazol-5-il)}metoxi)cromen-4-ona;

7-({5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi)-3-(4-{{(4-metilfenil)sulfonil}amino}fenil)cromen-4-ona;

3-(4-{{(4-metilfenil)sulfonil}amino}fenil)-7-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil](1,3-tiazol-5-il)}metoxi)cromen-4-ona;

3-{{3-(6-metoxi(3-piridil))-4-oxocromen-7-iloxi}metil}benzoato de metilo;

3-({3-[4-(hidroximetil)fenil]-4-oxocromen-7-iloxi}metil)benzoato de metilo;

7-({5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi)-3-[4-(hidroximetil)fenil]cromen-4-ona;

ácido 4-[7-({5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi)-4-oxocromen-3-il]benzóico;

7-({5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi)-3-(4-morfolin-4-ilfenil)cromen-4-ona;

7-({5-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil](1,3-tiazol-4-il)}metoxi)-3-(4-morfolin-4-ilfenil)cromen-4-ona;

7-({3-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-5-il)}metoxi)-3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}cromen-4-ona;

2-fluoro-5-[7-({5-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]}(1,2,4-oxadiazol-3-il))metoxi)-4-oxocromen-3-il]bencencarbonitrilo;

2-(3-{4-[(etoxicarbonil)metoxi]fenil}-4-oxocromen-7-iloxi)acetato de etilo;

7-{{5-(4-fluorofenil)}(1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

3-[7-({5-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]}(1,2,4-oxadiazol-3-il))metoxi)-4-oxocromen-3-il]bencencarbonitrilo;

3-(3-acetilfenil)-7-({5-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]}(1,2,4-oxadiazol-3-il))metoxi)cromen-4-ona;

7-({5-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]}(1,2,4-oxadiazol-3-il))metoxi)-3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}cromen-4-ona;

4-[7-({5-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]}(1,2,4-oxadiazol-3-il))metoxi)-4-oxocromen-3-il]benzamida;

3-[2,4-bis(ter-butoxi)pirimidin-5-il]-7-({5-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]}(1,2,4-oxadiazol-3-il))metoxi)cromen-4-ona;

5-[7-({5-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]}(1,2,4-oxadiazol-3-il))metoxi)-4-oxocromen-3-il]-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

7-({2-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]}(1,3-oxazol-4-il))metoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

3-(4-hidroxifenil)-7-({2-[3-(trifluorometil)fenil]}(1,3-oxazol-4-il))metoxi)cromen-4-ona;

7-({2-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]}(1,3-oxazol-4-il))metoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

3-(4-hidroxifenil)-7-{{2-(3,4,5-trifluorofenil)}(1,3-oxazol-4-il)}metoxi)cromen-4-ona;

7-{{2-(3,5-difluorofenil)}(1,3-oxazol-4-il)}metoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

7-{{2-(3,4-difluorofenil)}(1,3-oxazol-4-il)}metoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

7-{{2-(4-fluorofenil)(1,3-oxazol-4-il)}metoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 7-{{2-(4-clorofenil)(1,3-oxazol-4-il)}metoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 3-{{3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi}metil}benzoato de metilo;
 3-(4-hidroxifenil)-7-{{3-[3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-5-il)}metoxi)cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-2-(trifluorometil)-7-{{5-[3-(trifluorometil)fenil]-(1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi)cromen-4-ona;
 3-{{3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi}metil}bencencarbonitrilo;
 3-(4-hidroxifenil)-7-{{5-[3-(trifluorometil)fenil]isoxazol-3-il}metoxi)cromen-4-ona;
 7-{{5-(trifluorometil)(3-piridil)}metoxi}-3-(4-{{6-(trifluorometil)(3-piridil)}metoxi}fenil)cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-{{5-(3-piridil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi)cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-{{5-(2-piridil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi)cromen-4-ona;
 2-{{3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi}metil}-1,3-oxazol-5-carboxilato de metilo;
 7-{{5-(4-fluorofenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi}-3-{4-[(metilsulfonil)amino]-fenil}cromen-4-ona;
 ácido 2-{{3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi}metil}-1,3-oxazol-5-carboxílico;
 3-{{3-[4-((1Z)-1-amino-2-metoxi-2-azavinil)fenil]-4-oxocromen-7-iloxi}metil}benzoato de metilo;
 7-{2-[4-(4-clorofenil)pirazolil]etoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-{{6-pirazolil(3-piridil)}metoxi}cromen-4-ona;
 7-[(2R)-2-hidroxi-3-{{3-(trifluorometil)fenil}metil}amino]propoxi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

3-(4-hidroxifenil)-7-[[[3-(trifluorometil)fenil]metil]amino]metoksi]cromen-4-ona;
 7-((2R)-3-[[[3,5-difluorofenil]metil]amino]-2-hidroxiopoksi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 7-(3-[[[1R)-1-(4-fluorofenil)etil]amino]-2-oxopropoksi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-(3-fenilpropoksi)cromen-4-ona;
 7-[[5-(3-fluorofenil)(1,3,4-oxadiazol-2-il)]metoksi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-[[3-(trifluorometil)fenil]etoksi]cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-({5-[3-(trifluorometil)fenil](1,3,4-oxadiazol-2-il)})metoksi]cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-[(2-fenil(1,3-oxazol-5-il))metoksi]cromen-4-ona;
 7-({5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]isoxazol-3-il})metoksi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-({5-[3-(trifluorometil)fenil]isoxazol-3-il})metoksi]cromen-4-ona;
 3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-7-[(2-fenil(1,3-oxazol-4-il))metoksi]cromen-4-ona;
 2-[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloksi]-N-[3-(trifluorometil)fenil]-acetamida;
 7-[[5-(2-clorofenil)(1,3,4-tiadiazol-2-il)]metoksi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 4-[7-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil](1,3-tiazol-5-il)})metoksi]-4-oxocromen-3-il]bencencarbonitrilo;
 3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-7-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil](1,3-tiazol-5-il)})metoksi]cromen-4-ona;
 3-(6-metoksi(3-piridil))-7-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil](1,3-tiazol-5-il)})metoksi]cromen-4-ona;

4-[7-({5-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,3,4-oxadiazol-2-il)})metoxi]-4-oxocromen-3-il]bencencarbonitrilo;
 4-[4-oxo-7-({3-[3-(trifluorometil)fenil]isoxazol-5-il})metoxi]cromen-3-il]bencencarbonitrilo;
 7-({5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)})metoxi)-3-{4-[(metilsulfonyl)amino]fenil}cromen-4-ona;
 7-({5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)})metoxi)-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]cromen-4-ona;
 4-[7-({5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)})metoxi]-4-oxocromen-3-il]benzamida;
 3-(3-acetilfenil)-7-({5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)})metoxi]cromen-4-ona;
 7-({5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,3,4-oxadiazol-2-il)})metoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 7-({5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)})metoxi)-3-(5-hidropirazol-4-il)cromen-4-ona;
 3-[7-({3-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-5-il)})etoxi]-4-oxocromen-3-il]benzoato de etilo;
 3-(4-hidroxifenil)-7-({2-[4-(trifluorometil)fenil](1,3-tiazol-5-il)})metoxi]cromen-4-ona;
 7-[2-(3-fluorofenil)-2-oxoetoxi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 7-({5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)})etoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 7-({5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)})metiloxi)-3-(4-[[4-(metilfenil)sulfonyl]amino]fenil)cromen-4-ona;
 7-{{5-(2-clorofenil)(1,3,4-oxadiazol-2-il)}metoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 7-{{5-(4-fluorofenil)(1,3,4-oxadiazol-2-il)}metoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-(4-piridilmetoxi)cromen-4-ona;

3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-7-({2-[4-(trifluorometil)fenil](1,3-tiazol-5-il)}metoxi)cromen-4-ona;
 2-[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]-N-[2-(trifluorometil)fenil]-acetamida;
 3-(4-hidroxifenil)-7-{2-oxo-2-[2-(trifluorometil)fenil]etoxi}cromen-4-ona;
 3-(1H-indazol-5-il)-7-({5-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi)cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-(2-feniletoxi)cromen-4-ona;
 2-[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]etanonitrilo;
 7-[2-(4-clorofenoxi)etoxi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 5-{4-[7-({5-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi)-4-oxocromen-3-il]fenil}-1,3,5,6-tetrahidropirimidin-2,4-diona;
 N-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]acetamida;
 3-(4-hidroxifenil)-7-(2-piridilmetoxi)cromen-4-ona;
 2-fluoro-5-[7-({5-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi)-4-oxocromen-3-il]bencencarbonitrilo;
 7-(2-piridilmetoxi)-3-[4-(2-piridilmetoxi)fenil]cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-[(5-(4-piridil)(1,2,4-oxadiazol-3-il))etoxi]cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-[(5-(3-piridil)(1,2,4-oxadiazol-3-il))etoxi]cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-[(5-(2-piridil)(1,2,4-oxadiazol-3-il))etoxi]cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-[[5-(trifluorometil)(3-piridil)]metoxi]cromen-4-ona;
 7-{[5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il]metoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 7-{[5-(3,4-diclorofenil)isoxazol-3-il]metoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 7-{[5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il]metoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 7-[(2R)-2-hidroxi-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propoxi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-[2-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)etoxi]cromen-4-ona;

7-((2R)-3-[[3,5-difluorofenil]metil]amino}-2-hidroxi-propoxi)-3-(4-hidroxi-fenil)cromen-4-ona;
 2-[[3-(4-hidroxi-fenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo;
 ácido 2-[[3-(4-hidroxi-fenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]-1,3-oxazol-4-carboxílico;
 N-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-[3-(4-hidroxi-fenil)-4-oxocromen-7-iloxi]acetamida;
 7-[[5-(4-fluorofenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metoxi]-3-(4-hidroxi-fenil)cromen-4-ona;
 7-[[5-(4-fluorofenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metoxi]-3-{4-[(metilsulfonil)amino]-fenil}cromen-4-ona;
 7-{3-[4-(4-clorofenil)pirazolil]propoxi}-3-(4-hidroxi-fenil)cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxi-fenil)-7-(3-fenilpropoxi)cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxi-fenil)-7-[(6-pirazolil(3-piridil))metoxi]cromen-4-ona;
 7-((2R)-2-hidroxi-3-fenilpropoxi)-3-(4-hidroxi-fenil)cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxi-fenil)-7-[(5-(3-piridil)(1,3,4-oxadiazol-2-il))metoxi]cromen-4-ona;
 ácido 3-[(2-hidroxi-3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-4-oxocromen-7-iloxi)metil]benzóico;
 7-[[5-(4-fluorofenil)(1,3,4-oxadiazol-2-il)]etoxi]-3-(4-hidroxi-fenil)cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxi-fenil)-7-[(5-(3-piridil)(1,3,4-oxadiazol-2-il))etoxi]cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxi-fenil)-7-[(3-(3-piridil)(1,2,4-oxadiazol-5-il))metoxi]cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxi-fenil)-7-[(5-(3-piridil)(1,3,4-oxadiazol-2-il))etoxi]cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxi-fenil)-7-[(5-(4-piridil)(1,2,4-oxadiazol-3-il))etoxi]cromen-4-ona;
 (2-[[3-(4-hidroxi-fenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil](1,3-oxazol-4-il))-N-metilcarboxamida;
 4-[[3-(4-hidroxi-fenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]-7-metoxicromen-2-ona;

7-[[5-(4-fluorofenil)(1,3,4-oxadiazol-2-il)]metoxi]-3-{4-
 [(metilsulfonil)amino]-fenil}cromen-4-ona;
 7-[[5-(3-aminofenil)(1,3,4-oxadiazol-2-il)]metoxi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-
 4-ona;
 1-{2-[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]etil}pirazol-4-carboxilato de
 etilo;
 7-{2-[4-(3-clorofenil)piperazinil]etoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-(2-{4-[3-(trifluorometil)fenil]piperazinil]etoxi)cromen-4-
 ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-[(5-(2-piridil)isoxazol-3-il)metoxi]cromen-4-ona;
 7-({3-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-5-il)}etoxi)-3-(4-
 hidroxifenil)cromen-4-ona;
 7-[2-(4-fluorofenil)etoxi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 7-((1R)-1-{3-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-5-il)}etoxi)-3-
 (4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 7-((1S)-1-{3-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-5-il)}etoxi)-3-
 (4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-{2-[3-(trifluorometil)pirazolil]etoxi}cromen-4-ona;
 7-(1-{3-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-5-il)}-isopropoxi)-3-
 (4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-[(3-(1H-1,2,3,4-tetraazol-5-il)fenil)metoxi]cromen-4-
 ona;
 3-{[3-(4-aminofenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil}benzoato de prop-2-enilo;
 3-(4-aminofenil)-7-({5-[3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-
 il)}metoxi)cromen-4-ona;
 3-{[3-(4-aminofenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil}benzoato de metilo;
 7-({5-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi)-3-(4-
 aminofenil)cromen-4-ona;
 3-{[3-(4-aminofenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil}bencencarbonitrilo;
 3-{[3-(4-aminofenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil}benzamida;

3-[(3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-4-oxocromen-7-iloxi)metil]benzoato de prop-2-enilo;
 3-[(3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-4-oxocromen-7-iloxi)metil]benzoato de metilo;
 7-({5-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi)-3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}cromen-4-ona;
 3-[(3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-4-oxocromen-7-iloxi)metil]-bencencarbonitrilo;
 3-{[3-(4-metilsulfonilaminofenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil}benzamida;
 ácido 3-{[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil}benzóico;
 ácido 3-(3-{[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzóico;
 3-({3-[4-(acetilamino)fenil]-4-oxocromen-7-iloxi)metil}benzoato de metilo;
 3-(4-hidroxifenil)-7-{2-[4-(4-metoxifenil)piperazinil]etoxi}cromen-4-ona;
 7-{2-[4-(4-fluorofenil)piperazinil]etoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-(2-piperaziniletoxi)cromen-4-ona;
 N-(3-fluorofenil)(4-{2-[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]etil}-piperazinil)carboxamida;
 7-[2-(4-{[(3-fluorofenil)amino]tioxometil}piperazinil)etoxi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 N-(2,4-difluorofenil)(4-{2-[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]etil}piperazinil)carboxamida;
 7-(2-{2-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,3-oxazol-5-il)}etoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 7-(3-{2-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,3-oxazol-4-il)}propoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 7-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetoxi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 7-[2-(3-fluorofenil)-2-oxoetoxi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-{2-oxo-2-[2-(trifluorometil)fenil]etoxi}cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-{2-oxo-2-[2-(trifluorometil)fenil]etoxi}cromen-4-ona;

2-[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]-N-[3-(trifluorometil)fenil]-acetamida;

N-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]acetamida;

2-[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]-N-[2-(trifluorometil)fenil]acetamida;

N-(3-fluorofenil)-2-[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]acetamida;

N-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]acetamida;

3-(4-hidroxifenil)-7-[2-hidroxi-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)-propoxi]cromen-4-ona;

7-(3-({[3,5-difluorofenil]metil}amino)-2-hidroxi)propoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

7-(2-({[4-fluorofenil]etil}amino)etoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

3-(4-hidroxifenil)-7-(2-hidroxi-3-fenilpropoxi)cromen-4-ona; y

7-((1R)-1-{3-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-5-il)}etoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona.

RESUMEN DE LAS FIGURAS

[0023] La FIG 1 describe cómo dosis en aumento de 3-[(3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-4-oxocromen-7-iloxi)metil]benzónico administradas como se describe en el protocolo descrito en el Ejemplo 32 redujo el número de prensas de barra (graficadas como el número de infusiones).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones y Parámetros Generales

[0024] Como se usan en la presente descripción, las siguientes palabras y frases generalmente pretenden tener los significados indicados a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el cual se usan indique de otra forma.

[0025] El término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturada ramificada o no ramificada monoradical que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20 átomos de carbono. Este término está ejemplificado por grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, t-butilo, n-hexilo, n-decilo, tetradecilo, y similares.

[0026] El término "alquilo sustituido" se refiere a:

- 1) un grupo alquilo como se definió anteriormente, que tiene 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, preferiblemente 1 a 3 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste de alquenoilo, alquinoilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenoilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxilo, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterocicililo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que la definición lo obligue de otra forma, todos los sustituyentes pueden opcionalmente estar adicionalmente sustituidos por 1, 2, ó 3 sustituyentes elegidos de alquilo, carboxilo, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, en donde R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2; o

- 2) un grupo alquilo como se definió anteriormente que está interrumpido por 1-10 átomos elegidos independientemente de oxígeno, azufre y NR_a -, en donde R_a se elige de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, arilo, heteroarilo y heterociclilo. Todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente adicionalmente sustituidos por alquilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, o $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$, en el cual R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2; o
- 3) un grupo alquilo como se definió anteriormente, que tiene 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes como se definieron anteriormente y también está interrumpido por 1-10 átomos como se definieron anteriormente.

[0027] El término "alquilo inferior" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturada ramificada o no ramificada monoradical que tiene 1, 2, 3, 4, 5, +o 6 átomos de carbono. Este término está ejemplificado por grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, t-butilo, n-hexilo, y similares.

[0028] El término "alquilo inferior sustituido" se refiere a alquilo inferior como se definió anteriormente, que tiene 1 a 5 sustituyentes, preferiblemente 1, 2, ó 3 sustituyentes, como se definió para alquilo sustituido, o un grupo alquilo inferior como se definió anteriormente, que está interrumpido por 1, 2, 3, 4, ó 5 átomos definidos para alquilo sustituido, o un grupo alquilo inferior definido anteriormente que tiene 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes definidos anteriormente y también está interrumpido por 1, 2, 3, 4, ó 5 átomos definidos anteriormente.

[0029] El término "alquilenos" se refiere a un diradical de una cadena de hidrocarburo saturada ramificada o no ramificada, que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8,

9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20 átomos de carbono, preferiblemente 1-10 átomos de carbono, más preferiblemente 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Este término está ejemplificado por grupos tales como metileno ($-\text{CH}_2-$), etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), los isómeros de propileno (p.e., $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$) y similares.

[0030] El término "alquileo inferior" se refiere a un diradical de una cadena de hidrocarburo ramificada o no ramificada, que tiene preferiblemente desde 1, 2, 3, 4, 5, ó 6 átomos de carbono.

[0031] El término "alquileo inferior" se refiere a un diradical de una cadena de hidrocarburo ramificada o no ramificada, que tiene preferiblemente desde 1, 2, 3, 4, 5, ó 6 átomos de carbono.

[0032] El término "alquileo sustituido" se refiere a:

- (1) un grupo alquileo definido anteriormente, que tiene 1, 2, 3, 4, ó 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxilo, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, $-\text{SO}-$ alquilo, $-\text{SO}-$ arilo, $-\text{SO}-$ heteroarilo, $-\text{SO}_2-$ alquilo, SO_2 -arilo y $-\text{SO}_2$ -heteroarilo. A menos que la definición lo obligue de otra forma, todos los sustituyentes pueden opcionalmente estar adicionalmente sustituidos por 1, 2, ó 3 sustituyentes elegidos de alquilo, carboxilo, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino

sustituido, ciano, y $-S(O)_nR$, donde R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2; o

- (2) un grupo alquileo definido anteriormente, que está interrumpido por 1-20 átomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y NR_a- , donde R_a se elige de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclilo, o grupos seleccionados de carbonilo, carboxiéster, carboxiamida y sulfonilo; o
- (3) un grupo alquileo como se definió anteriormente, que tiene 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes definidos anteriormente, y también está interrumpido por 1-20 átomos definidos anteriormente. Ejemplos de alquileños sustituidos son clorometileno ($-\text{CH}(\text{Cl})-$), aminoetileno ($-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2-$), metilaminoetileno ($-\text{CH}(\text{NHMe})\text{CH}_2-$), isómeros de 2-carboxipropileno ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2-$), etoxietilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), etilmetilaminoetilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1-etoxi-2-(2-etoxi-etoxi)etano ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), y similares.

[0033] El término "aralquilo" se refiere a un grupo arilo enlazado covalentemente a un grupo alquileo, en donde el arilo y el alquileo están definidos aquí. "Aralquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo arilo opcionalmente sustituido enlazado covalentemente a un grupo alquileo opcionalmente sustituido. Tales grupos aralquilo están ejemplificados por bencilo, feniletilo, 3-(4-metoxifenil)propilo, y similares.

[0034] El término "alcoxi" se refiere al grupo $R-O-$, en donde R es alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido, o R es un grupo $-Y-Z$, en el cual Y es alquileo opcionalmente sustituido y Z es alqueno

opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido; o cicloalquenilo opcionalmente sustituido, en donde alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo son como se definieron aquí. Grupos alcoxi preferidos son alquilo opcionalmente sustituido -O- e incluyen, a manera de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, ter-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi, 1,2-dimetilbutoxi, trifluorometoxi, y similares. El término "alcoxi inferior" se refiere al grupo R-O-, donde R es alquilo inferior opcionalmente sustituido como se definió anteriormente.

[0035] El término "alquiltio" se refiere al grupo R-S-, donde R es como se definió para alcoxi.

[0036] El término "alquenilo" se refiere a un monoradical de un grupo hidrocarburo insaturado ramificado o no ramificado que tiene preferiblemente de 2 a 20 átomos de carbono, más preferiblemente 2 a 10 átomos de carbono y incluso más preferiblemente 2 a 6 átomos de carbono y que tiene 1-6, preferiblemente 1, enlace doble (vinilo). Grupos alquenilo preferidos incluyen etenilo o vinilo ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 1-propileno o alilo ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), isopropileno ($-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$), biciclo[2.2.1]hepteno, y similares. En el caso que el alquenilo esté unido a nitrógeno, el enlace doble no puede ser alfa al nitrógeno.

[0037] El término "alquenilo inferior" se refiere a alquenilo como se definió anteriormente, que tiene de 2 a 6 átomos de carbono.

[0038] El término "alquenilo sustituido" se refiere a un grupo alquenilo como se definió anteriormente, que tiene 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, y preferiblemente 1, 2, ó 3 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcóxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxí, ceto, tiocarbonilo, carboxilo, carboxialquilo, ariltio,

heteroarilitio, heterociclilitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxi-amino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que la definición lo defina de otra forma, todos los sustituyentes pueden opcionalmente estar adicionalmente sustituidos por 1, 2, ó 3 sustituyentes elegidos de alquilo, carboxilo, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, donde R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

[0039] El término "alquinilo" se refiere a un monoradical de un hidrocarburo saturado, que tiene preferiblemente de 2 a 20 átomos de carbono, más preferiblemente 2 a 10 átomos de carbono y incluso más preferiblemente 2 a 6 átomos de carbono y que tiene al menos 1 y preferiblemente de 1-6 sitios de instauración de acetileno (enlace triple). Grupos alquinilo preferidos incluyen etinilo, (-C≡CH), propargilo (o prop-1-in-3-ilo, -CH₂C≡CH), y similares. En el caso que el alquinilo esté unido a nitrógeno, el enlace triple no puede ser alfa al nitrógeno.

[0040] El término "alquinilo sustituido" se refiere a un grupo alquinilo definido anteriormente, que tiene 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, y preferiblemente 1, 2, ó 3 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxilo, carboxialquilo, arilitio, heteroarilitio, heterociclilitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxi-amino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que la definición lo obligue de otra forma, todos los sustituyentes pueden opcionalmente estar adicionalmente sustituidos por 1, 2, ó 3

sustituyentes elegidos de alquilo, carboxilo, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxí, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, y $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$, donde R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

[0041] El término "aminocarbonilo" se refiere al grupo $-\text{C}(\text{O})\text{NRR}$, donde cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o donde ambos grupos R están unidos para formar un grupo heterocíclico (p.e., morfolino). A menos que la definición lo obligue de otra forma, todos los sustituyentes pueden opcionalmente estar adicionalmente sustituidos por 1-3 sustituyentes elegidos de alquilo, carboxilo, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxí, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, y $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$, donde R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

[0042] El término "acilamino" se refiere al grupo $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}$, donde cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo. A menos que la definición lo obligue de otra forma, todos los sustituyentes pueden opcionalmente estar adicionalmente sustituidos por 1-3 sustituyentes elegidos de alquilo, carboxilo, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxí, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, y $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$, donde R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

[0043] El término "aciloxi" se refiere a los grupos $-\text{O}(\text{O})\text{C}$ -alquilo, $-\text{O}(\text{O})\text{C}$ -cicloalquilo, $-\text{O}(\text{O})\text{C}$ -arilo, $-\text{O}(\text{O})\text{C}$ -heteroarilo, y $-\text{O}(\text{O})\text{C}$ -heterociclilo. A menos que la definición lo obligue de otra forma, todos los sustituyentes pueden opcionalmente estar adicionalmente sustituidos por alquilo, carboxilo, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxí, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, o $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$, donde R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

[0044] El término "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático de 6 a 20 átomos de carbono que tiene un solo anillo (p.e., fenilo) o múltiples anillos (p.e., bifenilo), o anillos múltiples condensados (fusionados) (p.e., naftilo o antrilo). Arilos preferidos incluyen fenilo, naftilo y similares.

[0045] El término "arileno" se refiere a un diradical de un grupo arilo como se definió anteriormente. Este término está ejemplificado por grupos tales como 1,4-fenileno, 1,3-fenileno, 1,2-fenileno, 1,4'-bifenileno, y similares.

[0046] A menos que la definición lo obligue de otra forma para el sustituyente arilo o arileno, tales grupos arilo o arileno pueden opcionalmente estar sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes, preferiblemente 1 a 3 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcóxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxilo, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que la definición lo obligue de otra forma, todos los sustituyentes pueden opcionalmente estar adicionalmente sustituidos por 1-3 sustituyentes elegidos de alquilo, carboxilo, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y - S(O)_nR, donde R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

[0047] El término "ariloxi" se refiere al grupo arilo-O- en donde el grupo arilo es como se definió anteriormente, e incluye grupos arilo opcionalmente sustituidos también definidos anteriormente. El término "ariltio" se refiere al grupo R-S-, donde R es como se definió para arilo.

[0048] El término "amino" se refiere al grupo -NH_2 .

[0049] El término "amino sustituido" se refiere al grupo -NRR , donde cada R es seleccionado independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, carboxialquilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo), arilo, heteroarilo y heterociclilo siempre y cuando ambos grupos R no sean hidrógeno, o un grupo -Y-Z , en el cual Y es alquilenio opcionalmente sustituido y Z es alquenilo, cicloalquenilo, o alquinilo. A menos que la definición lo obligue de otra forma, todos los sustituyentes pueden opcionalmente estar adicionalmente sustituidos por 1-3 sustituyentes elegidos de alquilo, carboxilo, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, y $\text{-S(O)}_n\text{R}$, donde R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

[0050] El término "carboxialquilo" se refiere a los grupos -C(O)O-alquilo o $\text{-C(O)O-cicloalquilo}$, donde alquilo y cicloalquilo, son como se definieron aquí, y pueden opcionalmente estar adicionalmente sustituidos por alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, o $\text{-S(O)}_n\text{R}$, en el cual R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

[0051] El término "cicloalquilo" se refiere a grupos carbocíclicos de 3 a 20 átomos de carbono que tienen un solo anillo cíclico o anillos múltiples condensados. Tales grupos cicloalquilo incluyen, a manera de ejemplo, estructuras de anillos simples tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo, y similares, o estructuras de múltiples anillos tales como adamantanilo, biciclo[2.2.1]heptano, 1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-ilo, (2,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-ilo), o grupos carbocíclicos a los cuales está fusionado un grupo arilo, por ejemplo indano, y similares.

[0052] El término "cicloalquilo sustituido" se refiere a grupos cicloalquilo que tienen 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, y preferiblemente 1, 2, ó 3 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxilo, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxi-amino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que la definición lo obligue de otra forma, todos los sustituyentes pueden opcionalmente estar adicionalmente sustituidos por 1, 2, ó 3 sustituyentes elegidos de alquilo, carboxilo, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y - S(O)_nR, donde R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

[0053] El término "halógeno" o "halo" se refiere a fluoro, bromo, cloro, y yodo.

[0054] El término "acilo" denota un grupo -C(O)R, en el cual R es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido.

[0055] El término "heteroarilo" se refiere a un radical derivado de un grupo cíclico aromático (p.e., totalmente insaturado) que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, ó 15 átomos de carbono, y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre dentro de al menos un anillo. Tales grupos heteroarilo pueden tener un solo anillo (p.e., piridilo o furilo) o anillos múltiples condensados (p.e., indolizínilo, benzotiazolilo, o benzotienilo). Ejemplos de heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, [1,2,4]oxadiazol,

[1,3,4]oxadiazol, [1,2,4]tiadiazol, [1,3,4]tiadiazol, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, tiazol, isotiazol, fenazina, oxazol, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, y similares así como derivados N-óxido y N-alcoxi de compuestos heteroarilo que contienen nitrógeno, por ejemplo derivados de piridin-N-óxido.

[0056] A menos que la definición lo obligue de otra forma para el sustituyente heteroarilo o heteroarileno, tales grupos heteroarilo o heteroarileno pueden opcionalmente estar sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes, preferiblemente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxilo, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterocíclico, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxi-amino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que la definición lo obligue de otra forma, todos los sustituyentes pueden opcionalmente estar adicionalmente sustituidos por 1 - 3 sustituyentes elegidos de alquilo, carboxilo, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y - S(O)_nR, donde R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

[0057] El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo heteroarilo enlazado covalentemente a un grupo alquilenilo, en donde heteroarilo y alquilenilo son como se definieron aquí. "Heteroaralquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido enlazado

covalentemente a un grupo alquileo opcionalmente sustituido. Tales grupos heteroaralquilo son ejemplificados por 3-piridilmetilo, quinolin-8-iletilo, 4-metoxitiazol-2-ilpropilo, y similares.

[0058] El término "heteroariloxi" se refiere al grupo heteroaril-O-.

[0059] El término "heterociclilo" se refiere a un grupo monoradical saturado o parcialmente insaturado que tiene un solo anillo o anillos múltiples condensados, que tienen desde 1 hasta 40 átomos de carbono y desde 1 hasta 10 heteroátomos, preferiblemente 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos, seleccionados de nitrógeno, azufre, fósforo, y/o oxígeno dentro del anillo. Los grupos heterocíclicos pueden tener un solo anillo o anillos múltiples condensados, e incluyen tetrahidrofuranilo, morfolino, oxatiano, tiomorfolino, tetrahidroftiofenilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, triazolidino, piperazinilo, dihidropiridino, pirrolidinilo, imidazolidino, heixahidropirimidino, hezahidropiridazino, imidazolino, y similares.

[0060] A menos que la definición lo obligue de otra forma para el sustituyente heterocíclico, tales grupos heterocíclico pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, y preferiblemente 1, 2, ó 3 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste de alquilo, alqueno, alquino, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcóxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxilo, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que la definición lo obligue de otra forma, todos los sustituyentes pueden opcionalmente estar adicionalmente sustituidos por 1 - 3 sustituyentes elegidos de alquilo, carboxilo, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi,

halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, y $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$, donde R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

[0061] El término "tiol" se refiere al grupo $-\text{SH}$.

[0062] El término "alquiltio sustituido" se refiere al grupo alquilo $-\text{S}$ -sustituido.

[0063] El término "heteroariltiol" se refiere al grupo $-\text{S}$ -heteroarilo en donde el grupo heteroarilo es tal como se definió anteriormente incluyendo grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos como también se definieron anteriormente.

[0064] El término "sulfóxido" se refiere a un grupo $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, en el cual R es alquilo, arilo, o heteroarilo. "Sulfóxido sustituido" se refiere a un grupo $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, en el cual R es alquilo sustituido, arilo sustituido, o heteroarilo sustituido, tal como se definieron aquí.

[0065] El término "sulfona" se refiere a un grupo $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, en el cual R es alquilo, arilo, o heteroarilo. "Sulfona sustituida" se refiere a un grupo $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, en el cual R es alquilo sustituido, arilo sustituido, o heteroarilo sustituido, tal como se definieron.

[0066] El término "ceto" se refiere a un grupo $-\text{C}(\text{O})-$.

[0067] El término "tiocarbonilo" se refiere a un grupo $-\text{C}(\text{S})-$.

[0068] El término "carboxilo" se refiere a un grupo $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$.

[0069] "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o

circunstancia subsecuentemente descrita puede ocurrir o no, y que la descripción incluye instancias donde dicho evento o circunstancia ocurre e instancias en las cuales no.

[0070] El término "compuesto de la Fórmula I" está pensado para abarcar los compuestos de la invención tal como son revelados, y las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres farmacéuticamente aceptables, profármacos, hidratos y polimorfos de tales compuestos. Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden poseer uno o más centros asimétricos, y pueden producirse como una mezcla racémica o como enantiómeros individuales o diastereoisómeros. El número de estereoisómeros presentes en cualquier compuesto dado de la Fórmula I depende del número de centros asimétricos presente (existen 2^n estereoisómeros posibles donde n es el número de centros asimétricos). Los estereoisómeros individuales pueden obtenerse mediante la resolución de una mezcla racémica o no racémica de un intermediario en alguna etapa apropiada de la síntesis, o mediante la resolución del compuesto de la Fórmula I mediante medios convencionales. Los estereoisómeros individuales (incluyendo los enantiómeros individuales y diastereoisómeros) así como también las mezclas racémicas y no racémicas de estereoisómeros están abarcados dentro del alcance de la presente invención, de los cuales se considera que todos son descritos por medio de las estructuras de esta descripción a menos que se indique específicamente de otra forma.

[0071] Los "isómeros" son compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular.

[0072] Los "estereoisómeros" son isómeros que difieren únicamente en la forma en la que los átomos están ordenados en el espacio.

[0073] Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles de cada uno. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término "(±)" se utiliza para designar una mezcla racémica donde sea apropiado.

[0074] Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero los cuales no son imágenes especulares de cada uno.

[0075] La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando el compuesto es un enantiómero puro la estereoquímica de cada carbono quiral puede especificarse bien sea por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida son designados (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levorotatoria) en la cual rotan el plano de la luz polarizada a la longitud de onda de la línea D del sodio.

[0076] La "administración parenteral" es la liberación sistemática del agente terapéutico al paciente vía inyección.

[0077] El término "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a aquella cantidad de un compuesto de la Fórmula I que es suficiente para efectuar un tratamiento, tal como se define a continuación, cuando se administra a un mamífero en necesidad de tal tratamiento. La cantidad terapéuticamente efectiva variará dependiendo de la actividad específica del agente terapéutico que está siendo usado, y la edad, condición, existencia de otros estados de enfermedad, y estatus nutricional del paciente. Adicionalmente, otra medicación que el paciente pueda estar recibiendo

afectará la determinación de la cantidad terapéuticamente efectiva del agente terapéutico a administrar.

[0078] El término "tratamiento" o "tratar" significa cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, incluyendo:

(i) prevenir la enfermedad, esto es, ocasionar que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen;

(ii) inhibir la enfermedad, esto es, detener el desarrollo de síntomas clínicos; y/o

(iii) aliviar la enfermedad, esto es, causar la regresión de los síntomas clínicos.

[0079] En muchos casos, los compuestos de esta invención son capaces de formar sales de ácido y/o base por virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a ellos. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y propiedades de los compuestos de la Fórmula I, y las cuales no son biológicamente o de cualquier otra forma indeseables. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas, incluyen únicamente a manera de ejemplo, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio sales. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no están limitadas a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como alquil aminas, dialquil aminas, trialquil aminas, alquil aminas sustituidas, aminas di(alquil sustituidas), aminas tri(alquil sustituidas), alquenil aminas, dialquenil aminas, trialquenil aminas, alquenil aminas sustituidas, aminas di(alquenil sustituidas), aminas tri(alquenil sustituidas), cicloalquil aminas,

di(cicloalquil) aminas, tri(cicloalquil) aminas, cicloalquil aminas sustituidas, cicloalquil aminas disustituidas, cicloalquil aminas trisustituidas, cicloalquenil aminas, di(cicloalquenil) aminas, tri(cicloalquenil) aminas, cicloalquenil aminas sustituidas, cicloalquenil aminas disustituidas, cicloalquenil aminas trisustituidas, aril aminas, diaril aminas, triaril aminas, heteroaril aminas, diheteroaril aminas, triheteroaril aminas, aminas heterocíclicas, aminas diheterocíclicas, aminas triheterocíclicas, di- y tri-aminas mezcladas donde al menos dos de los sustituyentes sobre la amina son diferentes y son seleccionados del grupo que consiste de alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenil sustituido, arilo, heteroarilo, heterocíclico, y similares. También están incluidas aminas donde los dos o tres sustituyentes, junto con el nitrógeno amino, forman un grupo heterocíclico o heteroarilo.

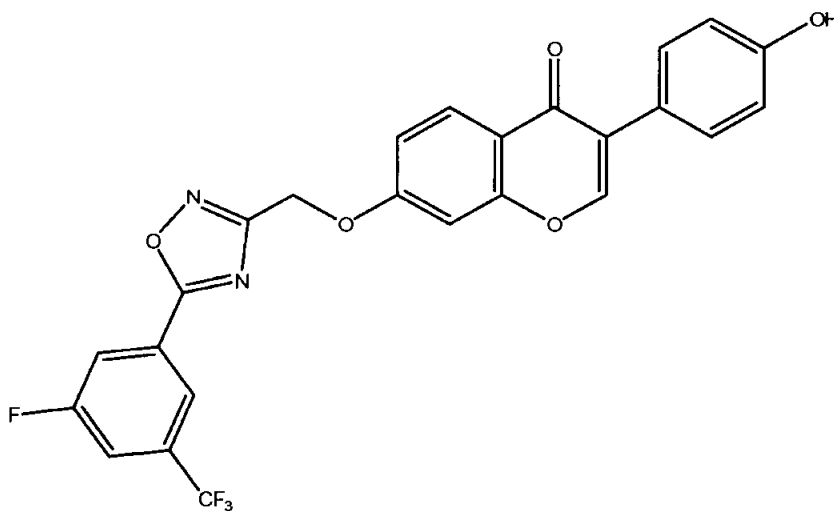
[0080] Ejemplos específicos de aminas adecuadas incluyen, a manera de ejemplo únicamente, isopropilamina, trimetil amina, dietil amina, tri(isopropil) amina, tri(n-propil) amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, N-alquilglucaminas, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, morfolina, N-etilpiperidina, y similares.

[0081] Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Las sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleíco, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoíco, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido p-toluen-sulfónico, ácido salicílico, y similares.

[0082] Tal como se utiliza aquí, "portador farmacéuticamente aceptable " incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacteriales y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de absorción y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en el estado de la técnica. Excepto en la medida que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, está contemplado su uso en las composiciones terapéuticas. También pueden incorporarse ingredientes activos complementarios dentro de las composiciones.

Nomenclatura

[0083] El nombre y numeración de los compuestos de la invención se ilustra con un compuesto representativo de la Fórmula I en el cual R¹ es 5-[3-fluoro-5- (trifluorometil)fenil]-(1,2,4-oxadiazol-3-il) y R² es hidroxilo:



es llamado 7-({5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona.

Parámetros Sintéticos de Reacción

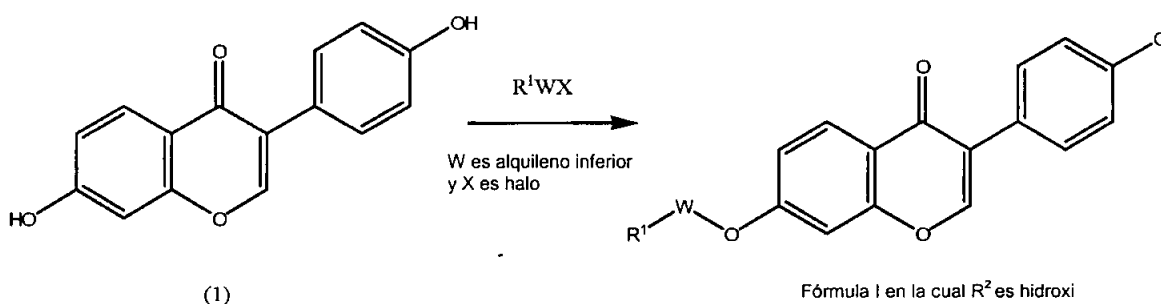
[0084] Los términos "solvente", "solvente orgánico inerte" o "solvente inerte" significan un solvente inerte bajo las condiciones de la reacción que está siendo descrita en conjunción con ellas [incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano ("THF"), dimetilformamida ("DMF"), cloroformo, cloruro de metileno (o diclorometano), dietil éter, metanol, piridina y similares]. A menos que se especifique de otra forma, los solventes utilizados en las reacciones de la presente invención son solventes orgánicos inertes.

[0085] El término "q.s." significa adición de una cantidad suficiente para alcanzar una función determinada, p.e., llevar una solución al volumen deseado (i.e., 100%).

Síntesis de los Compuestos de la Fórmula I

[0086] Los compuestos de la Fórmula I en los cuales R^2 es hidroxí y X, Y y Z son todos $-CR^6-$, en donde R^6 es hidrógeno pueden prepararse tal como se muestra en el Esquema de Reacción I.

ESQUEMA DE REACCIÓN I

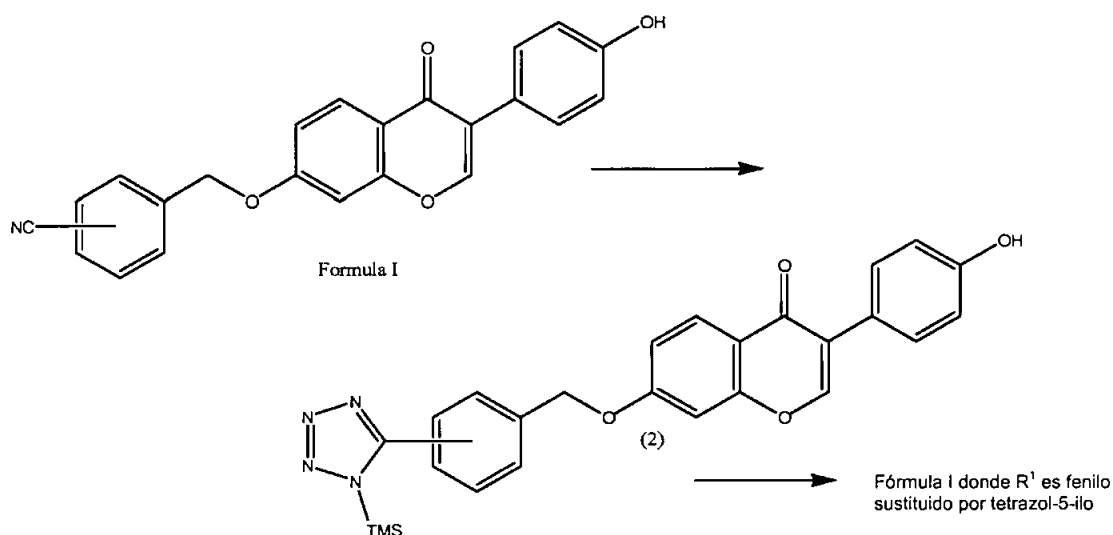


[0087] En general, el compuesto de la fórmula (1), (daidzeína, comercialmente disponible) se disuelve en un solvente inerte, por ejemplo N,N-dimetilformamida, y reacciona con aproximadamente una cantidad equimolar de un compuesto de la fórmula R^1WX , donde W es alquileo inferior de 1-3 átomos de carbono y X es yodo, bromo o cloro, en la presencia de una base, por ejemplo carbonato de potasio, carbonato de cesio, o similares. La reacción puede conducirse a una temperatura de aproximadamente 50-100°C, durante aproximadamente 1-10 horas o también puede conducirse a temperatura ambiente durante 3 a 24 horas. Cuando la reacción es sustancialmente completa, el producto de la Fórmula I en el cual R^2 es hidroxilo es aislado mediante medios convencionales, por ejemplo mediante la precipitación del producto de la solución mediante la adición de agua.

[0088] Alternativamente, el compuesto de la fórmula (1) se disuelve en un solvente inerte, por ejemplo acetona, y se adiciona una base acuosa, por ejemplo hidróxido de potasio 2N, y la mezcla se somete a ultrasonido durante aproximadamente 5-30 minutos. La mezcla reacciona posteriormente con aproximadamente una cantidad equimolar de un compuesto de la fórmula R^1WX , donde W es alquileo inferior de 1-3 átomos de carbono y X es yodo, bromo o cloro, en la presencia de aproximadamente una cantidad equimolar de yoduro de potasio, y la mezcla reacciona aproximadamente a temperatura de reflujo durante aproximadamente 1-5 días. Cuando la reacción es sustancialmente completa, el producto de Fórmula I en el cual R^2 es hidroxilo es aislado mediante medios convencionales, por ejemplo mediante cromatografía.

[0089] Un método para la preparación de compuestos de la Fórmula I en el cual R^1 es fenilo sustituido por tetrazol-5-ilo, W es metileno, y X, Y y Z son todos $-CR^6-$, en donde R^6 es hidrógeno se muestra en el Esquema de Reacción II.

ESQUEMA DE REACCIÓN II



Etap 1 - Preparación de un Compuesto de la Fórmula (2)

[0090] En general, una mezcla del compuesto de la Fórmula I en el cual R¹ es benzonitrilo, óxido de dibutilestaño, y azidotrimetilsilano se somete a microondas. La reacción es conducida a una temperatura de aproximadamente 150°C durante aproximadamente 10-30 minutos. Cuando la reacción es sustancialmente completa, el producto de la fórmula (2) es aislado mediante medios convencionales, por ejemplo mediante cromatografía sobre gel de sílice.

Etap 2 - Preparación de un Compuesto de la Fórmula I

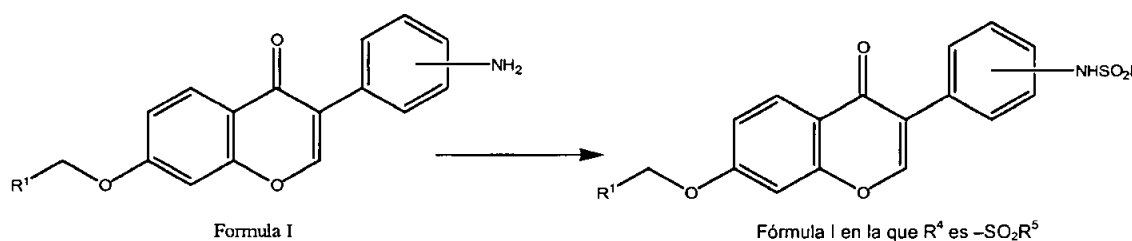
[0091] El producto purificado de la fórmula (2) es suspendido en un solvente acuoso, por ejemplo acetonitrilo/agua, y se adiciona una cantidad

aislada mediante medios convencionales, por ejemplo mediante cromatografía sobre gel de sílice.

[0095] Puede notarse que si el compuesto de la fórmula (3) tiene un grupo carboxilo presente sobre la mitad R^1 , el grupo carboxilo está mejor protegido como un éster de alilo antes de llevar a cabo la reducción del grupo nitro. Tal grupo proector protege el grupo carboxilo en cualquier reacción subsecuente en la cual la amina sea, por ejemplo acilada, y es fácilmente removido después de la acilación, mientras que un éster de alquilo es más difícil de hidrolizar bajo condiciones convencionales de hidrólisis.

[0096] La conversión de un compuesto de la Fórmula I en el cual W es metileno, X, Y y Z son todos $-CR^6-$, en donde R^6 es hidrógeno, y R^2 es NH_2 a un compuesto correspondiente de la Fórmula I en el cual R^2 es $NHSO_2R^5$ se muestra en el Esquema de Reacción IV.

ESQUEMA DE REACCIÓN IV



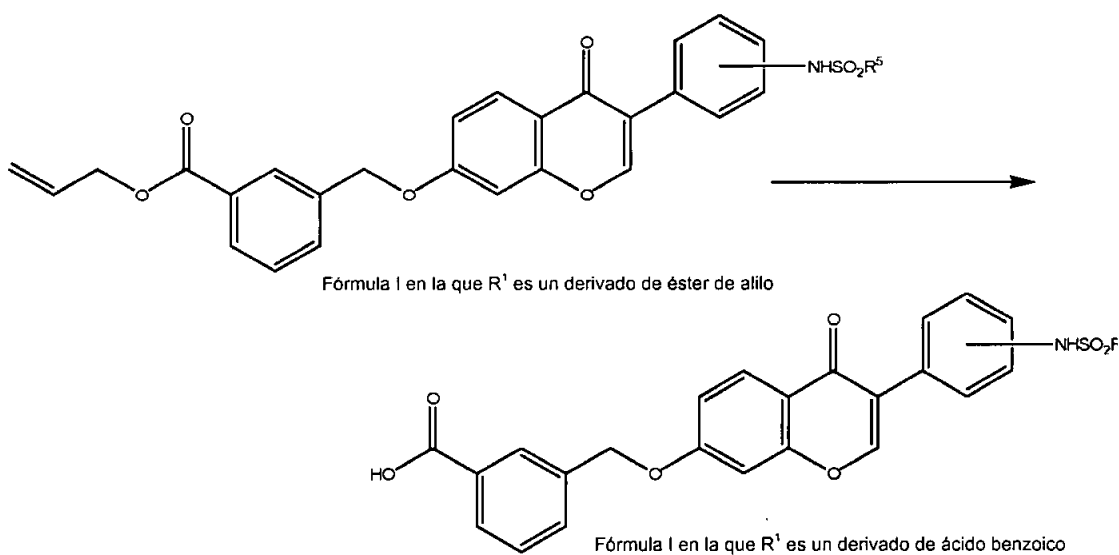
[0097] En general, el compuesto de la Fórmula I en el cual R^2 es amino es suspendido en un solvente inerte, por ejemplo diclorometano, y se adiciona una base terciaria, por ejemplo piridina. La mezcla se enfría hasta aproximadamente $0^\circ C$, se adiciona un compuesto de la fórmula R^5SO_2Cl , y la mezcla reacciona durante aproximadamente 1-2 horas. Cuando la reacción es

sustancialmente completa, el compuesto de la Fórmula I en el cual R^4 es $-\text{SO}_2\text{R}^5$ es aislado mediante medios convencionales, por ejemplo mediante cromatografía sobre gel de sílice.

[0098] Similarmente, la reacción de un compuesto de la Fórmula I en el cual R^2 es amino con un agente acilante de la fórmula ClC(O)R^5 proporciona compuestos de la Fórmula I en los cuales R^2 es NHR^4 donde R^4 es $-\text{C(O)R}^5$. La reacción con un compuesto de la fórmula ClC(O)NHR^5 o R^5NCO proporciona compuestos de la Fórmula I en los cuales R^4 es $-\text{C(O)NHR}^5$.

[0099] Cuando un grupo carboxilo presente sobre la mitad R^1 ha sido protegido como un éster de alilo antes de llevar a cabo la reducción del grupo nitro, la conversión de un compuesto de la Fórmula I en el cual W es metileno, X, Y y Z son todos $-\text{CR}^6-$, en donde R^6 es hidrógeno, y R^1 es un derivado de éster de alilo al correspondiente compuesto de la Fórmula I en el cual R^1 es un derivado de ácido se muestra en el Esquema de Reacción V.

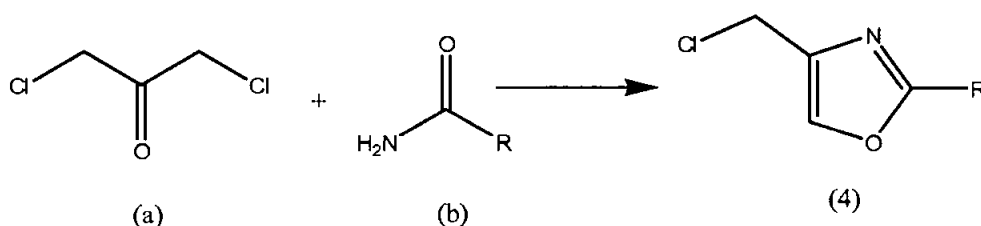
ESQUEMA DE REACCIÓN V



[0100] En general, se disuelve un derivado de éster de alilo de la fórmula I en un solvente inerte, por ejemplo tetrahidrofurano, y una base, por ejemplo morfolina, y se adiciona tetrakis(trifenil-fosfina)paladio(0). La reacción es conducida aproximadamente a temperatura ambiente durante aproximadamente 1-12 horas. Cuando la reacción es sustancialmente completa, el compuesto de la Fórmula I en el cual R^1 es un derivado de ácido benzoico es aislado mediante medios convencionales, por ejemplo por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice.

[0101] Los compuestos de la fórmula R^1WCl son bien sea comercialmente disponibles, o son hechos por medio de métodos bien conocidos en el estado de la técnica. Por ejemplo, para preparar los compuestos de la Fórmula I en los cuales R^1 es oxazol sustituido con fenilo opcionalmente sustituido, la síntesis comienza a partir de un compuesto de la fórmula (4) (el cual es un compuesto de la fórmula R^1WCl en el cual R^1 es 1,3-oxazol opcionalmente sustituido y W es metileno), cuya preparación se muestra en el Esquema de Reacción VI.

ESQUEMA DE REACCIÓN VI



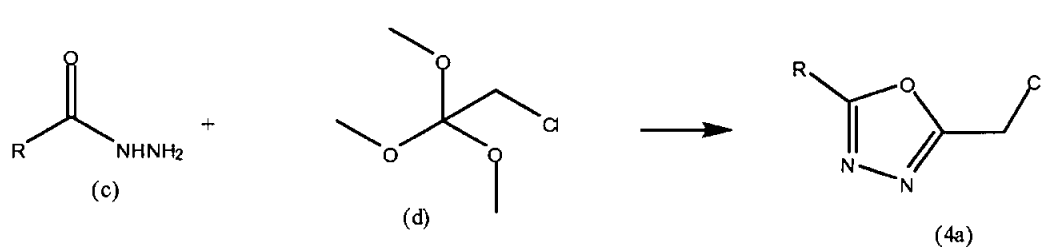
donde R es fenilo opcionalmente sustituido

[0102] En general, la 1,3-dicloroacetona (a) reacciona con un derivado de benzamida apropiadamente sustituido de la fórmula (b), en el cual R es fenilo opcionalmente sustituido. La reacción es conducida a una temperatura de aproximadamente 100-140°C, durante aproximadamente 1-6 horas. Cuando la reacción es sustancialmente completa, el compuesto de la fórmula (4) es aislado mediante medios convencionales, por ejemplo por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice o recristalización a partir de un solvente inerte.

[0103] El compuesto de la fórmula (4) reacciona posteriormente con un compuesto de la fórmula (1), (daidzeína, comercialmente disponible) tal como se mostró en el Esquema de Reacción I anterior, para proporcionar un compuesto de la Fórmula I.

[0104] Similarmente, puede prepararse un compuesto de la fórmula R^1WCl en el cual R^1 es 1,3,4-oxadiazol opcionalmente sustituido y W es metileno tal como se muestra en el Esquema de Reacción VIA

ESQUEMA DE REACCIÓN VIA



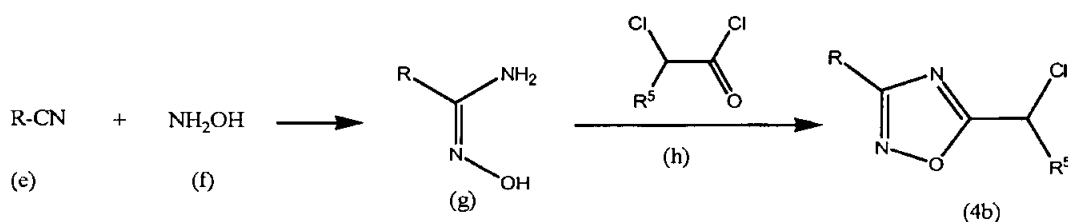
donde R es fenilo opcionalmente sustituido

[0105] La hidrazida de la fórmula (c), la cual es comercialmente disponible o se hace mediante medios bien conocidos en el estado de la técnica, es suspendida en 2-clorotrimetoxi etano (d) en la presencia de un

ácido orgánico, por ejemplo ácido acético. La mezcla es llevada a cabo a una temperatura de aproximadamente 140-180°C, en un horno de microondas. Cuando la reacción es sustancialmente completa, el compuesto de la fórmula (4a) es aislado mediante medios convencionales.

[0106] Similarmente, puede prepararse un compuesto de la fórmula R^1WCl en el cual R^1 es 1,2,4-oxadiazol opcionalmente sustituido y W es alquileo tal como se muestra en el Esquema de Reacción VIB

ESQUEMA DE REACCIÓN VIB



Etapas 1

[0107] En general, el nitrilo de la fórmula (e), en el cual R es fenilo opcionalmente sustituido, reacciona con hidroxilamina acuosa (fórmula (f)) en un solvente prótico, por ejemplo etanol. La reacción es conducida a una temperatura de aproximadamente 50-100°C, durante aproximadamente 2 horas. Cuando la reacción es sustancialmente completa, el compuesto de la fórmula (g) es aislado mediante medios convencionales.

Etapas 2

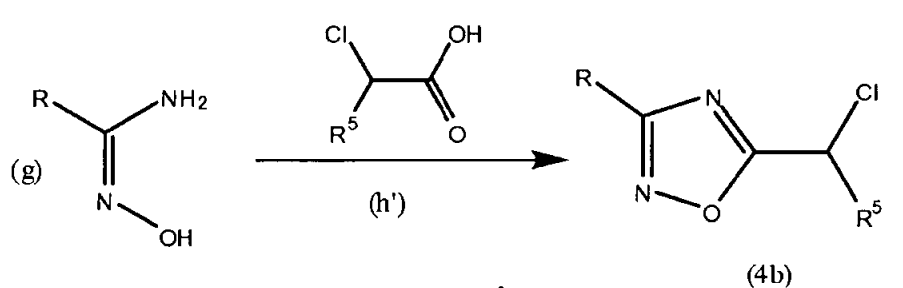
[0108] El compuesto de la fórmula (g) reacciona posteriormente con un

compuesto de la fórmula (h), en el cual R^5 es hidrógeno o alquilo inferior. La reacción es conducida a una temperatura de aproximadamente 50-100°C, durante aproximadamente 2 horas. Cuando la reacción es sustancialmente completa, el compuesto de la fórmula (4b) es aislado mediante medios convencionales.

[0109] El compuesto de la fórmula (4b) reacciona posteriormente con un compuesto de la fórmula (1), (daidzeína, comercialmente disponible) tal como se muestra en el Esquema de Reacción I anterior, para proporcionar un compuesto de la Fórmula I.

[0110] Alternativamente, un compuesto de la fórmula R^1WCl en el cual R^1 es 1,2,4-oxadiazol opcionalmente sustituido y W es alquileo también puede prepararse tal como se muestra en el Esquema de Reacción VIB'

ESQUEMA DE REACCIÓN VIB'



donde R es fenilo opcionalmente sustituido y R^5 es hidrógeno o alquilo inferior

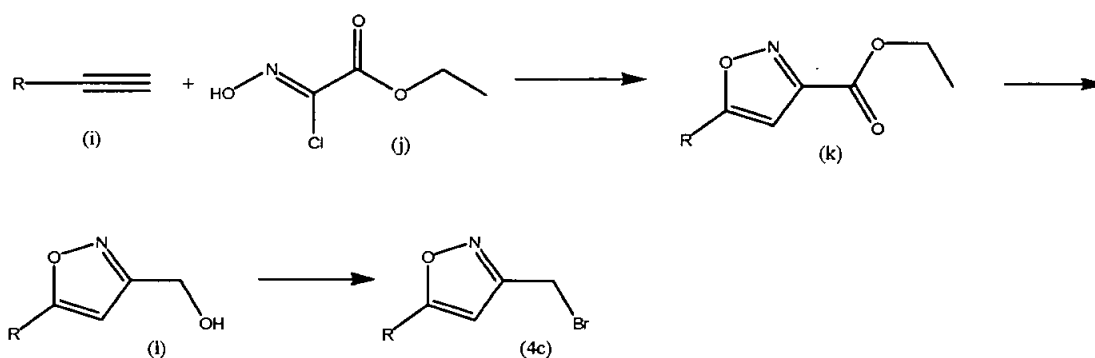
[0111] El compuesto de la fórmula (g) reacciona con el compuesto de la fórmula (h'), en el cual R^5 es hidrógeno o alquilo inferior. El compuesto de la fórmula (h') es colocado en un solvente adecuado tal como diclorometano y se enfría hasta aproximadamente 0°C. Después de 20 a 40 minutos, se adiciona el compuesto de la fórmula (g') y se permite que la reacción de acoplamiento

proceda desde 1 a 2 horas. Posteriormente se adicionan CBr_4 y Ph_3P y se permite que la deshidratación proceda durante 4 a 6 horas adicionales. Se remueve el óxido de trifenilfosina sólido y se evapora el solvente remanente y se aísla el compuesto de la fórmula (4b) mediante medios convencionales.

[0112] Tal como anteriormente, el compuesto de la fórmula (4b) reacciona posteriormente con un compuesto de la fórmula (1), (daidzeína, comercialmente disponible) tal como se muestra en el Esquema de reacción I anterior, para proporcionar un compuesto de la Fórmula I.

[0113] Similarmente, puede prepararse un compuesto de la fórmula R^1WCl en el cual R^1 es isoxazol y W es metileno tal como se muestra en el Esquema de Reacción VIC

ESQUEMA DE REACCIÓN VIC



Etapas 1

[0114] En general, el derivado de acetileno de la fórmula (i), en la cual R es fenilo opcionalmente sustituido, reacciona con clorooximidoacetato de etilo

(fórmula (j)) en un solvente inerte, por ejemplo tetrahidrofurano, en la presencia de una base, por ejemplo trietilamina. La reacción es conducida a una temperatura de aproximadamente 0-25°C, durante aproximadamente 10-24 horas. Cuando la reacción es sustancialmente completa, el compuesto de la fórmula (k) es aislado mediante medios convencionales.

Etapas 2

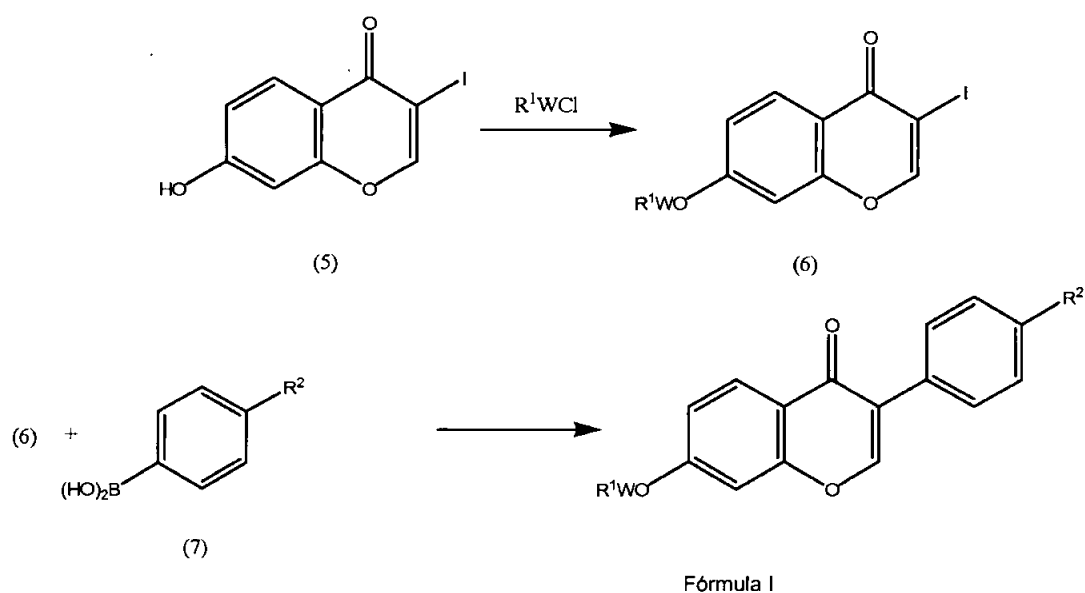
[0115] En general, el derivado de éster de la fórmula (k), en la cual R es fenilo opcionalmente sustituido, reacciona con un agente reductor, por ejemplo borohidruro de sodio en un solvente prótico, por ejemplo etanol. La reacción es conducida inicialmente a una temperatura de aproximadamente 0°C, y posteriormente a temperatura ambiente durante aproximadamente 1-2 horas. Cuando la reacción es sustancialmente completa, el compuesto de la fórmula (1) es aislado mediante medios convencionales.

Etapas 3

[0116] En general, el derivado de hidroximetilo de la fórmula (1), en la cual R es fenilo opcionalmente sustituido, reacciona con un agente bromante, por ejemplo tetrabromuro de carbono en la presencia de trifenilfosfina. La reacción es conducida a una temperatura de aproximadamente 0°C durante aproximadamente 1-2 horas. Cuando la reacción es sustancialmente completa, el compuesto de la fórmula (4c) es aislado mediante medios convencionales.

[0117] Un método alternativo para la preparación de compuestos de la Fórmula I se muestra en el Esquema de Reacción VII.

ESQUEMA DE REACCIÓN VII



Etapas I

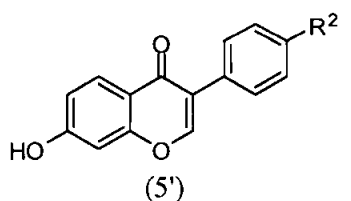
[0118] En general, el compuesto de la fórmula (5), 7-hidroxi-3-yodocromen-4-ona, reacciona con un compuesto de la fórmula R^1WCl en un solvente polar, por ejemplo N,N-dimetilformamida, en la presencia de yoduro de sodio y una base débil, por ejemplo carbonato de potasio. La reacción es conducida a una temperatura de aproximadamente 40-80°C, durante aproximadamente 1 hora o puede conducirse una temperatura ambiente durante un periodo más largo, 2 a 24 horas. Cuando la reacción es sustancialmente completa, el compuesto de la fórmula (6) es aislado mediante medios convencionales, por ejemplo por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice o recristalización a partir de un solvente inerte.

Etapas 2

[0119] El compuesto de la fórmula (6) reacciona posteriormente con el

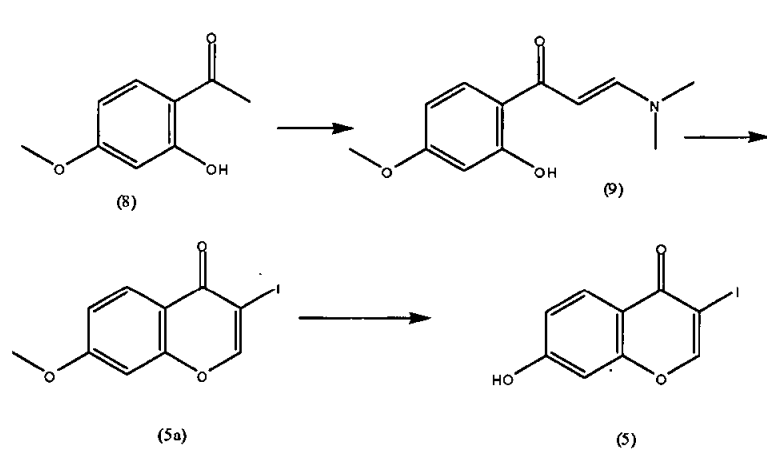
ácido borónico de la fórmula (7), el cual es bien sea comercialmente disponible o preparado por medios bien conocidos en el estado de la técnica. En general, la reacción es conducida en un solvente inerte, por ejemplo dimetoximetano, en la presencia de tetrakis(trifenilfosfina) paladio y carbonato de sodio acuoso. La reacción es conducida a una temperatura de aproximadamente 60-100°C, durante aproximadamente 1 hora. Cuando la reacción es sustancialmente completa, el compuesto de la Fórmula I es aislado mediante medios convencionales, por ejemplo por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice o recristalización a partir de un solvente inerte.

[0120] Tal como será evidente para una persona normalmente versada en la materia, el compuesto de fórmula (7) puede hacerse reaccionar primero con el compuesto de la fórmula (5) para producir un compuesto deseado de la fórmula (5a) tal como se muestra a continuación:



el cual puede posteriormente hacerse reaccionar con un compuesto de la fórmula R^1WX tal como se describió anteriormente.

[0121] Un método de preparación del material de partida 3-yodo-7-metoxicromen-4-ona se muestra en el Esquema de Reacción VIII.

ESQUEMA DE REACCIÓN VIIIEtapas I

[0122] En general, el compuesto de la fórmula (8), 1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)etan-1-ona, reacciona con el dimetilacetal de la N,N-dimetilformamida. La reacción es conducida a una temperatura de aproximadamente 50-100°C, durante aproximadamente 2 horas. Cuando la reacción es sustancialmente completa, el compuesto de la fórmula (9) es aislado mediante medios convencionales, por ejemplo mediante filtración del producto precipitado, 3-(dimetilamino)-1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona.

Etapas 2

[0123] El compuesto de la fórmula (9) reacciona posteriormente con N-yodosuccinimida en un solvente inerte, por ejemplo cloroformo, en la presencia de gel de sílice. La reacción es conducida a una temperatura de aproximadamente 0°C, durante aproximadamente 1 hora. Cuando la reacción es sustancialmente completa, el compuesto de la fórmula (5a), 3-yodo-7-

metoxicromen-4-ona, es aislado mediante medios convencionales, por ejemplo mediante la filtración del gel de sílice, lavando el sólido con cloroformo, y remoción del solvente.

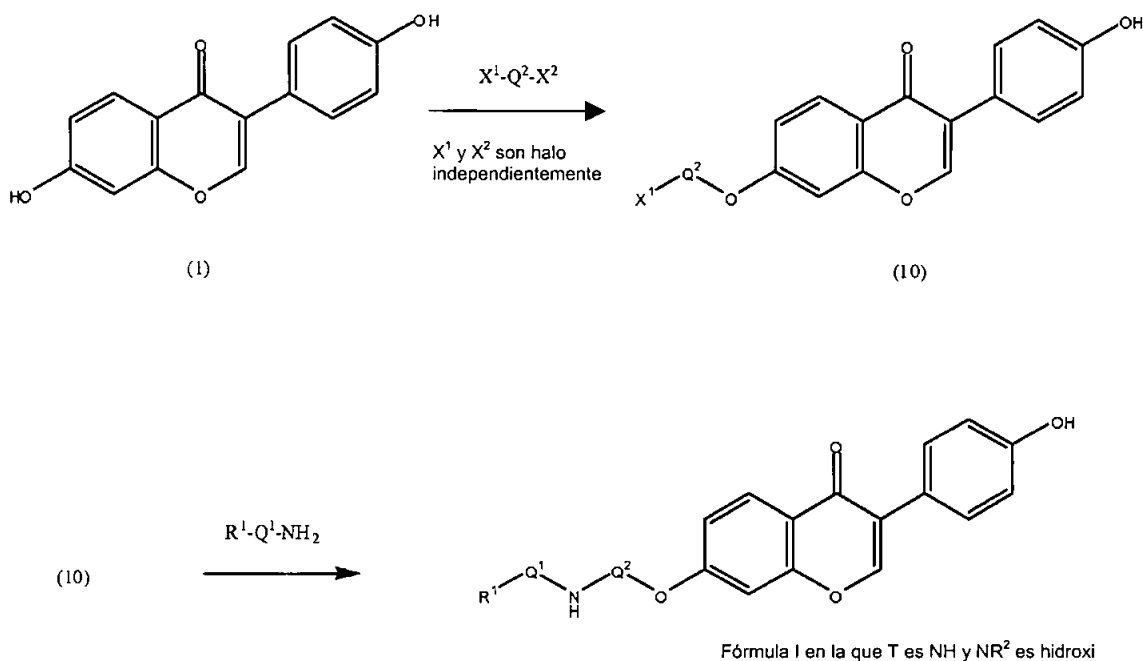
Etapas 3

[0124] El compuesto de la fórmula (5a) reacciona posteriormente con tribromuro de boro para convertir el grupo metoxi hacia un grupo hidroxilo. En general, el compuesto de la fórmula (5 a) se disuelve en un solvente inerte, por ejemplo cloroformo, se enfría hasta aproximadamente -80°C , y reacciona con tribromuro de boro durante aproximadamente 1 hora. Posteriormente se permite que la mezcla se caliente hasta aproximadamente temperatura ambiente, y se agita durante aproximadamente 2-5 días. Cuando la reacción es sustancialmente completa, el compuesto de la fórmula (5), 3-yodo-7-hidroxicromen-4-ona, es aislado mediante medios convencionales.

[0125] Será apreciado por aquellos versados en la materia que se pueden adicionar diversos grupos enlazantes Q^1 y Q^2 a bien sea el reactivo $R^1\text{WX}$ o al compuesto de la fórmula (6) antes de la síntesis final del compuesto de la Fórmula I. Tales técnicas de alquilación son bien conocidas dentro de las habilidades de una persona normalmente versada en la materia y y serán fácilmente aparentes. Similarmente, los métodos para la modificación subsecuente del sustituyente R^1 , R^2 , o R^3 , después de la síntesis de un compuesto de la Fórmula I también serán fácilmente aparentes para una persona normalmente versada.

[0126] Por ejemplo, un método de preparación de compuestos en donde Q^1 es metileno, T es NH, y Q^2 es etileno se muestra en el Esquema de Reacción IX:

ESQUEMA DE REACCIÓN IX



Etapas I

[0127] El compuesto de la fórmula (1) comercialmente disponible se disuelve en un solvente inerte, por ejemplo acetona, y se adiciona una base acuosa, por ejemplo hidróxido de potasio 2N. La mezcla reacciona posteriormente con aproximadamente una cantidad equimolar de un compuesto de la fórmula $\text{X}^1\text{Q}^2\text{X}^2$, donde X^1 y X^2 son independientemente yodo, bromo o cloro. La mezcla reacciona aproximadamente a temperatura de reflujo durante aproximadamente 1-5 días. El solvente es evaporado posteriormente y el residuo se purifica utilizando métodos convencionales tales como cromatografía en columna para proporcionar el compuesto de la fórmula (10).

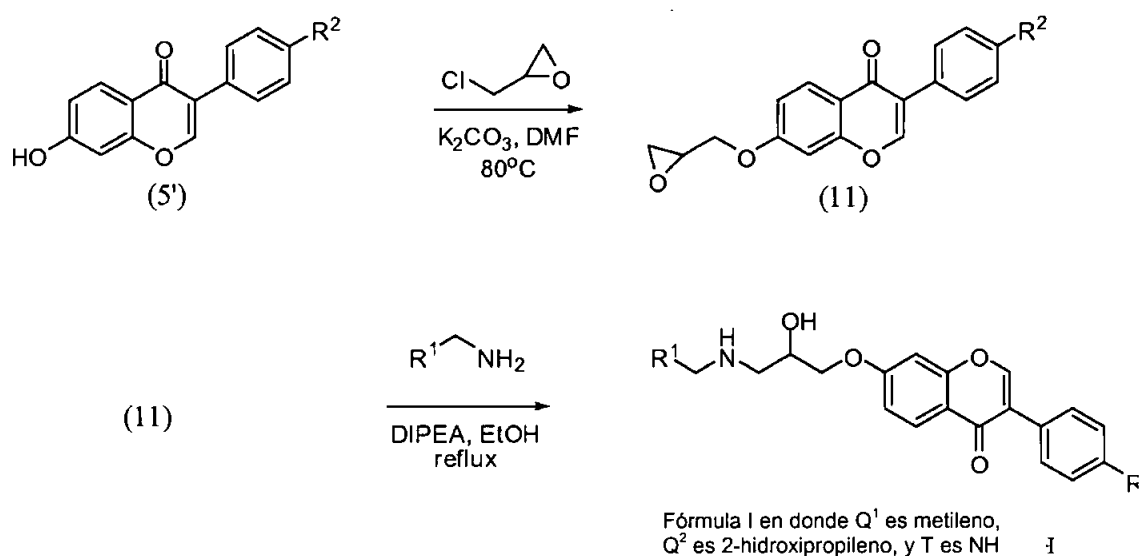
Etapas 2

[0128] El compuesto de la fórmula (10) es el reaccionado con un compuesto de la fórmula $R^1Q^1-NH_2$ en un solvente inerte tal como DMF. La reacción toma lugar a una temperatura de aproximadamente 50°C a 80°C durante 12 a 48 horas. Cuando la reacción es sustancialmente completa, el compuesto de la Fórmula I es aislado mediante medios convencionales, por ejemplo mediante evaporación de solvente seguida por TLC.

[0129] Tal como será aparente para una persona normalmente versada en la materia, este tipo de reacción puede modificarse de tal forma que un grupo enlazante Q^1 modificado se adiciona a un derivado R^1 apropiadamente halogenado de acuerdo al heptodo descrito en la Etapa 2 para proporcionar un compuesto de la fórmula R^1-Q^1-X .

[0130] En otra variación de la síntesis, pueden utilizarse derivados de oxirano de los grupos enlazantes Q^1 y/o Q^2 deseados para producir compuestos de la Fórmula I en donde bien sea una o ambas de las mitades Q son hidroxí sustituidas. Por ejemplo, un método de preparación de compuestos en donde Q^1 es metileno, T es NH, y Q^2 es 2-hidroxipropileno se muestra en el Esquema de Reacción X:

ESQUEMA DE REACCIÓN X



Etapas I

[0131] El compuesto de la fórmula (5') reacciona con epiclorohidrina y K_2CO_3 en un solvente adecuado tal como DMF. La reacción tiene lugar a una temperatura en el rango desde 60°C hasta 90°C y es llevada a cabo durante 1 a 6 horas. Cuando la reacción es sustancialmente completa, el solvente es removido mediante evaporación y el compuesto de la fórmula (11) se recolecta como un precipitado a partir del residuo por medio de tratamiento con H_2O . El precipitado puede recolectarse mediante medios convencionales, por ejemplo por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice o recristalización a partir de un solvente inerte.

Etapas 2

[0132] El compuesto de la fórmula (11) reacciona posteriormente con un derivado de amino del segmento R^1Q^1 deseado, tal como el compuesto R^1 metilamino mostrado en el Esquema de Reacción X. Los reactivos se disuelven en un solvente prótico tal como etanol y se adiciona una cantidad catalítica de base tal como DIPEA (N,N'-diisopropiletilamina). La reacción

puede llevarse a cabo mediante agitación durante la noche a una temperatura de 70°C hasta 85°C. Cuando la reacción es sustancialmente completa, el solvente se remueve mediante evaporación y el compuesto de la Fórmula I se recolecta y purifica mediante medios convencionales tales como cromatografía en columna de gel de sílice seguido por recristalización a partir de un solvente inerte.

[0133] En casos donde compuestos en donde T es un enlace covalente, el compuesto de la fórmula (11) puede reaccionar con un derivado de bromuro de magnesio del segmento R^1Q^1 deseado. En este tipo de reacción, el derivado de bromuro de magnesio se adiciona lentamente a una solución enfriada (-60° a -30°C) de CuI en THF. Posteriormente a esta solución se adiciona lentamente el compuesto de la fórmula (11) en THF. La mezcla de reacción se agita a -60° hasta -30°C 1 a 2 horas posteriormente se extingue con solución acuosa saturada de NH_4Cl y H_2O y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava adicionalmente con salmuera, se seca posteriormente sobre Na_2SO_4 y se evapora al vacío. El compuesto de la Fórmula I se recolecta y purifica posteriormente mediante medios convencionales tales como TLC prep.

Utilidad, Evaluación y Administración

Utilidad General

[0134] Los compuestos de la Fórmula I son generalmente efectivos en el tratamiento de condiciones que responden a la administración de Inhibidores de ALDH-2. Específicamente, los compuestos de la Fórmula I son útiles en el tratamiento de adicciones a agentes que producen dopamina de adicción tales como cocaína, opiáceos, anfetaminas, nicotina, y alcohol.

[0135] Si bien no se desea estar atado a la teoría, se cree que los

inhibidores de ALDH-2 son efectivos en el tratamiento de adicción como una consecuencia de su capacidad para normalizar los niveles incrementados de dopamina asociados con diversos comportamientos adictivos. Ver, N.D. Volkow *et al*, Dopamine en drug abuse y addiction: results from imaging studies y treatment implications, *Mol. Psychiatry* **9** (2004), pp. 557-569; y B.J. Everitt y M.E. Wolf, Psychomotor stimulant addiction: a neural systems perspective, *J. Neurosci.* **22** (2002), pp. 3312-3320.

[0136] Dado este mecanismo de acción propuesto, se cree que los inhibidores de ALDH-2 tales como los compuestos de la Fórmula I serán útiles en el tratamiento de todos los comportamientos adictivos y compulsivos y condiciones neurológicas asociadas con niveles incrementados de dopamina. Tales comportamientos y condiciones incluyen, pero no están limitadas a, juego, sobrealimentación y compras compulsivos, trastorno obsesivo compulsivo (OCD), esquizofrenia, déficit de atención trastorno de hiperactividad, y similares.

Evaluación

[0137] La evaluación de la actividad se condujo tal como se describió en aquellas patentes y solicitudes de patente referidas anteriormente, y en los Ejemplos a continuación, y mediante métodos aparentes para una persona versada en la materia. Por ejemplo, tal como se describe en "The Mitochondrial Monoamine Oxidase-Aldehyde DeHidrógenoase Pathway: A Potential Site of Action of Daidzin", *J. Med. Chem.* 2000, 43, 4169-4179. En general, los compuestos de la Fórmula I son ensayados para determinar sus efectos sobre MAO y ALDH-2 independientemente utilizando la membrana y el lisado de una preparación de mitocondria purificada por gradiente de densidad como las respectivas fuentes de enzimas. Los resultados se expresan en valores de IC50.

Composiciones farmacéuticas

[0138] Los compuestos de la Fórmula I se administran usualmente en la forma de composiciones farmacéuticas. Esta invención proporciona por lo tanto composiciones farmacéuticas que contienen, como el ingrediente activo, uno o más de los compuestos de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismos, y uno o más excipientes, portadores farmacéuticamente aceptables, incluyendo diluyentes sólidos y rellenos inertes, diluyentes, incluyendo solución acuosa estéril y diversos solventes orgánicos, mejoradores de la permeación, solubilizadores y adyuvantes. Los compuestos de la Fórmula I pueden administrarse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos. Tales composiciones se preparan de una manera bien conocida en el arte farmacéutico (ver, p.e., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, PA 17th Ed. (1985) y "Modern Pharmaceutics", Marcel Dekker, Inc. 3^a Ed. (G.S. Banker & CT. Rhodes, Eds.).

Administración

[0139] Los compuestos de la Fórmula I pueden ser administrados en bien sea dosis únicas o múltiples por medio de cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes que tienen utilidades similares, por ejemplo tal como se describe en aquellas patentes y solicitudes de patente incorporadas por referencia, incluyendo las rutas rectal, bucal, intranasal y transdérmica, por medio de inyección intra-arterial, intravenosamente, intraperitonealmente, parenteralmente, intramuscularmente, subcutáneamente, oralmente, tópicamente, como un inhalado, o vía un dispositivo impregnado o recubierto tal como un stent, por ejemplo, o un polímero cilíndrico insertado en una arteria.

[0140] Un modo de administración es parental, particularmente mediante

inyección. Las formas en las cuales las novedosas composiciones de la presente invención pueden ser incorporadas para administración por inyección incluyen suspensiones acuosas u oleosas, o emulsiones, con aceite de ajonjolí, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, o aceite de cacahuete, así como también elixires, manitol, dextrosa, o una solución acuosa estéril, y vehículos farmacéuticos similares. Las soluciones acuosas en solución salina también se utilizan convencionalmente para inyección, pero son menos preferidas en el contexto de la presente invención. También pueden emplearse etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido, y similares (y mezclas adecuadas de los mismos), derivados de ciclodextrina, y aceites vegetales. Puede mantenerse la fluidez apropiada, por ejemplo, por medio del uso de un recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de una dispersión y por medio del uso de surfactantes. La prevención de la acción de microorganismos puede causarse mediante diversos agentes antibacteriales y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares.

[0141] Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando el compuesto de la Fórmula I en la cantidad requerida en el solvente apropiado con otros diversos ingredientes tal como se enumeró anteriormente, como sea requerido, seguido por esterilización filtrada. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando los diversos ingredientes activos esterilizados dentro de un vehículo estéril el cual contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de aquellos enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son las técnicas de secado por vacío y liofilización las cuales producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución previamente estéril-filtrada de los mismos.

[0142] La administración oral es otra ruta de administración de los compuestos de la Fórmula I. La administración puede ser a través de cápsula o tabletas entéricas recubiertas, o similares. En la elaboración de las composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto de la Fórmula I, el ingrediente activo se diluye usualmente en un excipiente y/o se incluye dentro de un portador tal puede estar en la forma de una cápsula, bolsita, papel u otro contenedor. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semi-sólido, o líquido (tal como anteriormente), el cual actúa como un vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. De esta forma, las composiciones pueden estar en la forma de tabletes, píldoras, polvos, losanjes, bolsitas, cachets, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, soluciones inyectables estériles, y polvos estériles empacados.

[0143] Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluye lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe, y metil celulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio, y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsificantes y de suspensión; agentes preservantes tales como benzoatos de metilo y propilhidroxilo; agentes endulzantes; y agentes saborizantes.

[0144] Las composiciones de la invención pueden formularse de tal forma que proporciona liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de administración al paciente empleando procedimientos conocidos en el estado de la técnica. Los sistemas de administración de liberación controlada de fármacos para administración oral incluyen sistemas de

bombeo osmótico y sistemas de disolución que contienen depósitos recubiertos de polímero o formulaciones de matriz fármaco-polímero. Se proporcionan ejemplos de sistemas de liberación controlada en las patentes U.S. Nos. 3,845,770; 4,326,525; 4,902,514; y 5,616,345. Otra formulación para uso en los métodos de la presente invención emplea dispositivos de liberación transdérmica ("parches"). Tales parches transdérmicos pueden utilizarse para proporcionar infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y uso de parches transdérmicos para la liberación de agentes farmacéuticos son bien conocidos en el estado de la técnica. Ver, p.e., Patentes U.S. Nos. 5,023,252, 4,992,445 y 5,001,139. Tales parches pueden construirse para liberación continua, pulsátil, o por demanda de agentes farmacéuticos.

[0145] Las composiciones se formulan preferiblemente en una forma de unidad de dosificación. El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado (p.e., una tableta, cápsula, ampolla). Los compuestos de la Fórmula I son efectivos a lo largo de un amplio rango de dosis y son administrados generalmente en una cantidad farmacéuticamente efectiva. Preferiblemente, para la administración oral, cada unidad de dosificación contiene desde 10 mg hasta 2 g de un compuesto de la Fórmula I, más preferiblemente desde 10 hasta 700 mg, y para administración parenteral, preferiblemente desde 10 hasta 700 mg de un compuesto de la Fórmula I, más preferiblemente aproximadamente 50-200 mg. Se comprenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto de la Fórmula I realmente administrada será determinada por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo la condición a ser tratada, la ruta de administración escogida, el compuesto real administrado y su actividad relativa,

la edad, peso, y respuesta del paciente individual, la severidad de los síntomas del paciente, y similares.

[0146] Para la preparación de composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se quiere dar a entender que el ingrediente activo está uniformemente disperso a través de la composición de tal forma que la composición puede ser subdividida fácilmente en formas de unidad de dosificación igualmente efectivas tales como tabletas, píldoras y cápsulas.

[0147] Las tabletas o píldoras de la presente invención pueden ser recubiertas o compuestas de cualquier otra forma para proporcionar una forma de dosificación que produzca la ventaja de la acción prolongada, o para protección de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender un componente de dosificación interna y uno de dosificación externa, estando el último en la forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden separarse por medio de una capa entérica que sirve para resistir la disintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto hacia el duodeno o para ser retardado en su liberación. Puede utilizarse una variedad de materiales para tales capas entéricas o recubrimientos, tales materiales incluyen un número de ácidos poliméricos

[0148] y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como shellac, alcohol cetílico, y acetato de celulosa.

[0149] Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen

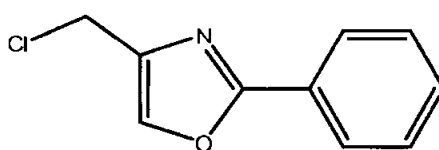
soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados tal como se describió *supra*. Preferiblemente las composiciones son administradas por la ruta respiratoria oral o nasal para efecto local o sistémico. Las composiciones en preferiblemente solventes farmacéuticamente aceptables pueden ser nebulizadas mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden ser inhaladas directamente desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización puede unirse a la tienda de una mascarilla, o una máquina de respiración de presión positiva intermitente. La solución, suspensión, o composiciones en polvo pueden ser administradas, preferiblemente oralmente o nasalmente, a partir de dispositivos que liberan la formulación de una manera apropiada.

[0150] Los siguientes ejemplos son incluidos para demostrar las realizaciones preferidas de la invención. Puede ser apreciado por aquellos versados en la materia que las técnicas reveladas en los ejemplos que siguen representan técnicas que el inventor descubrió que funcionan bien en la práctica de la invención, y por lo tanto puede considerarse que constituyen modos preferidos de su práctica. Sin embargo, aquellos versados en la materia pueden, a la luz de la presente revelación, apreciar que se pueden hacer muchos cambios en las realizaciones específicas que son reveladas y seguir obteniendo un resultado igual o similar sin alejarse del espíritu y alcance de la invención.

EJEMPLO 1

Preparación de un Compuesto de la Fórmula (4)

A. Preparación de un Compuesto de la Fórmula (4) en el cual R es Fenilo



(4)

[0151] Se cargó un frasco de fondo redondo de 50 mL equipado con un condensador con benzamida (un compuesto de la fórmula (b), 363.4 mg, 3.0 mmol) y 1.3-dicloroacetona (457.1 mg, 3.6 mmol, 1.2 equiv.). Esta mezcla se calentó a 130°C durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla resultante se purificó mediante recristalización a partir de acetonitrilo (6 mL). La suspensión se calentó bajo condición de reacción a reflujo durante 5 minutos y se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido resultante se filtró a través de un filtro de vidrio, y los cristales sobre el filtro se lavaron con acetonitrilo (2 mL). Se obtuvo el producto deseado, 4-(clorometil)-2-fenil-1,3-oxazol, como un polvo incoloro (285.8 mg, 1.48 mmol, 49%).

B. Preparación de otros Compuestos de la Fórmula (4a) en los cuales R es Fenilo

[0152] Similarmente, siguiendo los procedimientos del Ejemplo 1A, sustituyendo otros compuestos de la fórmula (b) por benzamida, se prepararon otros compuestos de la fórmula R¹WCl. Por ejemplo:

4-(clorometil)-2-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol;

2-(3,5-difluorofenil)-4-(clorometil)-1,3-oxazol;

2-(3,4-difluorofenil)-4-(clorometil)-1,3-oxazol;

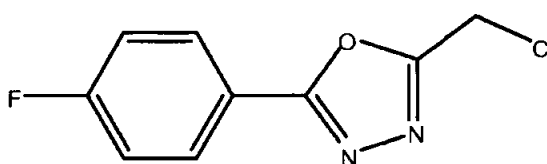
4-(clorometil)-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol;

4-(clorometil)-2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol;

4-(clorometil)-2-[3 -(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol; y

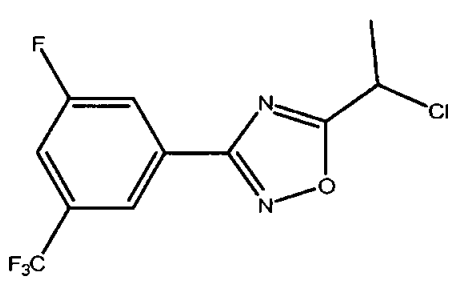
4-(clorometil)-2-(3,4,5-trifluorofenil)-1,3-oxazol.

C. Preparación de un Compuesto de la Fórmula (4a) en el cual R es 4-Fluorofenilo



[0153] Se suspendió 4-fluorobencencarbohidrazida (0.3 g, 2mmol) en cloro-1,1,1-trimetoxietano (2 ml). Se adicionó ácido acético a la suspensión (1 ml), y la solución se calentó en un microondas durante 30 minutos a 160°C. El solvente se removió bajo presión reducida, y se purificó el residuo utilizando Biotage, eluyendo con 20% acetato de etilo/hexanos, para proporcionar 5-(clorometil)-3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol en un rendimiento de 89%.

D. Preparación de un Compuesto de la Fórmula (4b) en el cual R es 5-fluoro-3-trifluorometilfenil y R⁵ es Metilo



Etapas 1

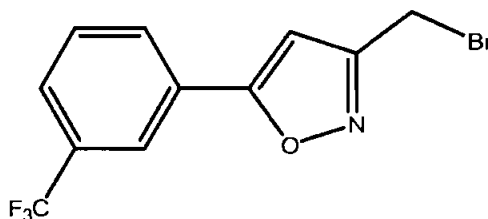
[0154] A una solución de 5-fluoro-3-(trifluorometil)bencencarbonitrilo (15.0 g, 79.3 mmol) en etanol (30 ml) se adicionó una solución de 50% hidroxilamina en agua (10 ml, 151.5 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 80°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se removió el solvente bajo presión reducida, y se adicionaron 30 ml de agua. La suspensión se sometió a ultrasonido y se filtró el sólido, se lavó con agua (2 x 20 ml), y se secó bajo presión reducida, para proporcionar [5-fluoro-3-(trifluorometil)-fenil](hidroxiimino)metilamina como un sólido blanco. MS 223.1 (M+H).

Etapas 2

[0155] A una solución de [5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](hidroxiimino)-metilamina (8.884 g, 40 mmol) en una mezcla de diclorometano anhidro/N,N-dimetilformamida (60/20 ml) se adicionó cloruro de 2-cloropropanoilo (6.0 ml, 58.7 mmol) y diisopropiletilamina (14.0 ml, 80.3 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla se sometió posteriormente a reflujo durante la noche con agitación, se enfrió hasta temperatura ambiente, y se removió el solvente bajo presión reducida. El residuo se destiló fraccionadamente bajo vacío, y se retuvo la porción que ebulle a 95-105°C/0.8-1.0 mm Hg, para proporcionar 5-(cloroetil)-3-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol como un aceite amarillo, MS 295.1 (M+H).

[0156] Alternativamente, el producto puede purificarse mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1/4).

E. Preparación de un Compuesto de la Fórmula (4c) en el cual R es 3-trifluorometilfenil



Etap 1 - Preparación de un Compuesto de la Fórmula (k)

[0157] A una solución agitada de clorooximidoacetato de etilo (6.68 g, 44.09 mmol) en tetrahidrofurano (90 mL) en un baño de hielo se adicionó 3-(trifluorometil)fenilacetileno (5.0 g, 29.39 mmol) lentamente, seguido por trietilamina (8.19 mL, 58.78 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, la cual se filtró posteriormente a través de una capa de gel de sílice (encima) y Na₂SO₄ anhidro (debajo), y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y se removió el solvente bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:Hexanos = 1:9) para producir 5-[3-(trifluorometil)fenil]isoxazol-3-carboxilato de etilo.

[0158] Se preparó similarmente 5-(2-piridil)isoxazol-3-carboxilato de etilo.

Etap 2 - Preparación de un Compuesto de la Fórmula (1)

[0159] A una solución agitada de 5-[3-(trifluorometil)fenil]isoxazol-3-

carboxilato de etilo (2 g, 7 mmol) en etanol (70 mL) en un baño de hielo se adicionó borohidruro de sodio (1.06 g, 28 mmol) en porciones. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas, la cual fue posteriormente extinguida con solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se removió el solvente de la mezcla bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó posteriormente sobre sulfato de sodio, y se removió el solvente bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:Hexanos = 2:3) para producir {5-[3-(trifluorometil)fenil]isoxazol-3-il}metan-1-ol.

[0160] Se preparó similarmente (5-(2-piridil)isoxazol-3-il)metan-1-ol.

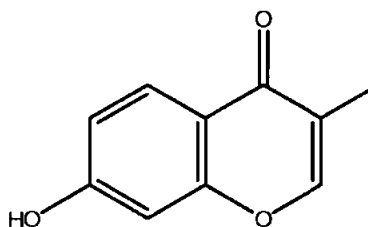
Etapas 3 - Preparación de un Compuesto de la Fórmula (4c)

[0161] A una suspensión agitada de {5-[3-(trifluorometil)fenil]isoxazol-3-il}metan-1-ol (0.28 g, 1.15 mmol) y tetrabromuro de carbono (0.5 g, 1.5 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) a 0 °C se adicionó gota a gota una solución de trifenilfosfina (0.41 g, 1.58 mmol) en cloruro de metileno (5 mL). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora, posteriormente se vertió la mezcla de reacción en acetato de etilo y Hexanos (acetato de etilo:Hexanos = 1:4, 50 mL). La suspensión resultante se filtró a través de una capa delgada de gel de sílice y se lavó con acetato de etilo y Hexanos (acetato de etilo:Hexanos = 1:4). El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:Hexanos = 1:4) para producir 3-(bromometil)-5-[3-(trifluorometil)fenil]isoxazol.

[0162] Se preparó similarmente 3-(clorometil)-5-(2-piridil)isoxazol

EJEMPLO 2

Preparación de un Compuesto de la Fórmula (5)



Etapa 1 - Preparación de un Compuesto de la Fórmula (9)

[0163] Se agitó una mezcla de 1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)etan-1-ona (20g, 120 mmol) y N,N-dimetilformamida dimetilacetal (23 g, 181 mmol) a 90°C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción proporcionó un precipitado amarillo, el cual se lavó con acetato de etilo (3 x 30ml), agua (2 x 50ml), y se secó bajo presión reducida para producir 3-(dimetilamino)-1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (9) como el isómero trans; MS 222.1 (M+H)

Etapa 2 - Preparación de un Compuesto de la Fórmula (5)

[0164] A una solución de 3-(dimetilamino)-1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (20.0g, 90.37 mmol) en cloroformo anhidro (100 ml) a 0°C se adicionó N-yodosuccinimida (23.5g, 99.22 mmol) y gel de sílice (40g). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 60 minutos, posteriormente se filtró el material insoluble. El filtrado se lavó con tiosulfato de sodio acuoso (0.5M, 2 x 50ml), seguido por salmuera (100 ml), se secó posteriormente sobre sulfato de sodio. El solvente se removió bajo presión

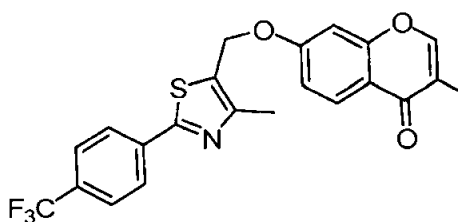
reducida, proporcionando un sólido naranja. A éste sólido se adicionó metanol (30 ml), y la mezcla se sometió a ultrasonido, se filtró, el sólido se lavó con metanol (2 x 5 ml), y el sólido se secó bajo presión reducida, para dar 3-yodo-7-metoxicromen-4-ona como un sólido amarillo pálido.

[0165] Este producto (9.36g, 30.98 mmol) se disolvió en cloroformo anhidro (10ml), y se enfrió hasta -78°C . A esta solución se adicionó una solución 1.0 M de tribromuro de boro en cloruro de metileno (90 ml, 90 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 hora a -78°C . Se permitió que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente, y se agitó durante 4 días. La mezcla se vertió posteriormente en agua (200 ml), y se filtró el sólido marrón, se lavó con agua (4 x 100 ml), y cloroformo (3 x 20 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida para producir un gel amarillo, al cual se adicionó cloruro de metileno (20 ml), y la mezcla se sometió a ultrasonido. Se obtuvo un sólido amarillo pálido, y se filtró, se lavó con cloruro de metileno (2 x 5 ml), y se secó bajo presión reducida para proporcionar 7-hidroxi-3-yodocromen-4-ona.

EJEMPLO 3

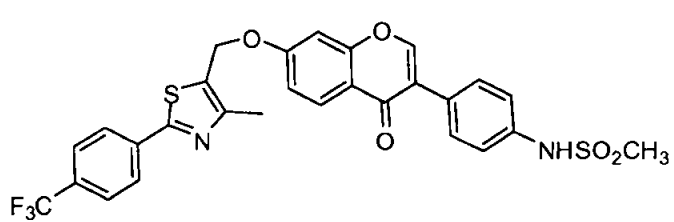
Preparación de un Compuesto de la Fórmula I

Etapa 1. Preparación de un Compuesto de la Fórmula (6) en el cual R^1 es 4-Metil-2-[4-(trifluorometil)fenil](1,3-tiazol-5-il), y W es metileno



[0166] Se disolvió una mezcla de 7-hidroxi-3-yodocromen-4-ona (864 mg, 3.0 mmol), 5-(clorometil)-4-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol (875 mg, 3.0 mmol), yoduro de sodio (450 mg, 3.0 mmol), y carbonato de potasio (552 mg, 4.0 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a 60° durante 1 hora, se enfrió hasta temperatura ambiente, y se adicionó agua (30 ml) a la mezcla. La mezcla acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 x 30 ml), y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio, y se removió el solvente del filtrado bajo presión reducida. La cristalización del producto crudo a partir de acetato de etilo (4 ml) produjo 3-yodo-7-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil](1,3-tiazol-5-il)}metoxi)cromen-4-ona, un compuesto de la fórmula (6).

Etapa 2 - Preparación de un Compuesto de la Fórmula I en el cual R¹ es Fenil(1,3-tiazol-5-il), R² es 4-Metilsulfonamida, R³ es Hidrógeno, V es Oxígeno, X, Y, y Z son -CH-, y W es metileno



[0167] A una mezcla de 3-yodo-7-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil](1,3-tiazol-5-il)}metoxi)cromen-4-ona (55.0 mg, 0.10 mmol), 4-(dihidroxiboro)-(metilsulfonil)fenilamina (22.5 mg, 0.15 mmol), dicloruro de bis-(trifenilfosfina) paladio (II) (3.5 mg, 0.005 mmol) se adicionó dimetoxietano (2 ml) y solución acuosa de carbonato de sodio (2M, 0.1 ml, 2 equivs). La mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora, se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de celita (3 g), y la celita se lavó con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se lavó

con salmuera (30 ml), y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 50/1, después de lo cual el producto se cristalizó a partir de acetato de etilo (3 ml), para proporcionar 3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-7-({2-[4-(trifluorometil)fenil](1,3-tiazol-5-il)} metoxi)cromen-4-ona.

B.

[0168] Similarmente, se prepararon los siguientes compuestos de la Fórmula I :

4-[7-({5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi)-4-oxocromen-3-il]bencencarbonitrilo;
 4-[7-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil](1,3-tiazol-5-il)}metoxi)-4-oxocromen-3-il]benzoato de etilo;
 7-({3-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-5-il)}etoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 3-[7-({5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi)-4-oxocromen-3-il]benzoato de etilo;
 3- {4-[(metilsulfonil)amino]fenil} -7-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil] (1,3-tiazol-5-il) } metoxi)cromen-4-ona;
 4-[7-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil](1,3-tiazol-5-il)}metoxi)-4-oxocromen-3-il]benzoato de metilo;
 3-(2H,3H-benzo[e]1,4-dioxan-6-il)-7-({5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi)cromen-4-ona;
 7-({5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi)-3-(6-metoxi(3-piridil))cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil](1,3-tiazol-5-il)}metoxi)cromen-4-ona;

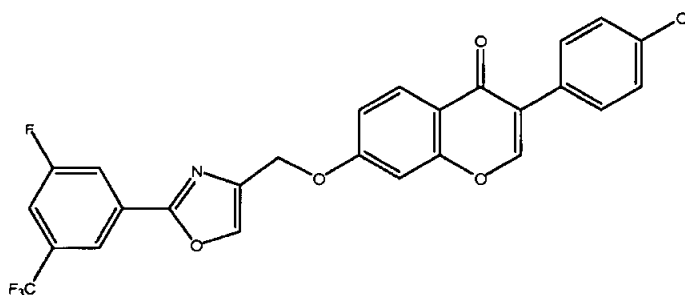
7-({5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)})metoxi)-3-(4-
 {[4-metilfenil)sulfonil]amino}fenil)cromen-4-ona;
 3-(4-{{4-metilfenil)sulfonil]amino}fenil)-7-({4-metil-2-[4-
 (trifluorometil)fenil](1,3 -tiazol-5-il) } metoxi)cromen-4-ona;
 3-{{3-(6-metoxi(3-piridil))-4-oxocromen-7-iloxi}metil}benzoato de metilo;
 3-{{3-[4-(hidroximetil)fenil]-4-oxocromen-7-iloxi}metil}benzoato de metilo;
 7-({5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)})metoxi)-3-[4-
 (hidroximetil)fenil]cromen-4-ona;
 ácido 4-[7-({5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-
 il)})metoxi)-4-oxocromen-3-il]benzoico;
 7-({5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)})metoxi)-3-(4-
 morfolin-4-ilfenil)cromen-4-ona;
 7-({5-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil](1,3-tiazol-4-il)})metoxi)-3-(4-morfolin-4-
 ilfenil)cromen-4-ona;
 7-{{3-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-5-il)})metoxi)-3-{4-
 [(metilsulfonil)amino]fenil}cromen-4-ona;
 2-fluoro-5-[7-({5-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)})
 metoxi)-4-oxocromen-3-il]bencencarbonitrilo;
 2-(3-{4-[(etoxicarbonil)metoxi]fenil}-4-oxocromen-7-iloxi)acetato de etilo;
 7-[[5-(4-fluorofenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metoxi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-
 4-ona;
 3-[7-({5-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)})metoxi)-4-
 oxocromen-3-il]bencencarbonitrilo;
 3-(3-acetilfenil)-7-({5-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-
 il)})metoxi)cromen-4-ona;
 7-({5-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)})metoxi)-3-{4-
 [(metilsulfonil)amino]fenil}cromen-4-ona;
 4-[7-({5-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)})metoxi)-4-
 oxocromen-3-il]benzamida;

3-[2,4-bis(tert-butoxi)pirimidin-5-il]-7-({5-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi)cromen-4-ona; y
5-[7-({5-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi)-4-oxocromen-3-il]-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona.

EJEMPLO 4

Preparación de un Compuesto de la Fórmula I

A. Preparación de un Compuesto de la Fórmula I en el cual R¹ es 2-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol, R² es 4-Hidroxi, R³ es Hidrógeno, X, Y y Z son -CH-, V es Oxígeno, y W es metileno



[0169] Se colocaron 4',7-dihidroxiisoflavona (101.7 mg, 0.40 mmol), 4-(clorometil)-2-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol, preparado tal como se describió en el Ejemplo 1 (111.8 mg, 0.40 mmol, 1.0 equiv.), yoduro de sodio (59.6 mg, 0.40 mmol, 1.0 equiv), e hidróxido de potasio en polvo (22.4 mg, 0.4 mmol, 1.0 equiv) en un frasco de 25 mL equipado con un condensador. Al frasco se adicionó dimetilsulfóxido (3 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La solución se calentó a 60°C durante 1 hora. A la mezcla se adicionó agua (30 mL) y el total se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL) y se secaron con Na₂SO₄, para producir una mezcla cruda como un aceite incoloro (204.7 mg). La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna (gel de

silice = 25 g, eluyendo con hexano/acetato de etilo = 7: 1) para proporcionar el producto crudo (149.3 mg) como cristales incoloros. La recrystalización de este producto crudo proporcionó 7-({2-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-(1,3-oxazol-4-il)}metoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona como un polvo incoloro.

B.

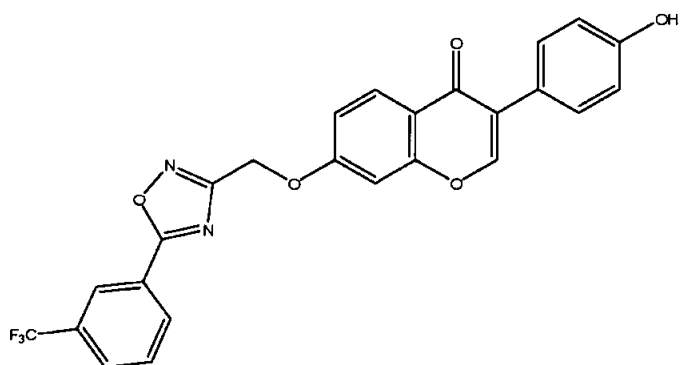
[0170] Similarmente, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4A anterior, sustituyendo otros compuestos de la fórmula (4) por 4-(clorometil)-2-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol, se prepararon los siguientes compuestos de la Fórmula I :

3-(4-hidroxifenil)-7-({2-[3-(trifluorometil)fenil](1,3-oxazol-4-il)}metoxi)cromen-4-ona;
 7-({2-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,3-oxazol-4-il)}metoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-{{2-(3,4,5-trifluorofenil)(1,3-oxazol-4-il)}metoxi}cromen-4-ona;
 7-{{2-(3,5-difluorofenil)(1,3-oxazol-4-il)}metoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 7-{{2-(3,4-difluorofenil)(1,3-oxazol-4-il)}metoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 7-{{2-(4-fluorofenil)(1,3-oxazol-4-il)}metoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona; y
 7-{{2-(4-clorofenil)(1,3-oxazol-4-il)}metoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona.

EJEMPLO 5

Preparación de un Compuesto de la Fórmula I

A. Preparación de un Compuesto de la Fórmula I en el cual R¹ es 3-(Trifluorometil)-fenil[1,2,4]oxadiazolil, R² es 4-Hidroxi, R³ es Hidrógeno, X, Y y Z son -CH-, V es Oxígeno, y W es metileno



[0171] Se calentó una mezcla de daidzeína (100 mg, 0.4 mmol), 3-clorometil-5-(3-trifluorometil(fenil[1,2,4]oxadiazol (108 mg, 0.41 mmol) y carbonato de potasio (0.63 mg, 0.45 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (2 ml) con agitación bajo argón a 80°C durante 4.5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se extinguió con aproximadamente 12 ml de agua, y se agitó durante 30 minutos. Se filtró el precipitado formado, se lavó tres veces con agua, y se secó bajo vacío para proporcionar el producto crudo (152 mg). La cromatografía del producto crudo sobre gel de sílice, eluyendo con 5% a 50% acetato de etilo/hexanos, proporcionó 3-(4-hidroxifenil)-7-({5-[3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi)cromen-4-ona pura.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.58 (s, 1H), 8.48-8.39 (m, 3H), 8.12 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.08 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.92 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 7.42-7.38 (m, 3H), 7.23 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 6.82 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 5.61 (s, 2H). Análisis LC/MS: t_R = 21.98 min (gradiente lineal B 5% → 90%), (ESI) m/z 481.5 (M + H)⁺.

B. Preparación Alternativa de un Compuesto de la Fórmula I en el cual R¹

es 3-(Trifluorometil)fenil[1,2,4]oxadiazolil, R² es 4-Hidroxi, R³ es Hidrógeno, X, Y y Z son -CH-, V es Oxígeno, y W es metileno

[0172] A una suspensión de daidzeína (2.0 g, 7.87 mmol) en acetona (80 ml) se adicionó hidróxido de potasio acuoso 2 N (3.94 ml, 7.87 mmol), y la mezcla se sometió a ultrasonido durante unos pocos minutos. A esta mezcla se adicionó 3-clorometil-5-(3-trifluorometilfenil)-[1,2,4]oxadiazol (2.17 g, 8.26 mmol), y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 días. La mezcla se concentró bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en metanol, se mezcló con gel de sílice, y se removió el solvente bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash en columna, eluyendo con cloruro de metileno/metanol (95/5 a 90/10) proporcionó 3-(4-hidroxifenil)-7-({5-[3-(trifluorometil)fenil]-(1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi)cromen-4-ona pura como un sólido blanco.

C. Preparación de Compuestos de la Fórmula I en los cuales R³ es Hidrógeno, X, Y y Z son -CH-, y V es Oxígeno, variando R1 y R2

[0173] Similarmente, siguiendo los procedimientos del Ejemplo 5A ó 5B anteriores, reemplazando 3-clorometil-5-(3-trifluorometilfenil)-[1,2,4]oxadiazol por otros compuestos de la fórmula R¹CH₂X, donde R¹ y X son como se definieron anteriormente, se prepararon los siguientes compuestos de la Fórmula I .

ácido 3-{{3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi}metil}benzoico; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13.1 (br s, 1H), 9.59 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.94 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.75 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.56 (dd, 1H, J = 7.5 Hz, J = 7.8 Hz), 7.40 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.29 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 7.18 (dd, 1H, J = 1.9 Hz, J = 9.0 Hz), 6.82 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 5.37 (s, 2H). (ESI) m/z 389 (M + H)⁺.

3-(4-hidroxifenil)-7-[(5-fenil(1,2,4-oxadiazol-3-il))metoxi]cromen-4-ona;

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.58 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.15 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 8.08 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.72-7.63 (m, 3H), 7.42-7.38 (m, 3H), 7.23 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 6.82 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.58 (s, 2H). (ESI) m/z 413.4 (M + H) $^+$.

3-[[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]bencencarbonitrilo; (ESI) m/z 370 (M + H) $^+$.

3-[[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]benzamida; RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.56 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 8.09-8.01 (m, 3H), 7.40 (m, 3H), 7.22 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.1$ Hz), 6.82 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.61 (s, 2H). (ESI) m/z 481.6 (M + H) $^+$.

3-(4-hidroxifenil)-7-[[5-(2-metoxifenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metoxi]cromen-4-ona; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.57 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 8.03 (dd, 1H, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.69 (m, 1H), 7.42-7.15 (m, 6H), 6.82 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 5.56 (s, 2H), 3.95 (s, 3H). (ESI) m/z 443.3 (M + H) $^+$

3-(4-hidroxifenil)-7-[[3-(trifluorometil)fenil]metoxi]cromen-4-ona; (K-28-AR-1) RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.55 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.06 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.89 (s, 1H), 7.84-7.66 (m, 3H), 7.41 (d, 2H, 8.4 Hz), 7.29 (s, 1H), 7.20 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.82 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 5.40 (s, 2H). (ESI) m/z 413 (M + H) $^+$.

3-(4-hidroxifenil)-7-[[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]metoxi]cromen-4-ona; (DM-K-4-P3); RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.54 (s, 1H), 8.43-8.40

(m, 2H), 8.26 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 8.07 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 7.54 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 7.41 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.37 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 7.21 (dd, 1H, $J = 2.4$ Hz, $J = 8.9$ Hz), 6.82 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.56 (s, 2H), 4.03 (s, 3H). (ESI) m/z 511 ($M + H$)⁺

7-([3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona; (DM-K-28-AR-2), (ESI) m/z 431 ($M + H$)⁺.

7-([5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)]metlioxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.57 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.33 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.26 (s, 1H), 8.17 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.08 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.41 (m, 3H), 7.22 (dd, 1H, $J = 9.2$, 2.0 Hz), 6.82 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 5.62 (s, 2H), (ESI) m/z 499 ($M + H$)⁺

7-([5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)]metlioxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.54 (s, 1H), 8.55-8.48 (m, 1H), 8.44-8.40 (m, 2H), 8.07 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 7.83 (dd, 1H, $J = 9.8$ Hz, $J = 9.5$ Hz), 7.41 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.38 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 7.21 (dd, 1H, $J = 2.4$ Hz, $J = 8.9$ Hz), 6.82 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 5.59 (s, 2H), (ESI) m/z 499 ($M + H$)⁺

7-([5-[2,5-bis(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)]metoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.57 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.38-8.31 (m, 2H), 8.08 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.41 (d, 2H, 8.7 Hz), 7.40 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H, $J = 1.9$ Hz, $J = 9.0$ Hz), 6.82 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.66 (s, 2H), (ESI) m/z 549 ($M + H$)⁺.

3-(3-([3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoato de prop-2-enilo; (ESI) m/z 497 ($M + H$)⁺.

3-[[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]benzoato de prop-2-enilo; Análisis LC/MS: t_R = 23.62 min (isocrático, 65%B), (ESI) m/z 429 ($M + H$)⁺.

3-[[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]benzoato de metilo; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.54 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.96 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.79 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.60 (dd, 1H, J = 7.5 Hz, J = 7.7 Hz), 7.41 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.27 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H, J = 1.5 Hz, J = 9.0 Hz), 6.82 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 5.38 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), (ESI) m/z 403 ($M + H$)⁺.

4-[[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]benzoato de etilo; (ESI) m/z 417 ($M + H$)⁺.

3-[[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]benzoato de metiletilo; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.56 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.95 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.78 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.58 (dd, 1H, J = 7.6 Hz, J = 7.9 Hz), 7.41 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.28 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 7.18 (dd, 1H, J = 1.9 Hz, J = 9.0 Hz), 6.82 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 5.37 (s, 2H), 5.18-5.14 (m, 1H), 1.33 (d, 6H, J = 6.3 Hz), (ESI) m/z 431 ($M + H$)⁺.

4-[[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]benzoato de metilo.

ácido 4-[[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]benzoico; (ESI) m/z 389 ($M + H$)⁺.

4-[[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]benzamida; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.54 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.07-8.04 (m, 3H), 7.87 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.66 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.51 (m, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.28

(d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.18 (dd, 1H, $J = 9.2, 2.0$ Hz), 6.82 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 5.33 (s, 2H), (ESI) m/z 388/389.

3-(4-hidroxifenil)-7-({5-[4-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi)cromen-4-ona; RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.56 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 8.09-8.01 (m, 3H), 7.40 (m, 3H), 7.22 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.1$ Hz), 6.82 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.61 (s, 2H), (ESI) m/z 481.6 ($M + H$) $^+$.

3-(4-hidroxifenil)-7-([5-(3-metoxifenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metoxi)cromen-4-ona;

7-({5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.57 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 8.69 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.41 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 8.07 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.40 (m, 3H), 7.22 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.82 (d, 2H, $J = 6.4$ Hz), 5.63 (s, 2H), (ESI) m/z 549.1 ($M + H$) $^+$

3-(3-([3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencarbonitrilo;, (ESI) m/z 438 ($M + H$) $^+$

ácido 3-(3-([3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico;

7-([5-(3-fluorofenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.55 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 8.00 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.94 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.73-7.60 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 3H), 7.21 (dd, 1H, $J = 9.0, 2.4$ Hz), 6.82 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.59 (s, 2H), (ESI) m/z 431 ($M + H$) $^+$.

3-(4-hidroxifenil)-7-[(3-fenil(1,2,4-oxadiazol-5-il))metoxi]cromen-4-ona;
(ESI) m/z 413.4 (M + H)⁺.

3-(4-hidroxifenil)-7-({3-[3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-5-il)}metoxi)cromen-4-ona; (ESI) m/z 481.6 (M + H)⁺.

3-(4-hidroxifenil)-7-({3-[4-clorofenil](1,2,4-oxadiazol-5-il)}metoxi)cromen-4-ona; (ESI) m/z 447.2 (M + H)⁺.

3-(4-hidroxifenil)-2-(trifluorometil)-7-({5-[3-(trifluorometil)fenil]-(1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi)cromen-4-ona; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.64 (s, 1H), 8.45 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.39 (s, 1H), 8.17- 7.83 (m, 3H), 7.53 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.27 (dd, 1H, J = 8.7, 2.1 Hz), 7.08 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.82 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 5.65 (s, 2H), (ESI) m/z 549 (M + H)⁺.

7-({5-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi)-3-(4-hidroxifenil)-2-(trifluorometil)cromen-4-ona; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.67 (s, 1H), 8.32 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.25 (s, 1H), 8.17 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.02 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.54 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.27 (dd, 1H, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.08 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 6.82 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 5.66 (s, 2H). (ESI) m/z 567 (M + H)⁺

3-(4-hidroxifenil)-7-({5-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi)-2-(trifluorometil)cromen-4-ona; (ESI) m/z 579 (M + H)⁺.

3-[[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]bencencarbonitrilo;

ácido 3-(3-[[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico.

3-(4-hidroxifenil)-7-({5-[3-(trifluorometil)fenil]isoxazol-3-il} metoxi)cromen-4-ona;

7-{{5-(trifluorometil)(3-piridil)}metoxi}-3-(4-{{6-(trifluorometil)(3-piridil)}metoxi}fenil)cromen-4-ona;

3-(4-hidroxifenil)-7-{{5-(3-piridil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi}cromen-4-ona;

3-(4-hidroxifenil)-7-{{5-(2-piridil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi}cromen-4-ona;

2-{{3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi}metil}-1,3-oxazol-5-carboxilato de metilo;

7-{{5-(4-fluorofenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi}-3-{4-[(metilsulfonil)amino]-fenil}cromen-4-ona;

ácido 2-{{3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi}metil}-1,3-oxazol-5-carboxílico;

3-({3-[4-((1Z)-1-amino-2-metoxi-2-azavinil)fenil]-4-oxocromen-7-iloxi}metil)benzoato de metilo;

7-{2-[4-(4-clorofenil)pirazolil]etoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

3-(4-hidroxifenil)-7-{{6-pirazolil(3-piridil)}metoxi}cromen-4-ona;

7-[(2R)-2-hidroxi-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propoxi]-3-(4-hidroksifenil)cromen-4-ona;

3-(4-hidroksifenil)-7-([3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)metoksi]cromen-4-ona;

7-((2R)-3-({[3,5-difluorofenil]metil}amino)-2-hidroksi)propoxi)-3-(4-hidroksifenil)cromen-4-ona;

7-(3-({[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]amino}-2-oksopropoxi)-3-(4-hidroksifenil)cromen-4-ona;

3-(4-hidroksifenil)-7-(3-fenilpropoxi)cromen-4-ona;

7-([5-(3-fluorofenil)(1,3,4-oksadiazol-2-il)]metoksi)-3-(4-hidroksifenil)cromen-4-ona;

3-(4-hidroksifenil)-7-([3-(trifluorometil)fenil]etoksi)cromen-4-ona;

3-(4-hidroksifenil)-7-([5-[3-(trifluorometil)fenil](1,3,4-oksadiazol-2-il)]metoksi)cromen-4-ona;

3-(4-hidroksifenil)-7-[(2-fenil(1,3-oksazol-5-il))metoksi]cromen-4-ona;

7-([5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]isoxazol-3-il]metoksi)-3-(4-hidroksifenil)cromen-4-ona;

3-(4-hidroksifenil)-7-([5-[3-(trifluorometil)fenil]isoxazol-3-il]metoksi)cromen-4-ona;

3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-7-[(2-fenil(1,3-oxazol-4-il))metoxi]cromen-4-ona;

2-[3-(4-idroksifenil)-4-oksokromen-7-iloksi]-N-[3-(trifluorometil)fenil]-acetamida;

7-[[5-(2-klorofenil)(1,3,4-tiadiazol-2-il)]metoksi]-3-(4-idroksifenil)cromen-4-ona;

4-[7-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil](1,3-tiazol-5-il)}metoksi)-4-oksokromen-3-il]bencencarbonitrilo;

3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-7-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil](1,3-tiazol-5-il)}metoksi)cromen-4-ona;

3-(6-metoksi(3-piridil))-7-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil](1,3-tiazol-5-il)}metoksi)cromen-4-ona;

4-[7-({5-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,3,4-oksadiazol-2-il)}metoksi)-4-oksokromen-3-il]bencencarbonitrilo;

4-[4-oksokromen-7-({3-[3-(trifluorometil)fenil]isoxazol-5-il}metoksi)cromen-3-il]bencencarbonitrilo;

7-({5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oksadiazol-3-il)}metoksi)-3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}cromen-4-ona;

7-({5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oksadiazol-3-il)}metoksi)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]cromen-4-ona;

4-[7-({5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)})metoxi]-4-oxocromen-3-il]benzamida;

3-(3-acetilfenil)-7-({5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)})metoxi)cromen-4-ona;

7-({5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,3,4-oxadiazol-2-il)})metoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

7-({5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)})metoxi)-3-(5-hidropirazol-4-il)cromen-4-ona;

3-[7-({3-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-5-il)})etoxi]-4-oxocromen-3-il]benzoato de etilo;

3-(4-hidroxifenil)-7-({2-[4-(trifluorometil)fenil](1,3-tiazol-5-il)})metoxi)cromen-4-ona;

7-[2-(3-fluorofenil)-2-oxoetoxi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

7-({5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)})etlioxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

7-({5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)})metoxi)-3-(4-[[4-(metilfenil)sulfonil]amino}fenil)cromen-4-ona;

7-[[5-(2-clorofenil)(1,3,4-oxadiazol-2-il)]metoxi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

7-[[5-(4-fluorofenil)(1,3,4-oxadiazol-2-il)]metoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

3-(4-hidroxifenil)-7-(4-piridilmetoxi)cromen-4-ona;

3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-7-({2-[4-(trifluorometil)fenil](1,3-tiazol-5-il)}metoxi)cromen-4-ona;

2-[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]-N-[2-(trifluorometil)fenil]-acetamida;

3-(4-hidroxifenil)-7-{2-oxo-2-[2-(trifluorometil)fenil]etoxi}cromen-4-ona;

3-(1H-indazol-5-il)-7-({5-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi)cromen-4-ona;

3-(4-hidroxifenil)-7-(2-feniletoxi)cromen-4-ona;

2-[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]etanonitrilo;

7-[2-(4-clorofenoxi)etoxi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

5-{4-[7-({5-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi)-4-oxocromen-3-il]fenil}-1,3,5,6-tetrahidropirimidin-2,4-diona;

N-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]acetamida;

3-(4-hidroxifenil)-7-(2-piridilmetoxi)cromen-4-ona;

2-fluoro-5-[7-({5-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoksi)-4-oxocromen-3-il]bencencarbonitrilo;

7-(2-piridilmetoksi)-3-[4-(2-piridilmetoksi)fenil]cromen-4-ona;

3-(4-hidroxifenil)-7-[(5-(4-piridil)(1,2,4-oxadiazol-3-il))etoksi]cromen-4-ona;

3-(4-hidroxifenil)-7-[(5-(3-piridil)(1,2,4-oxadiazol-3-il))etoksi]cromen-4-ona;

3-(4-hidroxifenil)-7-[(5-(2-piridil)(1,2,4-oxadiazol-3-il))etoksi]cromen-4-ona;

3-(4-hidroxifenil)-7-[[5-(trifluorometil)(3-piridil)]metoksi]cromen-4-ona;

7-[[5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il]metoksi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

7-[[5-(3,4-diclorofenil)isoxazol-3-il]metoksi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

7-[[5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il]metoksi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

7-[(2R)-2-hidroxi-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propoksi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

3-(4-hidroxifenil)-7-[2-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)etoksi]cromen-4-ona;

7-((2R)-3-[[3,5-difluorofenil]metil]amino)-2-hidroxipropoksi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

2-[[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo;

el cual se hidrolizó bajo condiciones estándar de hidrólisis para producir:

ácido 2-[[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]-1,3-oxazol-4-carboxílico;

N-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]acetamida;

7-[[5-(4-fluorofenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metoxi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

7-[[5-(4-fluorofenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metoxi]-3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}cromen-4-ona;

7-{3-[4-(4-clorofenil)pirazolil]propoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

3-(4-hidroxifenil)-7-(3-fenilpropoxi)cromen-4-ona;

3-(4-hidroxifenil)-7-[(6-pirazolil(3-piridil))metoxi]cromen-4-ona;

7-((2R)-2-hidroxi-3-fenilpropoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

3-(4-hidroxifenil)-7-[(5-(3-piridil)(1,3,4-oxadiazol-2-il))metoxi]cromen-4-ona;

ácido 3-[(2-hidroxi-3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-4-oxocromen-7-iloxi)metil]-benzoico;

7-[[5-(4-fluorofenil)(1,3,4-oxadiazol-2-il)]etoxi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

3-(4-hidroxifenil)-7-[(5-(3-piridil)(1,3,4-oxadiazol-2-il))etoxi]cromen-4-ona;

3-(4-hidroxifenil)-7-[(3-(3-piridil)(1,2,4-oxadiazol-5-il))metoxi]cromen-4-ona;

3-(4-hidroxifenil)-7-({3-[3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-5-il)}metoxi)cromen-4-ona;

3-(4-hidroxifenil)-7-[(5-(3-piridil)(1,3,4-oxadiazol-2-il))etoxi]cromen-4-ona;

3-(4-hidroxifenil)-7-[(5-(4-piridil)(1,2,4-oxadiazol-3-il))etoxi]cromen-4-ona;

(2-[[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil](1,3-oxazol-4-il))-N-metilcarboxamida;

4-[[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]-7-metoxicromen-2-ona;

7-[[5-(4-fluorofenil)(1,3,4-oxadiazol-2-il)]metoxi]-3-{4-[(metilsulfonil)amino]-fenil}cromen-4-ona;

7-[[5-(3-aminofenil)(1,3,4-oxadiazol-2-il)]metoxi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

1-{2-[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]etil}pirazol-4-carboxilato de etilo;

7-{2-[4-(3-clorofenil)piperazinil]etoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

3-(4-hidroxifenil)-7-(2-{4-[3-(trifluorometil)fenil]piperazinil}etoxi)cromen-4-ona;

3-(4-hidroxifenil)-7-[(5-(2-piridil)isoxazol-3-il)metoxi]cromen-4-ona;

7-({3-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-5-il)}etoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

7-[2-(4-fluorofenil)etoxi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

7-((1R)-1-{3-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-5-il)}etoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

7-((1S)-1-{3-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-5-il)}etoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

3-(4-hidroxifenil)-7-{2-[3-(trifluorometil)pirazolil]etoxi}cromen-4-ona; y

7-(1-{3-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-5-il)}-isopropoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona.

D. Preparación de un Compuesto de la Fórmula (3)

[0174] Similarmente, siguiendo los procedimientos del Ejemplo 5A o 5B anterior, reemplazando la 3-hidroxi isoflavona por isoflavonas comercialmente disponibles en las cuales el grupo 3-fenilo está sustituido con un grupo nitro y/o reemplazando el 3-clorometil-5-(3-trifluorometilfenil)-[1,2,4]oxadiazol por

otros compuestos de la fórmula R^1CH_2X , donde R^1 y X son como se definieron anteriormente, se prepararon los siguientes compuestos de la fórmula (3).

3-[[3-(4-nitrofenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]benzoato de metilo; (ESI) m/z 432 ($M + H$)⁺.

3-(4-nitrofenil)-7-({5-[3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi)cromen-4-ona; (ESI) m/z 510.5 ($M + H$)⁺.

7-({5-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi)-3-(4-nitrofenil)cromen-4-ona; (ESI) m/z 528.1 ($M + H$)⁺.

3-(3-[[3-(4-nitrofenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoato de prop-2-enilo; (ESI) m/z 458 ($M + H$)⁺.

3-[[3-(4-nitrofenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]bencencarbonitrilo; (ESI) m/z 399 ($M + H$)⁺.

3-[[3-(4-nitrofenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]benzoato de metilo; (ESI) m/z 432 ($M + H$)⁺.

7-(benzotiazol-2-ilmetoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona.

E. Preparación de Compuestos de la Fórmula I en los cuales R^2 es 4-Hidroxi, R^3 es Hidrógeno, X , Y y Z son $-CH-$, V es Oxígeno, y W es metileno, variando R^1

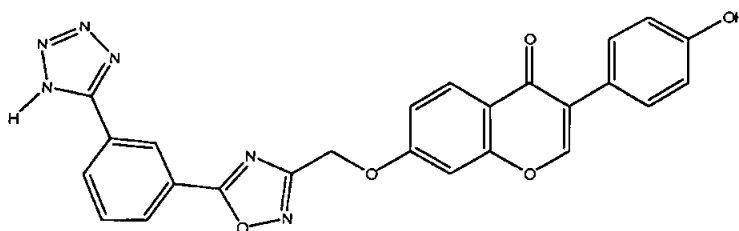
[0175] Similarmente, siguiendo los procedimientos del Ejemplo 5A o 5B anterior, reemplazando la 3-hidroxi isoflavona por isoflavonas comercialmente disponibles en las cuales el grupo 3-fenilo está sustituido con un grupo nitro y/o

reemplazando 3-clorometil-5-(3-trifluorometilfenil)-[1,2,4]oxadiazol por otros compuestos de la fórmula R^1CH^2X , donde R^1 y X son como se definieron anteriormente, se prepararon otros compuestos de la Fórmula I.

EJEMPLO 6

Preparación de un Compuesto de la Fórmula I

A. Preparación de un Compuesto de la Fórmula I en el cual R^1 es (3-(1H-1,2,3,4-Tetrazol-5-fenil)1,2,4-oxadiazol-5-il), R^2 es 4-Hidroxi, R^3 es Hidrógeno, X , Y y Z son $-CH-$, V es Oxígeno, y W es Metileno



[0176] Se sometió a microondas una mezcla de 3-(3-[[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencencarbonitrilo (51 mg, 0.117 mmol), óxido de dibutilestaño(IV) (15 mg, 0.059 mmol, 0.5 equiv), y azidotrimetilsilano (81 mg, 0.702 mmol, 6 equiv) a 150°C durante 20 minutos en 1,2-dimetoxietano (0.6 ml). La mezcla de reacción seca se cargó posteriormente dentro de una columna preempacada utilizando gel de sílice y se purificó (gel de sílice, gradiente, 100% CH_2Cl_2 a $CH_2Cl_2/MeOH$, 3:1) mediante cromatografía flash para obtener el producto deseado protegido por trimetilsililo. Este intermediario se suspendió en acetonitrilo (2 ml) y agua (1 ml) y se adicionó una gota de ácido trifluoroacético. Los solventes volátiles se removieron bajo vacío para producir 3-(4-hidroxifenil)-7-[[5-(3-(1,2,3,4-tetraazol-5-il)fenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metoxi]cromen-4-ona (4 mg).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.57 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.42-8.33 (m, 3H), 8.09 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.92 (m, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.24 (dd, 1H, $J = 8.8, 1.6$ Hz), 6.82 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 5.62 (s, 2H). (ES-) m/z 479.2 ($M - 1$)

B. Preparación de un Compuesto de la Fórmula I en el cual R^1 es (3-(1H-1,2,3,4-Tetraazol-5-fenil), R^2 es 4-Hidroxi, R^3 es Hidrógeno, X, Y y X son -CH-, V es Oxígeno, y W es metileno

[0177] Similarmente, partiendo de 3-[[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]bencencarbonitrilo y siguiendo el procedimiento de 6A anterior, se preparó 3-(4-hidroxifenil)-7-[(3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)fenil)metoxi]cromen-4-ona.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.56 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.73-7.67 (m, 2H), 7.40 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.31-6.81 (m, 5H), 5.42 (s, 2H). (ESI) m/z 435 ($M + \text{Na}$) $^+$, (ES-) m/z 411.1 ($M - 1$)

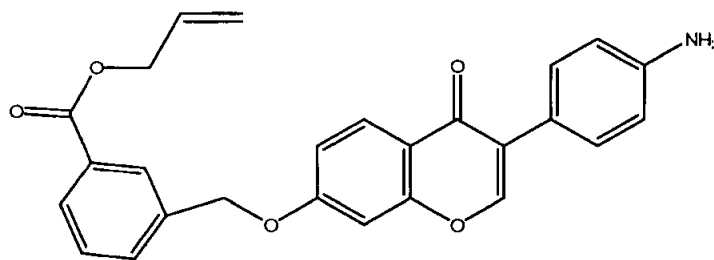
C. Preparación de un Compuesto de la Fórmula I en el cual R^1 es (3-(1H-1,2,3,4-Tetrazol-5-il)fenil)

[0178] Similarmente, partiendo de otros compuestos de la Fórmula I en los cuales R^1 es fenilo sustituido por ciano, y siguiendo el procedimiento de 6A anterior, se prepararon otros compuestos de la Fórmula I en los cuales R^1 es 3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)fenilo.

EJEMPLO 7

Preparación de un Compuesto de la Fórmula I

A. Preparación de un Compuesto de la Fórmula I en el cual R¹ es Prop-2-enilo 3-benzoato y R² es Amino



[0179] Se calentó una suspensión del alil éster del ácido 3-[3-(4-nitrofenil)-4-oxo-4H-cromen-7-iloximetil]benzoico (164.6 mg, 0.36 mmol) y ditionita de sodio (188 mg, 1.08mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) y agua (4 ml) a 60-65°C durante 1 hora. Se añadió ditionita de sodio adicional (1.13 g, 6.48 mmol) en 5 porciones durante 2 horas. La mezcla de reacción se agitó a 60-65°C durante la noche. La RMN ¹H de la mezcla de reacción mostró que se obtuvo el producto sin material de partida. La mezcla de reacción se mezcló con gel de sílice (2 g), se removió el solvente bajo presión reducida, y se aplicó la mezcla a una columna. La mezcla de gel de sílice se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con cloruro de metileno/metanol (98/2) para producir 3-[[3-(4-aminofenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]benzoato de prop-2-enilo como un sólido amarillo (99.6 mg, 65%);. (ESI) *m/z* 428 (M + H)⁺.

B. Preparación de un Compuesto de la Fórmula I, variando R¹

[0180] Similarmente, reemplazando el alil éster del ácido 3-[3-(4-nitrofenil)-4-oxo-4H-cromen-7-iloximetil]benzoico con otros compuestos de la fórmula (3), y siguiendo el procedimiento de 7A anterior, se prepararon los siguientes compuestos de la fórmula (4):

[0181] 3-(4-aminofenil)-7-({5-[3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi)cromen-4-ona; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.46 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz) 8.39 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 8.07 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 7.92 (dd, 1H, $J = 7.9$ Hz, $J = 7.9$ Hz), 7.37 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 7.27 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.21 (dd, 1H, $J = 1.8$ Hz, $J = 8.9$ Hz), 6.61 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 5.60 (s, 2H), 5.23 (s, 2H); (ESI) m/z 480 ($M + H$) $^+$.

[0182] 3-{{3-(4-aminofenil)-4-oxocromen-7-iloxi}metil}benzoato de metilo; (ESI) m/z 402 ($M + H$) $^+$

[0183] 7-({5-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi)-3-(4-aminofenil)cromen-4-ona; (ESI) m/z 498.2 ($M + H$) $^+$.

[0184] 3-{{3-(4-aminofenil)-4-oxocromen-7-iloxi}metil}bencencarbonitrilo; (ESI) m/z 369 ($M + H$) $^+$.

[0185] 3-{{3-(4-aminofenil)-4-oxocromen-7-iloxi}metil}benzamida; (ESI) m/z 387 ($M + H$) $^+$.

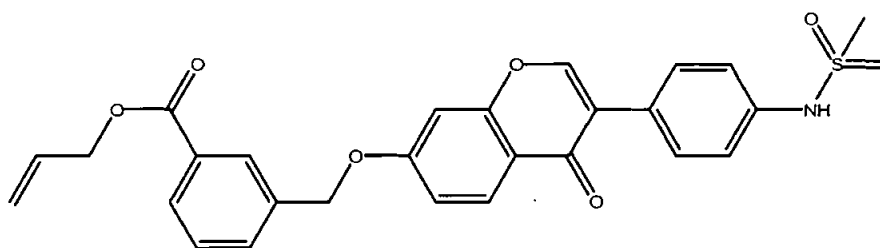
C. Preparación de un Compuesto de la Fórmula I, variando R^1

[0186] Similarmente, reemplazando el alil éster del ácido 3-[3-(4-nitrofenil)-4-oxo-4H-cromen-7-iloximetil]benzoico con otros compuestos de la fórmula (3), y siguiendo el procedimiento de 3A anterior, se prepararon otros compuestos de la Fórmula I.

EJEMPLO 8

Preparación de un Compuesto de la Fórmula I

A. Preparación de un Compuesto de la Fórmula I en el cual R¹ es 3-(Prop-2-enil)benzoato, R² es 4[(metilsulfonil)amino, R³ es Hidrógeno, X, Y y Z son -CH-, V es Oxígeno, y W es metileno



[0187] A una mezcla de 3-[[3-(4-aminofenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]benzoato de prop-2-enilo (169.5 mg, 0.397 mmol) y piridina anhidra (34.5 mg, 0.44 mmol) en cloruro de metileno seco (3 ml) a 0°C se adicionó cloruro de metansulfonilo (68.1 mg, 0.60 mmol). La mezcla se agitó posteriormente a temperatura ambiente durante 21 horas, luego se mezcló con gel de sílice y se removió el solvente bajo presión reducida. La cromatografía flash de la mezcla de gel de sílice, eluyendo con cloruro de metileno/metanol (99.5/0.5) produjo 3-[(3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-4-oxocromen-7-iloxi)metil]benzoato de prop-2-enilo como un sólido blanco (160.9 mg). (ESI) m/z 506 (M + H)⁺.

B. Preparación de los Compuestos de la Fórmula I en los cuales R² es 4-[(Metilsulfonil)amino, R³ es Hidrógeno, X, Y y Z son -CH-, V es Oxígeno, y W es metileno, variando R¹

[0188] Similarmente, reemplazando el 3-[[3-(4-aminofenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]benzoato de prop-2-enilo con otros compuestos de la fórmula (4), y siguiendo el procedimiento de 8A anterior, se prepararon los siguientes compuestos de la Fórmula I en la cual R² es 4-[(metilsulfonil)amino:

[0189] 3-[(3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-4-oxocromen-7-iloxi)metil]benzoato de metilo; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.84 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 7.96 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.80 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.62-7.56 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.27 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.20 (dd, 1H, $J = 1.5$ Hz, $J = 9.0$ Hz), 5.39 (s, 2H), 3.03 (s, 3H). (ESI) m/z 480 ($M + H$) $^+$.

[0190] 3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-7-({5-[3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi)cromen-4-ona; RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.86 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.45 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.38 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.08 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.91 (dd, 1H, $J = 7.9$ Hz, $J = 7.9$ Hz), 7.57 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.41 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 7.28-7.21 (m, 3H), 5.61 (s, 2H), 3.03 (s, 3H). (ESI) m/z 558 ($M + H$) $^+$.

[0191] 7-({5-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi)-3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}cromen-4-ona; RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.85 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.33-8.08 (m, 4H), 7.56 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.42-7.22 (m, 4H), 5.62 (s, 2H), 3.02 (s, 3H). (ESI) m/z 576.1 ($M + H$) $^+$.

[0192] 3-[(3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-4-oxocromen-7-iloxi)metil]-bencencarbonitrilo; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.84 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 8.00 (s, 1H), 7.86 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.66 (dd, 1H, $J = 7.6$, 7.6 Hz), 7.57 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.31-7.20 (m, 4H), 5.36 (s, 2H), 3.03 (s, 3H). (ESI) m/z 447 ($M + H$) $^+$.

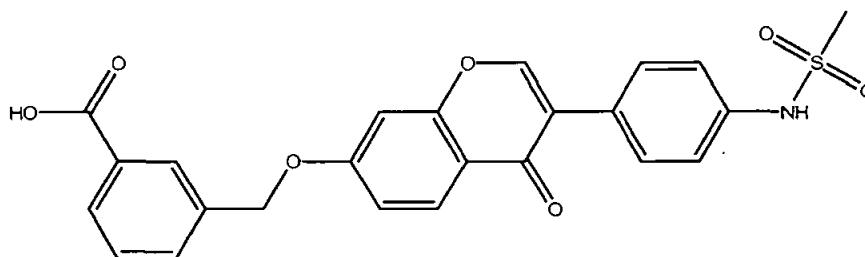
[0193] 3-{[3-(4-metilsulfonilaminofenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil}benzamida; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.83 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.06 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 8.01 (s, 2H), 7.87 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.65 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.57 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.50 (dd, 1H, $J = 7.7$, 7.7 Hz), 7.40 (br s,

1H), 7.30 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.26 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.19 (dd, 1H, J = 2.2, 8.9 Hz), 5.33 (s, 2H), 3.02 (s, 3H). (ESI) m/z 465 (M + H)⁺.

EJEMPLO 9

Preparación de un Compuesto de la Fórmula I

A. Preparación de un Compuesto de la Fórmula I en el cual R¹ es ácido 3-Benzoico, R² es 4-[(Metilsulfonyl)amino, R³ es Hidrógeno, X, Y y Z son -CH-, V es Oxígeno, y W es metileno



[0194] A una solución de 3-[(3-{4-[(metilsulfonyl)amino]fenil}-4-oxocromen-7-iloxi)metil]benzoato de prop-2-enilo (88.8 mg, 0.176 mmol), tetrakis(trifenil-fosfina)paladio(0) (10 mg, 0.009 mmol) en tetrahidrofurano seco (2 ml) se adicionó morfolina (77 mg, 0.88 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 2 horas. Posteriormente se removió el solvente a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetona, se mezcló con gel de sílice, se removió el solvente bajo presión reducida, y se eluyó el gel de sílice con cloruro de metileno/metanol (95/5) que contiene ácido acético 1%, para proporcionar el ácido 3-[(3-{4-[(metilsulfonyl)amino]fenil}-4-oxocromen-7-iloxi)metil]benzoico ((67.8 mg); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13.1 (br s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.08-8.06 (m, 2H), 7.94 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.76 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.58-7.45 (m, 3H), 7.30 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.27 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.20 (dd, 1H, J = 1.8 Hz, J = 8.9 Hz), 5.38 (s, 2H), 3.03 (s, 3H). (ESI) m/z 466 (M + H)⁺.

B. Preparación de un Compuesto de la Fórmula I en el cual R¹ es ácido 3-Benzoico, R³ es Hidrógeno. X, Y y Z son -CH-, V es Oxígeno, y W es metileno variando R²

[0195] Similarmente, reemplazando el 3-[(3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-4-oxocromen-7-iloxi)metil]benzoato de prop-2-enilo con otros compuestos de la Fórmula I en la cual R¹ es benzoato de prop-2-enilo, y siguiendo el procedimiento de 9A anterior, se prepararon los siguientes compuestos de la Fórmula I en la cual R¹ es ácido benzoico:

[0196] ácido 3-[(3-{4-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi}metil]benzoico; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13.1 (br s, 1H), 9.59 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.94 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.75 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.56 (dd, 1H, J = 7.5 Hz, J = 7.8 Hz), 7.40 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.29 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 7.18 (dd, 1H, J = 1.9 Hz, J = 9.0 Hz), 6.82 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 5.37 (s, 2H). (ESI) *m/z* 389 (M + H)⁺.

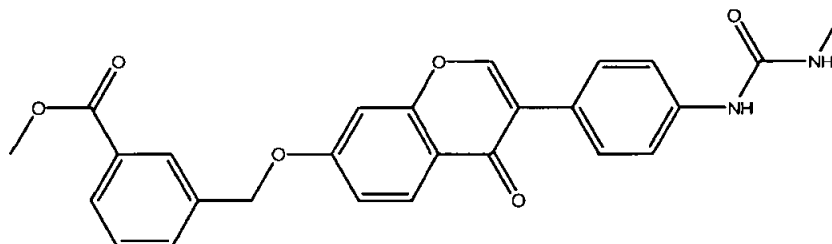
[0197] ácido 3-(3-[(3-{4-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi}metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzoico; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13.5 (s, 1H), 9.54 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.36 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 8.25 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.08 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 7.79 (dd, 1H, J = 7.8 Hz, J = 7.8 Hz), 7.42-7.40 (m, 3H), 7.23 (dd, 1H, J = 1.6 Hz, J = 9.0 Hz), 6.82 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 5.59 (s, 2H). (ESI) *m/z* 457 (M + H)⁺.

[0198] ácido 3-[(3-{4-(4-aminofenil)-4-oxocromen-7-iloxi}metil]benzoico; (ESI) *m/z* 388 (M + H)⁺.

EJEMPLO 10

Preparación de un Compuesto de la Fórmula I

A. Preparación de un Compuesto de la Fórmula I en el cual R¹ es 3-Metilbenzoato, R² es 4-[(Metilamino)carbonilamino], R³ es Hidrógeno, X, Y y Z son -CH-, V es Oxígeno, y W es metileno



[0199] Se colocó una suspensión de 3-[[3-(4-aminofenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]benzoato de metilo (100 mg, 0.25 mmol) e isocianato de metilo (57 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) en un tubo sellado, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se suspendió con cloruro de metileno, y se removió el solvente bajo presión reducida, para proporcionar el 3-[(3-{4-[(metilamino)carbonilamino]fenil}-4-oxocromen-7-iloxi)metil]benzoato de metilo crudo. El sólido se disolvió en una mezcla de metanol/cloruro de metileno, se mezcló con gel de sílice, se removió el solvente, y se eluyó el gel de sílice con metanol/cloruro de metileno (3/97) para proporcionar 90 mg de producto puro. (ESI) m/z 459 ($M + H$)⁺.

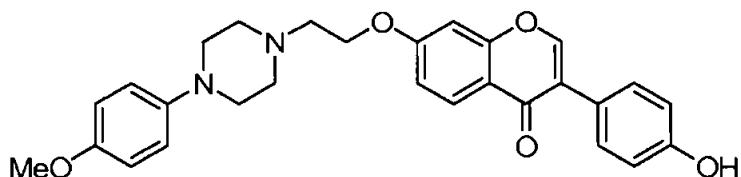
B. Preparación de un Compuesto de la Fórmula I en el cual R¹ es 3-Metilbenzoato, R² es 4-acetilamino, R³ es Hidrógeno, X, Y y Z son -CH-, V es Oxígeno, y W es metileno

[0200] Similarmente, reemplazando isocianato de metilo por cloruro de acetilo, y siguiendo el procedimiento de 10A anterior, se preparó 3-[(3-{4-(acetilamino)fenil}-4-oxocromen-7-iloxi)metil]benzoato de metilo.

EJEMPLO 11

Preparación de un Compuesto de la Fórmula I

A. Preparación de un Compuesto de la Fórmula I en el cual R¹ es 2-[4-(4-metoxifenil)piperazinil], R² es 4-Hidroxi, R³ es Hidrógeno, X, Y y Z son -CH-, V es Oxígeno, y W es Etileno

Etapas 1

[0201] Se disolvió 1-(4-metoxifenil)piperazina en N,N-dimetilformamida, y se adicionaron carbonato de potasio y 1-bromo-2-cloroetano. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se filtró el material sólido, y se removió el solvente del filtrado bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía biotage eluyendo con acetato de etilo:hexanos 3:7, para proporcionar 1-[4-(2-cloroetil)piperazinil]-4-metoxibenceno.

Etapas 2

[0202] A una solución de 1-[4-(2-cloroetil)piperazinil]-4-metoxibenceno (0.929 mmol) y 4,7-dihidroxiisoflavona (0.929 mmol) en acetona (10 ml) se adicionó hidróxido de potasio 11% (0.5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 48 horas. Se adicionó metanol suficiente para precipitar el material de partida que no reaccionó, el cual se filtró aparte, y se removió el solvente del filtrado bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna biotage, eluyendo con metanol 5%/cloruro de

metileno, para proporcionar la 3-(4-hidroxifenil)-7-{2-[4-(4-metoxifenil)piperazinil]etoxi}cromen-4-ona pura.

B.

[0203] Similarmente, se prepararon los siguientes derivados de piperazinil:

7-{2-[4-(4-fluorofenil)piperazinil]etoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

3-(4-hidroxifenil)-7-(2-piperaziniletoxi)cromen-4-ona;

N-(3-fluorofenil)(4-{2-[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]etil}-piperazinil)carboxamida;

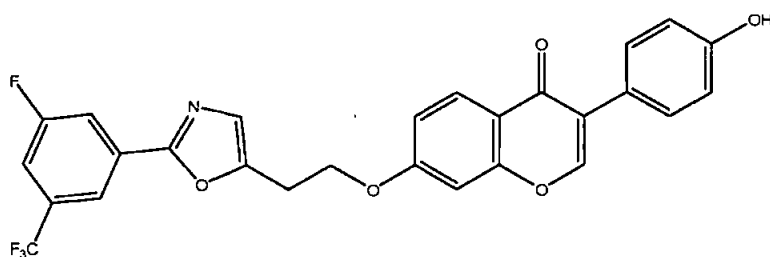
7-[2-(4-[[3-(3-fluorofenil)amino]tioxometil]piperazinil)etoxi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

N-(2,4-difluorofenil)(4-{2-[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]etil}piperazinil)carboxamida;

EJEMPLO 12

Preparación de un Compuesto de la Fórmula I

A. Preparación de un Compuesto de la Fórmula I en el cual R¹ es 2-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol, R² es 4-Hidroxi, R³ es Hidrógeno, X, Y y Z son -CH-, V es Oxígeno, y W es Etileno



Etapas 1

[0204] En un frasco de fondo redondo de 50 mL se colocó malonato de dietilo (3.72 g, 23.25 mmol, 5 equiv.) y N,N-dimetilformamida (10 mL). A la solución se adicionó hidruro de sodio (suspensión 60% en aceite mineral, 744.0 mg, 18.6 mmol, 4.0 equiv.) a temperatura ambiente en porciones durante 10 minutos. Después de agitar durante 30 minutos se adicionó una solución de 4-(clorometil)-2-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol (1.30 g, 4.65 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) a 0°C durante 15 minutos, y se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente. Se adicionó a la mezcla yoduro de sodio (697.0 mg, 4.65 mmol, 1 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Posteriormente se adicionó agua a la mezcla de reacción (30 mL) y el total se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (30 mL) y se secaron con sulfato de sodio. Después de la remoción del solvente bajo presión reducida se purificó la mezcla cruda mediante una cromatografía en columna con gel de sílice (SiO₂ = 80 g, hexana:EtOAc = 7:1) repetidamente. Se obtuvo el producto deseado, 2-((2-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-4-il)metil)propan-1,3-dioato de dietilo, como un polvo incoloro (1.75 g).

Etapas 2

[0205] Se utilizó el producto de la Etapa 1 sin purificación adicional. Se

colocó el producto (606.7 mg, 1.50 mmol) en un frasco de fondo redondo de 50 mL, y se adicionaron cloruro de litio (127.6 mmol, 3.01 mmol, 2 equiv.), dimetilsulfóxido (5 mL) y agua (0.5 mL), y se calentó la mezcla a 190-195°C durante 3 horas. Se adicionó agua a la mezcla de reacción (30 mL) y el total se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de la remoción del solvente bajo presión reducida la mezcla cruda se purificó mediante una cromatografía en columna con gel de sílice (SiO_2 = 80 g, hexano:EtOAc = 3:1). Se obtuvo el producto deseado, 3-{2-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-4-il}propanoato de etilo, como un aceite amarillo claro (345.5 mg).

Etapas 3

[0206] Se colocó el producto de la Etapa 2 (330.0 mg, 0.996 mmol) en un frasco de fondo redondo de 250 mL y se disolvió en tetrahidrofurano (3 mL). Se trató la solución con hidruro de litio y aluminio a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 30 minutos, se adicionó Celita (3 g) a la mezcla de reacción, seguido por metanol (5 mL) y agua (3 mL) sucesivamente. La suspensión resultante se filtró a través de un filtro de vidrio, y se lavó el residuo sobre el filtro con acetato de etilo (50 mL). El solvente se removió bajo presión reducida para producir un aceite incoloro (298.3 mg). La mezcla cruda se purificó mediante una cromatografía en columna con gel de sílice (SiO_2 = 80 g, hexano:EtOAc = 7:1) para proporcionar 3-{2-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-4-il}propan-1-ol como un aceite incoloro (255.3 mg, 0.883 mmol, 89%).

Etapas 4

[0207] Al 3-{2-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-4-il}propan-1-ol

(250.3 mg, 0.865 mmol) se adicionó una mezcla de trifenil fosfato (295.4 mg, 0.952 mmol, 1.1 equiv.) y yoduro de metilo (184.2 mg, 1.298 mmol, 1.5 equiv.). La mezcla se calentó a 130°C, mientras se adicionaba una cantidad adicional de yoduro de metilo (184.2 mg, 1.298 mmol, 1.5 equiv.). La mezcla de reacción se calentó durante un total de 2 horas, y se purificó posteriormente mediante cromatografía en columna (SiO_2 = 25 g, hexano/EtOAc = 7: 1) seguida por TLC preparativa (SiO_2 = 6 placas, hexano/EtOAc = 15:1) para proporcionar 2-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-4-(3-iodopropil)-1,3-oxazol (116.1 mg, 0.291 mmol, 34%) como un aceite incoloro.

Etapas 5

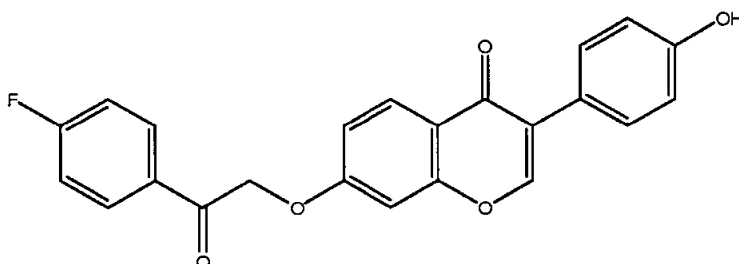
[0208] Se colocaron 4',7-dihidroxiisoflavona (31.3 mg, 0.123 mmol), 2-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-4-(3-yodopropil)-1,3-oxazol (48.9 mg, 0.123 mmol, 1.0 equiv.) y carbonato de cesio (40.0 mg, 0.123 mmol, 1.0 equiv) en un frasco de 25 mL. Al frasco se adicionó dimetilsulfóxido (3 mL) a temperatura ambiente para disolver los materiales de partida, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la mezcla se adicionó agua (30 mL) y el total se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL) y se secaron con sulfato de sodio para producir una mezcla cruda como un aceite incoloro (64.2 mg). La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 = 80 g, hexano/EtOAc = 2:1 a 1:1) para proporcionar 7-(2-{2-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,3-oxazol-5-il)}etoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona (49.1 mg, 0.0934 mmol, 76%) como cristales incoloros.

Se preparó similarmente 7-(3-{2-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,3-oxazol-4-il)}propoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona.

EJEMPLO 13

Preparación de un Compuesto de la Fórmula I

A. Preparación de un Compuesto de la Fórmula I en el cual R¹ es 4-Fluorofenil, R² es 4-Hidroxi, R³ es Hidrógeno, X, Y y Z son -CH-, V es Oxígeno, y W es -C(O)CH₂-



[0209] Se suspendió dihidroxiisoflavona (0.2 g, 0.78 mmol) en acetona (10 ml), y a esta suspensión se adicionó 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etan-1-ona (0.16 g, 0.75 mmol) e hidróxido de potasio al 11% (0.78 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 24 horas, y se removió el solvente bajo presión reducida. El residuo se trató con agua, se sometió a ultrasonido, se filtró, y se secó con aire. El sólido se trituró con metanol, se filtró, para producir 7-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetoxi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona. Si se desea, el producto puede purificarse adicionalmente mediante cromatografía de capa delgada preparativa, eluyendo con diclorometano/metanol 15/1.

B.

[0210] Similarmente, siguiendo los procedimientos del Ejemplo 13A anterior, reemplazando 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etan-1-ona con otros derivados de haloacetofona, se prepararon los siguientes compuestos:

7-[2-(3-fluorofenil)-2-oxoetoxi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

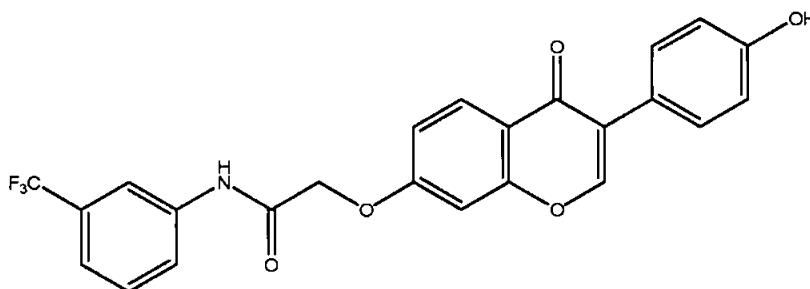
3-(4-hidroxifenil)-7-{2-oxo-2-[2-(trifluorometil)fenil]etoxi}cromen-4-ona;

3-(4-hidroxifenil)-7-{2-oxo-2-[2-(trifluorometil)fenil]etoxi}cromen-4-ona.

EJEMPLO 14

Preparación de un Compuesto de la Fórmula I

A. Preparación de un Compuesto de la Fórmula I en el cual R¹ es 3-Trifluorometilfenil, R² es 4-Hidroxi, R³ es Hidrógeno, X, Y y Z son -CH-, V es Oxígeno, y W is -NHC(O)CH₂-



[0211] Se suspendió dihidroxiisoflavona (0.2 g, 0.78 mmol) en acetona (10 ml), y a esta suspensión se adicionó 2-cloro-N-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida (0.18 g, 0.78 mmol) e hidróxido de potasio al 11% (0.78 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 24 horas, y se removió el solvente bajo presión reducida. El residuo se trató con agua, se sometió a ultrasonido, se filtró, y se secó con aire. El sólido se trituroó con metanol, se filtró, para producir 2-[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]-N-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida. Si se desea, el producto puede purificarse adicionalmente mediante cromatografía de capa delgada preparativa, eluyendo con diclorometano/metanol 15/1.

B.

[0212] Similarmente, siguiendo los procedimientos del Ejemplo 14A anterior, reemplazando 2-cloro-N-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida con otros derivados de haloacetamida, se prepararon los siguientes compuestos:

N-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]acetamida;

2-[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]-N-[2-(trifluorometil)-fenil]acetamida;

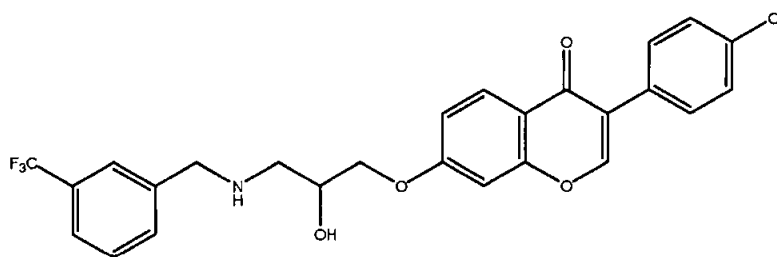
N-(3-fluorofenil)-2-[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]acetamida;

N-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]acetamida.

EJEMPLO 15

Preparación de un Compuesto de la Fórmula I

A. Preparación de un Compuesto de la Fórmula I en el cual R¹ es 3-Trifluorometilfenil, R² es 4-Hidroxi, R³ es Hidrógeno, X, Y y Z son -CH-, V es Oxígeno, y W es
-CH₂NHCH₂CH(OH)CH₂-



Etapas 1

[0213] Se agitó una mezcla de 7-hidroxi-3-(4-metoxifenil)cromen-4-ona (0.86 g, 3.21 mmol), epiclorohidrina (1.25 ml, 16 mmol) y carbonato de potasio (0.89 g, 6.42 mmol) en dimetilformamida (20 ml) a 80°C durante 3 horas. Después de la remoción del solvente bajo presión reducida, se adicionó agua al residuo, y se filtró el precipitado y se lavó con agua. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1:4 a 2:3), para producir 3-(4-metoxifenil)-7-(oxiran-2-ilmetoxi)cromen-4-ona.

Etapas 2

[0214] Se agitó 3-(4-metoxifenil)-7-(oxiran-2-ilmetoxi)cromen-4-ona (0.24 g, 0.74 mmol), 3-(trifluorometil)bencilamina (0.11 ml, 0.74 mmol) y diisopropiletilamina (0.26 g, 1.47 mmol) en etanol (15 ml) a 78°C durante la noche. El solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con metanol 5% /diclorometano, seguido por recristalización a partir de acetato de etilo/hexano para proporcionar 7-[2-hidroxi-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propoxi]-3-(4-metoxifenil)cromen-4-ona.

Etapas 3

[0215] A una suspensión agitada de 7-[2-hidroxi-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}-amino)propoxi]-3-(4-metoxifenil)cromen-4-ona (38 mg, 0.076mmol) en cloruro de metileno a °C se adicionó tribromuro de boro (1M, 0.38 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, posteriormente se removió el solvente bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de capa delgada preparativa, eluyendo con metanol 10% /diclorometano, para proporcionar 3-(4-hidroxifenil)-7-[2-hidroxi-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propoxi]cromen-4-ona.

B.

[0216] Similarmente, siguiendo los procedimientos del Ejemplo 15A anterior, pero sustituyendo la 3-(trifluorometil)bencilamina por 3,5-difluorobencilamina, se preparó el siguiente compuesto:

7-(3-({[3,5-difluorofenil]metil}amino)-2-hidroxi)propoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona; y

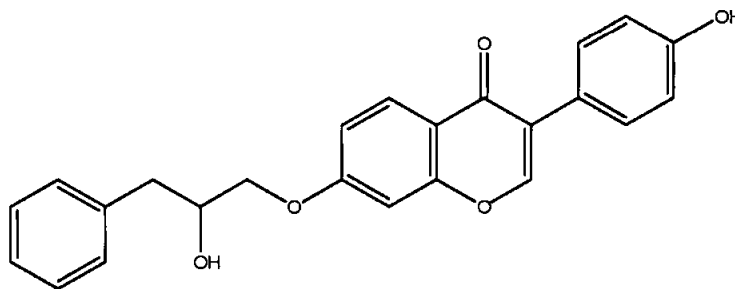
7-(2-({[4-fluorofenil]etil}amino)etoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona.

EJEMPLO 16

Preparación de un Compuesto de la Fórmula I

A. Preparación de un Compuesto de la Fórmula I en el cual R¹ es Fenilo, R² es 4-Hidroxi, R³ es Hidrógeno, X, Y y Z son -CH-, V es Oxígeno, y W es -

CH₂CH(OH)CH₂-



Etapas 1

[0217] A una solución de yoduro cuproso (0.14 g, 0.74 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se adicionó bromuro de fenilmagnesio en tetrahidrofurano (1M, 2.22 ml, 2.22 mmol) gota a gota a -40°C. Después de 5 minutos se adicionó 3-(4-metoxifenil)-7-(oxiran-2-ilmetoxi)cromen-4-ona (0.24 g, 0.74 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) lentamente, y se agitó at -40°C durante 1 hora. La mezcla se extinguió con cloruro de amonio saturado y agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se removió el solvente bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de capa delgada preparativa, eluyendo con metanol 10%/cloruro de metileno, seguido por acetato de etilo/hexano 2/3, para proporcionar 7-(2-hidroxi-3-fenilpropoxi)-3-(4-metoxifenil)cromen-4-ona.

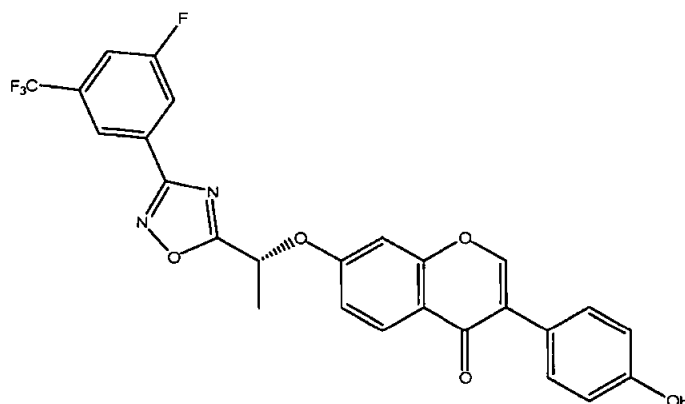
Etapas 2

[0218] Posteriormente, se hizo reaccionar el producto de la Etapa 1 con tribromuro de boro tal como se ilustró en el Ejemplo 15, etapa 3, para proporcionar 3-(4-hidroxifenil)-7-(2-hidroxi-3-fenilpropoxi)cromen-4-ona.

EJEMPLO 17

Preparación de un Compuesto de la Fórmula I

A. Preparación del Enantiómero R de un Compuesto de la Fórmula I en el cual R^1 es 3-[5-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-5-il), R^2 es 4-Hidroxi, R^3 es Hidrógeno, X, Y y Z son -CH-, V es Oxígeno, y W es -CH(CH₃)-



Etapas 1

[0219] Se preparó una solución de [5-fluoro-3-(trifluorometil)-fenil](hidroxiimino)metilamina (28.04g, 126.24 mmol), tal como se ilustró en el Ejemplo 1, se disolvió en tetrahidrofurano (40 ml) y se enfrió hasta -78°C. Se adicionó una solución de acetato de (1S)-1-(clorocarbonil)etilo (20 g, 128.82 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) gota a gota bajo una atmósfera de nitrógeno seco, y se agitó durante 10 minutos después de que la adición fue completa. Posteriormente se adicionó una solución de diisopropiletilamina (27.0 ml, 155 mmol) gota a gota, y se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante dos horas, posteriormente se removió el solvente bajo presión reducida. El residuo se vertió en acetato de etilo (150 ml), se lavó con agua (2 x 50 ml), salmuera (2 x 50 ml), y se secó sobre sulfato de sodio. Se removió el solvente bajo presión reducida, para proporcionar el (2S)-2-acetiloxipropanoato de 2-amino-2-[3-fluoro-5-

(trifluorometil)fenil]-1-azavinilo como un aceite amarillo pálido (39.04 g, MS mz 337.1 (M+H), el cual se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Etapas 2

[0220] A una solución de (2S)-2-acetiloxipropanoato de 2-amino-2-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1-azavinilo (5.19g, 15.43 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) a 0°C se adicionó una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1M en tetrahidrofurano (3 ml) gota a gota bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 0°C, posteriormente se vertió en acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (2 x 20 ml), salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se removió bajo presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía flash, eluyendo con cloruro de metileno, para proporcionar acetato de (1S)-1-{3-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-5-il)}etilo, LCMS 319.1.

Etapas 3

[0221] A una solución de acetato de (1S)-1-{3-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-5-il)} etilo (900 mg, 2.83 mmol) en metanol (4 ml) at -15°C se adicionó una solución acuosa de carbonato de potasio (10M, 10 ml). La mezcla se agitó durante 20 minutos, y se permitió que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente, agitando durante 1 hora. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml), y la fase orgánica combinada se lavó con agua (10 ml), salmuera (2 x 20 ml). La remoción del solvente bajo presión reducida proporcionó (1S)-1-{3-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-5-il)}etan-1-ol, el cual se cristalizó a partir de hexano para producir un sólido blanco, LCMS 277.2.

Etapas 4

[0222] A una solución de trifenilfosfina (262 mg, 1 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) a -78°C se adicionó gota a gota dietilazodicarboxilato 40% (0.45 ml, 1 mmol) en tolueno, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a -78°C . Se adicionó lentamente una solución de dihidroxiisoflavona (300 mg, 1.14 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (8 ml) y N,N-dimetilformamida (3 ml), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se adicionó una solución de (1S)-1-{3-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-5-il)}etan-1-ol (277 mg, 1 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) gota a gota, la mezcla se agitó a -78°C durante 3 horas, y posteriormente se permitió que se calentara hasta temperatura ambiente, agitando durante 36 horas.

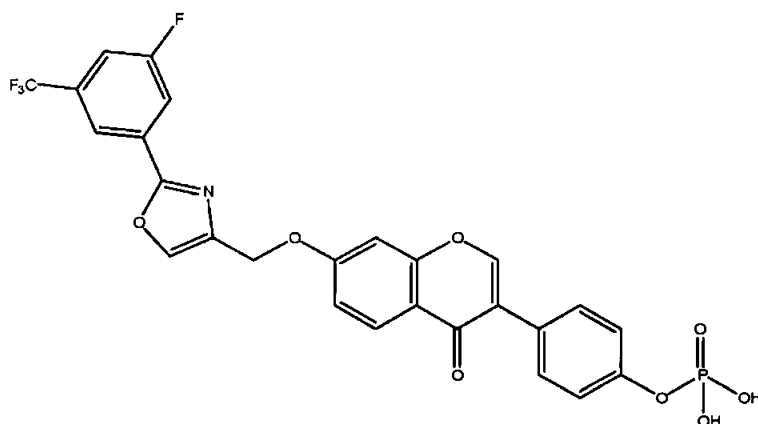
[0223] La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo (40 ml), se lavó con agua (10 ml), salmuera (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, y se removió el solvente bajo presión reducida. Se adicionó una mezcla de diclorometano/tetrahidrofurano (4 ml/1 ml) al residuo amarillo, y la porción soluble se sometió a cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo (0-30%)/hexano, para dar un sólido blanco, el cual se purificó adicionalmente mediante cromatografía de capa delgada preparativa, eluyendo con acetonitrilo (2.5 97.5%/agua, para proporcionar 7-((1R)-1-{3-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-5-il)}etoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona; 245 mg, 0.48 mmol, 48%). MS *m/z* 513.1 (M+H), HPLC anal > 99%, Chiralcel OJ-RH hplc e.e. 99.2% (detector de masa), y e.e. 99.0%. (detector UV) en acetonitrilo/agua.

RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ : 8.25 (d, 1 H, $J = 9.0$ Hz); 8.18 (s, 1H); 7.99 (m, 1 H); 7.91 (s, 1H); 7.49 (m, 1H); 7.42 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz); 7.09 (dd, 1H, $J = 9.0, 2.3$ Hz); 6.97 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz); 6.88 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz); 5.59 (t, 1 H, $J = 6.6$ Hz); 1.96 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz).

EJEMPLO 18

Preparación de un Profármaco de un Compuesto de la Fórmula I

A. Preparación del Fosfato de un Compuesto de la Fórmula I en el cual R¹ es 5-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil(1,2-oxazol-5-il), R² es 4-Hidroxi, R³ es Hidrógeno, X, Y y Z son -CH-, V es Oxígeno, y W es CH₂-

Etapas 1

[0224] A una solución de 7-({2-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,3-oxazol-4-il)}metoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona (1 g, 2.01 mmol) en tetrahidrofurano (50mL) se adicionó 1-H-tetrazol (3% en peso en acetonitrilo, 65 ml, 22.1 mmol), seguido por di-tert-butl N,N-dietilfosforamidita (2.57 ml, 4.6 mmol). Después de la agotación a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se separó, y se extrajo la capa acuosa dos veces más con cloruro de metileno. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, y se removió el solvente bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna biotage, eluyendo con mezcla de acetato de etilo/hexano (1:4) para producir 3-{4-[bis(tert-butoxi)fosfinooxi]fenil}-7-({2-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,3-oxazol-4-il)}metoxi)cromen-4-ona.

Etapas 2

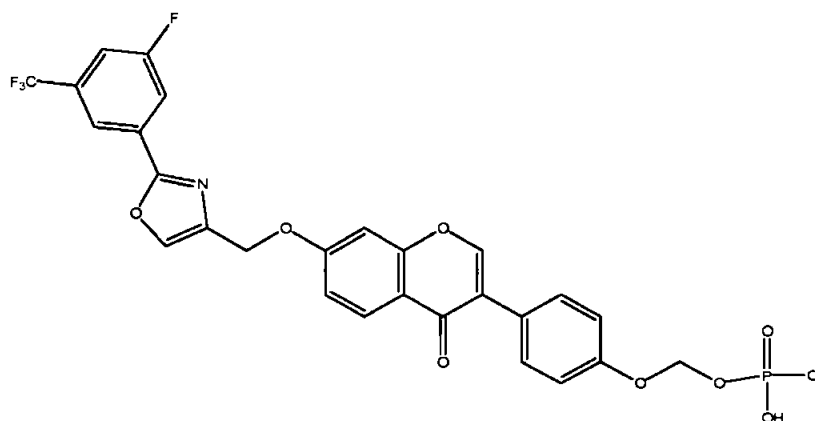
[0225] A una solución del producto de la etapa 1,3-{4-[bis(tert-butoxi)fosfinooxi]fenil}-7-({2-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,3-oxazol-4-il))metoxi)cromen-4-ona, en una mezcla de tetrahidrofurano (20 mL) y acetonitrilo (10 mL) se adicionaron 6 mL de hidroperóxido de tert-butilo en decano (5M-6M). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se enfrió en un baño de hielo, y se adicionaron 50mL de bisulfito de sodio 5%. La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos, después de los cuales se removió el baño de hielo. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno, el extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio, y se removió el solvente bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna biotage, eluyendo con una mezcla 1:1 acetato de etilo/hexanos, para producir 4-[7-({2-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,3-oxazol-4-il))metoxi)-4-oxocromen-3-il]fenil fosfato de ditert-butilo.

Etapas 3

[0226] A una solución de 3-{4-[bis(tert-butoxi)fosfinooxi]fenil}-7-({2-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,3-oxazol-4-il))metoxi)cromen-4-ona preparada en la Etapa 2 en cloruro de metileno (60ml) se adicionó acético trifluoroácido (0.15 ml, 1.99 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se filtró el sólido, y se lavó con cloruro de metileno, para producir 4-[7-({2-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,3-oxazol-4-il))metoxi)-4-oxocromen-3 -il]fenil dihidrógeno fosfato 100% puro (por HPLC).

EJEMPLO 19Preparación de un Profármaco de un Compuesto de la Fórmula I

A. Preparación del Metildihidrógenofosfato de un Compuesto de la Fórmula I en el cual R¹ es 5-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil(1,2-oxazol-5-il), R² es 4-Hidroxil, R³ es Hidrógeno, X, Y y Z son -CH-, V es Oxígeno, y W es CH₂-



Etapas 1 - Preparación de clorometil fosfato de di-*t*-butilo

[0227] Se cargó un frasco de fondo redondo de 100 mL con ditert-butil fosfato de potasio (1.0 g, 4.03 mmol), bicarbonato de sodio (677.4 mg, 8.06 mmol), sulfato de *n*-butilamonio (68.2 mg, 0.403 mmol), agua (10 ml) y cloruro de metileno (5 ml). A la mezcla se adicionó una solución de clorometilclorosulfonato (797.9 mg, 4.84 mmol) en cloruro de metileno (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Al producto de la reacción se adicionó agua (30 ml), y el total se extrajo con cloruro de metileno (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron con Na₂SO₄, y se removió el solvente bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice = 80 g, hexano/acetato de etilo = 1:1) para proporcionar el clorometil fosfato de di-*t*-butilo, como un aceite incoloro.

Etapla 2 - Preparación de (4-(7-((2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)oxazol-4-il)metoxi)-4-oxo-4H-cromen-3-il)fenoxi)metil fosfato de di-tert-butilo

[0228] En un frasco de fondo redondo de 50 mL se trató 7-({2-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,3-oxazol-4-il)}metoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona (150.0 mg, 0.302 mmol) con clorometil fosfato de di-tert-butilo (156.2 mg, 0.604 mmol, 1.0 equiv) en la presencia de t-butoxido de potasio (67.8 mg, 0.604 mmol, 1.0 equiv) y yoduro de sodio (89.9 mg, 0.604 mmol, 1.0 equiv) en N,N-dimetilformamida (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la mezcla se adicionó agua (30 ml), y el total se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron con Na₂SO₄, y se removió el solvente bajo presión reducida, para producir una mezcla cruda (345.1 mg). Esta mezcla se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂ = 80 g, hexano/EtOAc = 1:1) para producir {4-[7-({2-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,3-oxazol-4-il)}metoxi)-4-oxocromen-3-il]fenoxi} metil fosfato de di-tert-butilo como un aceite incoloro.

Etapla 3 - Preparación de (4-(7-((2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)oxazol-4-il)metoxi)-4-oxo-4H-cromen-3-il)fenoxi)metil dihidrógeno fosfato

[0229] En un frasco de fondo redondo de 50 mL se trató {4-[7-({2-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,3-oxazol-4-il)}metoxi)-4-oxocromen-3-il]fenoxi}metil fosfato de ditert-butilo (119.1 mg, 0.166 mmol) con ácido trifluoroacético (37.9 mg, 0.332 mmol, 2.0 equiv) en cloruro de metileno (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se adicionó cloruro de metileno (10 ml), y se filtró la suspensión así obtenida a través de un filtro de vidrio. Se recolectó el residuo sobre el filtro para proporcionar {4-[7-({2-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,3-oxazol-4-il)}metoxi)-4-oxocromen-3-il]fenoxi}metil dihidrógeno fosfato .

EJEMPLO 20

[0230] Se prepararon cápsulas de gelatina dura que contienen los siguientes ingredientes:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u> <u>(mg/cápsula)</u>
Ingrediente Activo	30.0
Almidón	305.0
Estearato de Magnesio	5.0

Los ingredientes anteriores se mezclaron y rellenaron dentro de cápsulas de gelatina dura.

EJEMPLO 21

[0231] Se preparó una fórmula de tableta utilizando los ingredientes a continuación:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u> <u>(mg/cápsula)</u>
Ingrediente Activo	25.0
Celulosa, microcristalina	200.0
Dióxido de silicio coloidal	10.0
Acido esteárico	5.0

Los componentes se mezclaron y comprimieron para formar tabletas.

EJEMPLO 22

[0232] Se preparó una formulación de polvo seco para inhalar que contiene los siguientes componentes:

<u>Ingrediente</u>	<u>% en Peso</u>
Ingrediente Activo	5
Lactosa	95

El ingrediente activo se mezcló con la lactosa y la mezcla se adicionó a un dispositivo de inhalación de polvo seco.

EJEMPLO 23

[0233] Se prepararon tabletas, conteniendo cada una 30 mg de ingrediente activo, tal como sigue:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (mg/tableta)</u>
Ingrediente Activo	30.0 mg
Almidón	45.0 mg
Celulosa microcristalina	35.0 mg
Polivinilpirrolidona	
(como una solución al 10% en agua estéril)	4.0 mg
Carboximetil almidón de sodio	4.5 mg
Estearato de Magnesio	0.5 mg
Talco	<u>1.0 mg</u>
Total	120 mg

[0234] Se pasaron el ingrediente activo, el almidón y la celulosa a través de un tamíz U.S. de malla No. 20 y se mezclaron a fondo. Se mezcló la solución de polivinilpirrolidona con los polvos resultantes, los cuales posteriormente se pasaron a través de un tamíz U.S. de malla 16. Los gránulos producidos de ésta forma se secaron a 50 °C hasta 60 °C y se pasaron a través de un tamíz U.S. de malla 16. El carboximetil almidón de sodio, el estearato de magnesio, y el talco, pasados previamente a través de un tamíz U.S. de malla No. 30, se adicionan posteriormente a los gránulos los cuales, después de mezclarse, son comprimidos en una máquina de tableta para producir tabletas que pesan cada una 120 mg.

EJEMPLO 24

[0235] Se hicieron supositorios, conteniendo cada uno 25 mg de ingrediente activo tal como sigue:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
Ingrediente Activo	25 mg
Glicéridos de ácidos grasos saturados hasta	2.000 mg

[0236] El ingrediente activo se pasó a través de un tamíz U.S. de malla No. 60 y se suspendió en los glicéridos de ácidos grasos saturados hasta previamente fundidos utilizando el mínimo calor necesario. La mezcla se vierte posteriormente dentro de un molde de supositorio de capacidad nominal de 2.0 g y se permite que se enfríe.

EJEMPLO 25

[0237] Se hicieron suspensiones, conteniendo cada una 50 mg de ingrediente activo por 5.0 mL de dosis tal como sigue:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
Ingrediente Activo	50.0 mg
Goma Xantana	4.0 mg
Carboximetil celulosa de sodio (11%)	
Celulosa microcristalina	50.0 mg
Sacarosa	1.75 g
Benzoato de sodio	10.0 mg
Sabor y color	q.v.
Agua purificada hasta	5.0 mL

[0238] El ingrediente activo, la sacarosa y la goma xantana son mezclados, pasados a través de un tamíz U.S. de malla No. 10, y posteriormente mezclados con una solución previamente hecha de la celulosa microcristalina y la carboximetil celulosa de sodio en agua. El benzoato de sodio, el sabor, y el color se diluyeron con algo de agua y se adicionaron con agitación. Posteriormente se adiciona suficiente agua para producir el volumen requerido.

EJEMPLO 26

[0239] Puede prepararse una formulación subcutánea tal como sigue:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
Ingrediente Activo	5.0 mg
Aceite de maíz	1.0 mL

EJEMPLO 27

[0240] Se preparó una preparación inyectable que tiene la siguiente composición:

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad</u>
Ingrediente Activo	2 mg/ml
Manitol, USP	50 mg/ml
Acido glucónico, USP	q.s. (pH 5-6)
Agua (destilada, estéril)	q.s. hasta 1.0 ml
Gas nitrógeno, NF	q.s.

EJEMPLO 28

[0241] Se preparó una preparación tópica que tiene la siguiente composición:

<u>Ingredientes</u>	<u>gramos</u>
Ingrediente Activo	0.2 – 10
Sapn 60	2.0
Tween 60	2.0
Aceite mineral	5.0
Petrolato	0.10
Metilparabeno	0.15
Propilparabeno	0.05
BHA (anisol hidroxí butilado)	0.01
Agua	q.s hasta 100

[0242] Todos los anteriores ingredientes, excepto el agua, se combinaron y calentaron hasta 60° C con agitación. Posteriormente se adicionó una cantidad suficiente de agua a 60° C con agitación vigorosa hasta emulsificar los ingredientes, y posteriormente se adicionó agua q.s. 100 g.

EJEMPLO 29Composición de Liberación Sostenida

<u>Ingrediente</u>	<u>Rango de Peso (%)</u>	<u>Rango Preferido (%)</u>	<u>Más preferido</u>
Ingrediente Activo	50-90	70-90	75
Celulosa microcristalina (relleno)	1-35	5-15	10.6
Copolímero de ácido metacrílico	1-35	5-12.5	10.0
Hidróxido de sodio	0.1-1.0	0.2-0.6	0.4
Hidroxipropilmetilcelulosa	0.5-5.0	1-3	2.0
Estereato de Magnesio	0.5-5.0	1-3	2.0

[0243] Las formulaciones de liberación sostenida de esta invención se preparan tal como sigue: el compuesto y un enlazante dependiente del pH y cualquier excipiente adicional se mezclan íntimamente (mezcla en seco). Posteriormente se granula la mezcla mezclada en seco en la presencia de una solución acuosa de una base fuerte la cual es rociada dentro del polvo mezclado. El granulado se seca, se tamiza, se mezcla con lubricantes opcionales (tales como talco o estearato de magnesio), y se comprime dentro de tabletas. Las soluciones acuosas de bases fuertes preferidas son soluciones de hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido de sodio o de potasio, preferiblemente hidróxido de sodio, en agua (conteniendo opcionalmente hasta 25% de solventes miscibles en agua tales como alcoholes inferiores).

[0244] Las tabletas resultantes pueden recubrirse con un agente formador de película opcional, para identificación, propósitos de enmascaramiento del sabor y para mejorar la facilidad de tragado. El agente formador de película estará presente típicamente en una cantidad en el rango de entre 2% y 4% del peso de la tableta. Los agentes formadores de película adecuados son bien conocidos para el estado de la técnica e incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros de metacrilato catiónicos (copolímeros

de dimetilaminoetil metacrilato/ metil-butil metacrilato – Eudragit® E – Röhm. Pharma), y similares. Estos agentes formadores de película pueden contener opcionalmente colorantes, plastificantes, y otros ingredientes complementarios.

[0245] Las tabletas comprimidas tienen preferiblemente una dureza suficiente para soportar una compresión de 8 Kp. El tamaño de la tableta dependerá principalmente de la cantidad de compuesto en la tableta. Las tabletas incluirán desde 300 hasta 1100 mg de base libre del compuesto. Preferiblemente, las tabletas incluirán cantidades de base libre del compuesto en el rango de 400-600 mg, 650-850 mg, y 900-1100 mg.

[0246] Con el fin de influir en la velocidad de disolución, se controla el tiempo durante el cual el polvo que contiene el compuesto se mezcla en húmedo. Preferiblemente el tiempo total de mezcla de polvo, esto es el tiempo durante el cual el polvo se expone a la solución de hidróxido de sodio, estará en el rango de desde 1 hasta 10 minutos y preferiblemente desde 2 hasta 5 minutos. Después de la granulación, se remueven las partículas del granulador y se ubican en un secador de lecho fluidizado para un secado a aproximadamente 60°C.

EJEMPLO 30

Ensayos de MAO y ALDH-2

[0247] Se resuspendió un aglomerado mitocondrial obtenido a partir de 5 g de hígado de hámster en 10 mL de solución amortiguadora de fosfato de sodio 10 mM (pH 7.4), se mantuvo sobre hielo, y se sometió a ultrasonido durante 3-15 segundos a 90 W de potencia con un disruptor celular Branson Sonifier. Se centrifugó esta suspensión a 105000g durante 70 min en una ultracentrífuga Beckman L8 y se utilizó el sobrenadante, el cual contenía la

actividad ALDH-2, para el ensayo de ALDH-2. El aglomerado, que contenía principalmente membrana mitocondrial, se lavó 3 veces en 30 mL de solución amortiguadora TKK (Tris 10 mM, KCl 10 mM, y KPi 10 mM, pH 7.4). El aglomerado final, que contenía únicamente actividad MAO pero no ALDH-2, se utilizó para el ensayo MAO. Se ensayó la actividad ALDH-2 en NaPPi 0.1 M, pH 9.5, que contiene KCl 0.15 M, NAD⁺ 1.2 mM, formaldehído 0.6 mM, y concentraciones especificadas de daidzina o sus análogos estructurales.

[0248] Se determinó la actividad siguiendo el incremento en absorbancia a 340 nm con un espectrofotómetro Varian Cary 1 a 25 °C. Se ensayó la actividad MAO 23 en solución amortiguadora de TKK que contiene 5-HT 10 iM, bisulfito de sodio 0.4 mM, concentraciones especificadas de daidzina o sus análogos estructurales, y MAO. Se inició la reacción de enzima mediante la adición de enzima y se permitió que procediera a 37 °C durante 30 min. La reacción se terminó mediante centrifugación a 4 °C en un Sorvall Microspin a velocidad tope durante 15 min. Se liberó el producto de la reacción 5-HIAL, presente en el sobrenadante como su complejo de bisulfito estable, diluyendo el sobrenadante 10-100 veces en NaPPi 50 mM, pH 8.8 y se analizó mediante HPLC. Dado que el 5-HIAL es relativamente inestable a pH alcalino, el 5-HIAL se liberó no más que 4 h antes del análisis de HPLC. La recuperación total de 5-HIAL y 5-HIAA en muestras de ensayo infiltradas con analitos estándar fue de 0.78 y 0.86, y el coeficiente de variación intra-ensayo de los métodos analíticos determinado con muestras infiltradas con 2 micromolar de los analitos respectivos fue de 11.2% y 7.5%. El efecto de la daidzina y sus análogos sobre las actividades de ALDH-2 y MAO se expresó como: porcentaje (%) inhibición) = $(A_o - A_e) \times 100 / A_o$, donde A_o y A_e son las actividades de enzima medidas en la ausencia y presencia de un compuesto de prueba, respectivamente.

[0249] Los datos representativos para diversos compuestos de la invención se presentan a continuación en la Tabla 1.

TABLA 1 – INHIBICION DE ALDH-2 Y MOA				
	COMPUESTO	IC ₅₀ hALDH2	IC ₅₀ hMAO-A	IC ₅₀ hMAO-B
PT-1.	4-[7-({5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)} metoxi)-4-oxocromen-3-il]bencencarbonitrilo;	17% de inhibición a 1µM		
PT-2.	7-({3-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-5-il)} etoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;	43% de inhibición a 1µM	Sin inhibición hasta 10µM	8% de inhibición a 1µM
PT-3.	3-[7-({5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)} metoxi)-4-oxocromen-3-il]benzoato de etilo;	22% de inhibición a 1µM		
PT-4.	3-(4-hidroxifenil)-7-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil](1,3-tiazol-5-il)} metoxi)-cromen-4-ona;	0.20µM		
PT-5.	3-(4-{{4-metilfenil)sulfonil}amino}fenil)-7-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil](1,3-tiazol-5-il)} metoxi)cromen-4-ona;	0.19% de inhibición a 1µM		
PT-6.	3-{{3-(6-metoxi(3-piridil))-4-oxocromen-7-iloxi}metil}benzoato de metilo;	16% de inhibición a 1µM		

PT-7.	3-({3-[4-(hidroximetil)fenil]-4-oxocromen-7-iloxi}metil)benzoato de metilo;	75% de inhibición a 1µM		
PT-8.	7-({3-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-5-il)}metoxi)-3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}cromen-4-ona;	57% de inhibición a 1µM		
PT-9.	2-fluoro-5-[7-({5-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi)-4-oxocromen-3-il]bencencarbonitrilo;	25% de inhibición a 1µM		
PT-10.	2-(3-{4-[(etoxicarbonil)metoxi]fenil}-4-oxocromen-7-iloxi)acetato de etilo;	60% de inhibición a 1µM		
PT-11.	7-{[5-(4-fluorofenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;	0.02µM	Sin inhibición hasta 10µM	35% de Inhibición a 10µM
PT-12.	3-(4-hidroxifenil)-7-({2-[3-(trifluorometil)fenil](1,3-oxazol-4-il)}metoxi)cromen-4-ona;	0.003µM	Sin inhibición hasta 10µM	Sin inhibición a 10µM
PT-13.	7-({2-[5-(fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,3-oxazol-4-il)}metoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;	0.02µM	Sin inhibición hasta 10µM	Sin inhibición a 10µM
PT-14.	7-{[2-(3,5-difluorofenil)(1,3-oxazol-4-	0.06µM	Sin inhibición	Sin inhibición

	il)]metoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;		hasta 10 μ M	a 10 μ M
PT-15.	7-{[2-(3,4-difluorofenil)(1,3-oxazol-4-il)]metoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;	0.12 μ M		
PT-16.	7-{[2-(4-fluorofenil)(1,3-oxazol-4-il)]metoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona; y	0.047 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M	Sin inhibición a 10 μ M
PT-17.	7-{[2-(4-clorofenil)(1,3-oxazol-4-il)]metoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona.	0.573 μ M		
PT-18.	3-(4-hidroxifenil)-7-({2-[3-(trifluorometil)fenil](1,3-oxazol-4-il)} metoxi)cromen-4-ona;	0.003 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M	Sin inhibición a 10 μ M
PT-19.	7-({2-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,3-oxazol-4-il)} metoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;	0.02 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M	Sin inhibición a 10 μ M
PT-20.	7-{[2-(3,5-difluorofenil)(1,3-oxazol-4-il)]metoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;	0.06 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M	Sin inhibición a 10 μ M
PT-21.	7-{[2-(3,4-difluorofenil)(1,3-oxazol-4-il)]metoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;	0.12 μ M		
PT-22.	7-{[2-(4-fluorofenil)(1,3-oxazol-4-	0.047 μ M	Sin inhibición	Sin inhibición

	il)]metoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona; y		hasta 10 μ M	a 10 μ M
PT-23.	7-{[2-(4-clorofenil)(1,3-oxazol-4-il)]metoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;	0.573 μ M		
PT-24.	3-(4-hidroxifenil)-7-[(5-fenil(1,2,4-oxadiazol-3-il))metoxi]cromen-4-ona;	0.16 μ M	Sin inhibición hasta 40 μ M	Sin inhibición hasta 40 μ M
PT-25.	3-{[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil} bencencarbonitrilo;	0.004 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M
PT-26.	3-(4-hidroxifenil)-7-{[3-(trifluorometil)fenil]metoxi}cromen-4-ona;	0.034 μ M		
PT-27.	3-(4-hidroxifenil)-7-{[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]metoxi}cromen-4-ona;	0.02 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M
PT-28.	7-{[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;	0.058 μ M		
PT-29.	7-({5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;	0.01 μ M	Sin inhibición hasta 30 μ M	Sin inhibición hasta 30 μ M
PT-30.	7-({5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-	0.10 μ M	Sin inhibición	Sin inhibición

	3-il))metoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;		hasta 10 μ M	hasta 10 μ M
PT-31.	7-({5-[2,5-bis(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il))metoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;	0.02 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M
PT-32.	3-(3-{[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoato de prop-2-enilo; (ESI) m/z 497 (M+H) ⁺ .	1.15 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M
PT-33.	3-{[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil}benzoato de metilo;	0.15 μ M	Sin inhibición hasta 30 μ M	0.3 μ M
PT-34.	4-{[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil}benzoato de etilo;	0.13 μ M	24 μ M	2.3 μ M
PT-35.	3-{[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil}benzoato de metiletilo;	0.02 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M
PT-36.	ácido 4-{[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil}benzóico; (ESI) m/z 389 (M+H) ⁺ .	0.17 μ M	Sin inhibición hasta 40 μ M	Sin inhibición hasta 30 μ M
PT-37.	4-{[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil}benzamida;	0.38 μ M	Sin inhibición hasta 30 μ M	Sin inhibición hasta 30 μ M
PT-38.	3-(4-hidroxifenil)-7-({5-[4-	0.6 μ M	Sin	Sin

	(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)) metoxi)cromen-4-ona;		inhibición hasta 30µM	inhibición hasta 30µM
PT-39.	7-({5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)) metoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;	0.13µM	Sin inhibición hasta 10µM	Sin inhibición hasta 10µM
PT-40.	3-(3-{[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencencarbonitrilo;	0.022µM	Sin inhibición hasta 10µM	Sin inhibición hasta 10µM
PT-41.	ácido 3-(3-{[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzóico;	0.01µM	Sin inhibición hasta 10µM	Sin inhibición hasta 10µM
PT-42.	7-{[5-(3-fluorofenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)) metoxi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona.	0.062µM	Sin inhibición hasta 10µM	Sin inhibición hasta 10µM
PT-43.	3-(4-hidroxifenil)-7-[(3-fenil(1,2,4-oxadiazol-5-il)) metoxi]cromen-4-ona.	0.47µM	Sin inhibición hasta 30µM	Sin inhibición hasta 30µM
PT-44.	3-(4-hidroxifenil)-7-({3-[4-clorofenil](1,2,4-oxadiazol-5-il)) metoxi)cromen-4-ona.	0.27µM	Sin inhibición hasta 30µM	Sin inhibición hasta 30µM
PT-45.	3-(4-hidroxifenil)-7-({5-[3-(trifluorometil)fenil]isoxazol-3-	0.098µM	Sin inhibición	7% de inhibición

	il}metoxi)cromen-4-ona.		hasta 10 μ M	a 10 μ M
PT-46.	7-{[5-(trifluorometil)(3-piridil)]metoxi}-3-(4-{[6-(trifluorometil)(3-piridil)]metoxi}fenil)cromen-4-ona;	10% de inhibición a 1 μ M		
PT-47.	2-{[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil}-1,3-oxazol-5-carboxilato de metilo;	0.005 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M	34% de inhibición a 10 μ M
PT-48.	7-{[5-(4-fluorofenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metoxi}-3-{4-[(metilsulfonil)amino]-fenil}cromen-4-ona;	0.14 μ M		
PT-49.	ácido 2-{[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil}-1,3-oxazol-5-carboxílico;	0.016 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M	
PT-50.	3-({3-[4-((1Z)-1-amino-2-metoxi-2-azavinil)fenil]-4-oxocromen-7-iloxi}metil)benzoato de metilo;	47% de inhibición a 1 μ M		
PT-51.	7-{2-[4-(4-clorofenil)pirazolil]etoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;	0.11 μ M		
PT-52.	3-(4-hidroxifenil)-7-[(6-pirazolil(3-piridil))metoxi]cromen-4-ona;	0.01 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M	
PT-53.	7-[(2R)-2-hidroxi-3-({[3-	0.016 μ M	Sin inhibición	19% de inhibición

	(trifluorometil)fenil]metil} amino)- propoxi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4- ona;		hasta 10 μ M	a 10 μ M
PT-54.	3-(4-hidroxifenil)-7-([3- (trifluorometil)fenil]metil} amino)meto xi]cromen-4-ona;	0.005 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M	
PT-55.	7-((2R)-3-{[(3,5- difluorofenil)metil]amino}-2- hidroxipropoxi)-3-(4- hidroxifenil)cromen-4-ona;	0.008 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M	14% de inhibición a 10 μ M
PT-56.	7-(3-{[(1R)-1-(4- fluorofenil)etil]amino}-2-oxopropoxi)- 3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;	0.008 μ M	36% de inhibición hasta 10 μ M	14% de inhibición a 10 μ M
PT-57.	3-(4-hidroxifenil)-7-(3-fenilpropoxi)- cromen-4-ona;	0.02 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M	27% de inhibición a 10 μ M
PT-58.	7-{[5-(3-fluorofenil)(1,3,4-oxadiazol- 2-il)]metoxi}-3-(4- hidroxifenil)cromen-4-ona;	0.011 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M	25% de inhibición a 10 μ M
PT-59.	3-(4-hidroxifenil)-7-{[3- (trifluorometil)fenil]etoxi} cromen-4- ona;	0.67 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M	24% de inhibición a 10 μ M
PT-60.	3-(4-hidroxifenil)-7-({5-[3- (trifluorometil)fenil](1,3,4-oxadiazol-	0.042 μ M	Sin inhibición	13% de inhibición

	2-il}}metoxi)cromen-4-ona;		hasta 10 μ M	a 10 μ M
PT-61.	3-(4-hidroxifenil)-7-[(2-fenil(1,3-oxazol-5-il))metoxi]cromen-4-ona;	0.096 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M	17% de inhibición a 10 μ M
PT-62.	7-({5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]isoxazol-3-il}metoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;	0.072 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M	Sin inhibición a 10 μ M
PT-63.	3-(4-hidroxifenil)-7-({5-[3-(trifluorometil)fenil]isoxazol-3-il}metoxi)cromen-4-ona;	0.098 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M	7% de inhibición a 10 μ M
PT-64.	7-{[5-(2-clorofenil)(1,3,4-tiadiazol-2-il)]metoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;	43% de inhibición a 1 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M	8% de inhibición a 10 μ M
PT-65.	4-[7-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil](1,3-tiazol-5-il)}metoxi)-4-oxocromen-3-il]bencencarbonitrilo;	30% de inhibición a 1 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M	25% de inhibición a 10 μ M
PT-66.	3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-7-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil](1,3-tiazol-5-il)}metoxi)cromen-4-ona;	48% de inhibición a 1 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M	25% de inhibición a 10 μ M
PT-67.	3-(6-metoxi(3-piridil))-7-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil](1,3-tiazol-5-il)}metoxi)cromen-4-ona;	25% de inhibición a 1 μ M	Sin inhibición hasta	16% de inhibición a 10 μ M

			10µM	
PT-68.	4-[7-({5-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,3,4-oxadiazol-2-il)})metoxi]-4-oxocromen-3-il]bencencarbonitrilo;	33% de inhibición a 1µM	Sin inhibición hasta 10µM	14% de inhibición a 10µM
PT-69.	4-[4-oxo-7-({3-[3-(trifluorometil)fenil]isoxazol-5-il}metoxi)cromen-3-il]bencencarbonitrilo;	0.18µM	Sin inhibición hasta 10µM	
PT-70.	7-({5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)})metoxi)-3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}cromen-4-ona;	20% de inhibición a 1µM	Sin inhibición hasta 10µM	11% de inhibición a 10µM
PT-71.	7-({5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)})metoxi)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]cromen-4-ona;	8% de inhibición a 1µM	Sin inhibición hasta 10µM	11% de inhibición a 10µM
PT-72.	4-[7-({5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)})metoxi]-4-oxocromen-3-il]benzamida;	14% de inhibición a 1µM	Sin inhibición hasta 10µM	Sin inhibición a 10µM
PT-73.	3-(3-acetilfenil)-7-({5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)})metoxi)cromen-4-ona;	18% de inhibición a 1µM	Sin inhibición hasta 10µM	10% de inhibición a 10µM
PT-74.	7-({5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,3,4-oxadiazol-	0.005µM	Sin inhibición hasta	22% de inhibición

	2-il)) metoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;		10 μ M	a 10 μ M
PT-75.	7-({5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)) metoxi)-3-(5-hidropirazol-4-il)cromen-4-ona;	14% de inhibición a 1 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M	Sin inhibición a 10 μ M
PT-76.	3-[7-({3-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-5-il)) etoxi)-4-oxocromen-3-il]benzoato de etilo;	0.063 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M	21% de inhibición a 10 μ M
PT-77.	3-(4-hidroxifenil)-7-({2-[4-(trifluorometil)fenil](1,3-tiazol-5-il)) metoxi)cromen-4-ona;	0.122 μ M		
PT-78.	7-[2-(3-fluorofenil)-2-oxoetoxi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;	0.139 μ M		
PT-79.	7-({5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)) etoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;	0.048 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M	18% de inhibición a 10 μ M
PT-80.	7-{[5-(2-clorofenil)(1,3,4-oxadiazol-2-il)]metoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;	0.004 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M	Sin inhibición a 10 μ M
PT-81.	7-{[5-(4-fluorofenil)(1,3,4-oxadiazol-2-il)]metoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;	0.0004 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M	12% de inhibición a 10 μ M
PT-82.	3-(4-hidroxifenil)-7-(4-piridilmetoxi)cromen-4-ona;	0.005 μ M	Sin inhibición	15% de inhibición

			hasta 10 μ M	a 10 μ M
PT-83.	3-{4[(metilsulfonil)amino]fenil}-7-({2-[4-(trifluorometil)fenil](1,3-tiazol-5-il)} metoxi)cromen-4-ona;	0.025 μ M		
PT-84.	2-[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]-N-[2-(trifluorometil)fenil]-acetamida;	0.015 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M	20% de inhibición a 10 μ M
PT-85.	3-(4-hidroxifenil)-7-{2-oxo-2-[2-(trifluorometil)fenil]etoxi}cromen-4-ona;	0.07 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M	Sin inhibición a 10 μ M
PT-86.	3-(1H-indazol-5-il)-7-({5-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)} metoxi)cromen-4-ona;	68% de inhibición a 1 μ M		
PT-87.	3-(4-hidroxifenil)-7-(2-feniletoxi)cromen-4-ona;	0.040% de inhibición a 1 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M	21% de inhibición a 10 μ M
PT-88.	2-[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]etanonitrilo;	0.023 μ M	6.2 μ M	35% de inhibición a 10 μ M
PT-89.	7-[2-(4-clorofenoxi)etoxi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;	0.022 μ M	34% de inhibición hasta 10 μ M	32% de inhibición a 10 μ M
PT-90.	N-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-	0.006 μ M	Sin inhibición	12% de inhibición

	iloxi]acetamida;		hasta 10 μ M	a 10 μ M
PT-91.	3-(4-hidroxifenil)-7-(2-piridilmetoxi)cromen-4-ona;	0.007 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M	11% de inhibición a 10 μ M
PT-92.	2-fluoro-5-[7-({5-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi)-4-oxocromen-3-il]bencencarbonitrilo;	24% de inhibición a 1 μ M		
PT-93.	7-(2-piridilmetoxi)-3-[4-(2-piridilmetoxi)fenil]cromen-4-ona;	0.017 μ M		
PT-94.	3-(4-hidroxifenil)-7-({5-(trifluorometil)(3-piridil)]metoxi}cromen-4-ona;	0.02 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M	Sin inhibición a 10 μ M
PT-95.	7-({5-(4-clorofenil)isoxasol-3-il]metoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;	57% de inhibición a 1 μ M		
PT-96.	7-({5-(3,4-diclorofenil)isoxasol-3-il]metoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;	47% de inhibición a 1 μ M		
PT-97.	7-({5-(4-clorofenil)isoxasol-3-il]metoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;	57% de inhibición a 1 μ M		
PT-98.	7-[(2R)-2-hidroxi-3-({3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propoxi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;	0.016 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M	19% de inhibición a 10 μ M

PT-99.	3-(4-hidroxifenil)-7-[2-({[3-(trifluorometil)fenil]metil} amino)etoxi]cromen-4-ona;	0.005 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M	
PT-100.	7-((2R)-3-{{[3,5-difluorofenil]metil}amino}-2-hidroxipropoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;	0.008 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M	14% de inhibición a 10 μ M
PT-101.	2-{{[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil}-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo};	0.005 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M	34% de inhibición a 10 μ M
PT-102.	ácido 2-{{[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil}-1,3-oxazol-4-carboxílico};	0.016 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M	
PT-103.	N-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]acetamida;	0.008 μ M	36% de inhibición hasta 10 μ M	29% de inhibición a 10 μ M
PT-104.	7-{{[5-(4-fluorofenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona};	0.016 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M	Sin inhibición a 10 μ M
PT-105.	7-{{[5-(4-fluorofenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metoxi}-3-{4-[(metilsulfonil)-amino]fenil}cromen-4-ona};	0.14 μ M		
PT-106.	7-{{3-[4-(4-clorofenil)pirazolil]propoxi}-3-(4-	0.11 μ M		

	hidroxifenil)cromen-4-ona;			
PT-107.	3-(4-hidroxifenil)-7-(3-fenilpropoxi)cromen-4-ona;	0.02 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M	27% de inhibición a 10 μ M
PT-108.	3-(4-hidroxifenil)-7-[(6-pirazolil(3-piridil))metoxi]cromen-4-ona;	0.010 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M	
PT-109.	7-((2R)-2-hidroxi-3-fenilpropoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;	0.014 μ M	26% de inhibición hasta 10 μ M	26% de inhibición a 10 μ M
PT-110.	3-(4-hidroxifenil)-7-[(5-(3-piridil)(1,3,4-oxadiazol-2-il))metoxi]cromen-4-ona;	0.007 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M	Sin inhibición a 10 μ M
PT-111.	ácido 3-[(2-hidroxi-3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-4-oxocromen-7-iloxi)metil]-benzóico;	0.003 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M	30% de inhibición a 10 μ M
PT-112.	7-{[5-(4-fluorofenil)(1,3,4-oxadiazol-2-il)]etoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;	0.005 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M	Sin inhibición a 10 μ M
PT-113.	3-(4-hidroxifenil)-7-[(5-(3-piridil)(1,3,4-oxadiazol-2-il))etoxi]cromen-4-ona;	0.017 μ M	Sin inhibición hasta 10 μ M	30% de inhibición a 10 μ M

PT-114.	3-(4-hidroxifenil)-7-[(3-(3-piridil)(1,2,4-oxadiazol-5-il))metoxi]cromen-4-ona;	0.032µM	Sin inhibición hasta 10µM	Sin inhibición a 10µM
PT-115.	3-(4-hidroxifenil)-7-({3-[3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-5-il)} metoxi)cromen-4-ona;	0.038µM	Sin inhibición hasta 10µM	Sin inhibición a 10µM
PT-116.	3-(4-hidroxifenil)-7-[(5-(3-piridil)(1,3,4-oxadiazol-2-il))etoxi]cromen-4-ona;	0.015µM	Sin inhibición hasta 10µM	33% de inhibición a 10µM
PT-117.	3-(4-hidroxifenil)-7-[(5-(4-piridil)(1,2,4-oxadiazol-3-il))etoxi]cromen-4-ona;	0.098µM	Sin inhibición hasta 10µM	Sin inhibición a 10µM
PT-118.	(2-{[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil}(1,3-oxazol-4-il))-N-metilcarboxamida;	0.023µM	Sin inhibición hasta 10µM	Sin inhibición a 10µM
PT-119.	4-{[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil}-7-metoxicromen-2-ona;	0.068µM	Sin inhibición hasta 10µM	Sin inhibición a 10µM
PT-120.	7-{[5-(4-fluorofenil)(1,3,4-oxadiazol-2-il)]metoxi}-3-{4-[(metilsulfonil)amino]-fenil}cromen-4-ona;	0.276µM		
PT-121.	7-{[5-(3-aminofenil)(1,3,4-oxadiazol-	0.011µM	Sin	Sin

	2-il)]metoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;		inhibición hasta 10µM	inhibición a 10µM
PT-122.	1-{2-[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]etil} pirazol-4-carboxilato de etilo;	0.012µM	Sin inhibición hasta 10µM	Sin inhibición a 10µM
PT-123.	7-{2-[4-(3-clorofenil)(piperazinil]etoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;	0.011µM	Sin inhibición hasta 10µM	
PT-124	3-(4-hidroxifenil)-7-(2-{4-[3-(trifluorometil)fenil]piperazinil} etoxi) cromen-4-ona;	0.018µM	Sin inhibición hasta 10µM	21% de inhibición a 10µM

EJEMPLO 31

Reducción de la Dependencia de Alcohol

Animales

[0250] Las razas de ratas que prefieren alcohol se confinaron individualmente en jaulas de malla de alambre de acero inoxidable (26 ' 34 '20 cm) bajo una temperatura constante de 21 ± 1°C y ciclos contrarios de 12 horas de luz-12 horas de oscuridad (oscuridad 10:00-22:00). Estas ratas consumieron significativamente más alcohol que sus respectivas razas de control: la raza engendrada selectivamente que no prefiere alcohol (NP), la rata que toma poco alcohol (LAD), y la rata Wistar. Las ratas FH y P se derivaron de la rata Wistar.

Se proporcionaron agua y alimento sin límite (fórmula Agway Prolab Rat/Mouse/Hamster 3000, Agway, Syracuse, USA).

Establecimiento de la Línea Base

[0251] Siguiendo el método estándar (Murphy et al, 1988; Rezvani y Grady, 1994; Rezvani et al., 1995), a las ratas que prefieren alcohol se les dio 1 día de acceso a agua en un tubo de Richter seguido por 3 días de acceso libre a una solución de etanol al 10% (v/v) dada como la única fuente de fluido. Después de ello, a las ratas se les dio a escoger entre alcohol y agua durante el resto del estudio. Todos los experimentos involucraron 24 horas de acceso libre a alimento, agua, y alcohol en un paradigma de elección de dos botellas.

Protocolo Experimental

[0252] Después del establecimiento de una línea base estable durante los consumos de alcohol y agua, se mantuvieron los animales en un acceso continuo a alcohol y agua a través de un paradigma de elección de dos botellas durante aproximadamente 2 meses. Posteriormente, las ratas recibieron una única inyección i.p. del vehículo salino, o un compuesto de prueba a las 09:30 am. Se midieron los consumos de alcohol y agua a las 6 y 24 horas después de la inyección. Se midió el consumo de alimento a las 24 horas después de la inyección.

Administración Sistémica Crónica

[0253] Se condujo un experimento crónico con ratas P macho adultas. Después del establecimiento de una línea base estable durante los consumos de alcohol y agua, y siguiendo un diseño cruzado, se proporcionaron i.p. el fármaco de prueba o el vehículo una vez al día durante 10 días consecutivos.

Se midieron los consumos de alcohol y agua a las 6 y 24 horas después del tratamiento, mientras que el consumo de alimento se midió a las 24 horas después del tratamiento. Cada rata recibió ambos tratamientos, y se impuso un periodo de lavado de 3 días entre los tratamientos.

Análisis Estadístico

[0254] Los resultados se expresaron como medias $\pm$ el error estándar de las medias (SEM). Se calculó el consumo de alcohol (g/kg) multiplicando el volumen de alcohol consumido por 10% y 0.7893 (densidad del etanol)/peso corporal del animal en kg. Se calculó la preferencia por el alcohol, expresada como un porcentaje, tal como sigue:

$(\text{volumen de alcohol consumido en ml} / \text{consumo total de fluido en ml}) \times 100$
(Rezvani et al., 1990; Rezvani y Grady, 1994). Se determinaron las diferencias estadísticas entre los diferentes grupos utilizando un análisis de variancia seguido por una prueba t protegida de Newman-Keuls.

EJEMPLO 32

Reducción de la Dependencia de Cocaína y Recaída

[0255] Se utilizó cocaína intravenosa (0.35mg/kg/iny) en un modelo operante de auto administración y restablecimiento en ratas. En este modelo, las ratas adictas a la cocaína presionaban repetidamente una palanca para obtener una dosis intravenosa (iv) de cocaína. Cuando se removía la cocaína, las ratas paraban de presionar la palanca. Sin embargo, las ratas reasumían la presión de la palanca por cocaína (restablecimiento) si se sometían a una pequeña dosis intraperitoneal (ip) (10mg/kg) de cocaína que normalmente no tiene efecto en animales no adictos. Este es un modelo animal válido de recaída

en humanos adictos a la cocaína, y prueba la capacidad de los compuestos de la Fórmula I para bloquear las ansias por cocaína y la recaída.

[0256] Se utilizaron ratas macho Sprague-Dawley con caterización en la vena yugular. A las ratas se les presentó una elección de dos palancas en la cámara de prueba/entrenamiento. La presión de la palanca activa resultaba en la liberación de un refuerzo de cocaína, mientras que la presión de la palanca inactiva no conducía a un refuerzo. Durante la proporción fija (FR) inicial de 15 horas 1 sesión de entrenamiento (FR1 representa una presión de palanca igual a la liberación de un refuerzo), se adhirió un gránulo de comida a la palanca activa para facilitar la presión de la palanca, y cada presión de la palanca activa conducía a la liberación de un gránulo de alimento sencillo de 45 mg (Noyes, Lancaster, NH). Al día siguiente se cambió el refuerzo para que la presión de la palanca FR1 fuera de cocaína (0.35 mg/kg/iny, liberada en 0.27 seg). Se liberó el refuerzo de cocaína en un horario de FR1 modificado de tal forma que cada infusión de la droga estuviera acompañada por la iluminación de un estímulo sobre la palanca activa y una pausa de 20 segundos durante los cuales las presiones de la palanca activa se contaban pero no conducían a la liberación de un refuerzo. Después de 20 segundos se apagó el estímulo de luz y la primera presión de la palanca conducía nuevamente a la liberación de la droga. La presión de la palanca inactiva no tenía ninguna consecuencia. Las sesiones de entrenamiento diario para cada grupo duraban 2 horas, o hasta que un sujeto alcanzara 200 infusiones de la droga, lo que ocurriera primero. Los sujetos permanecieron en un modo de entrenamiento de auto administración hasta que se cumplía la adquisición de un criterio (las presiones promedio sobre la palanca activa variaban en $< 10\%$ durante 3 días consecutivos de entrenamiento). Esto tomaba típicamente de 10-14 días.

Extinción y Restablecimiento

[0257] Para los experimentos de extinción y restablecimiento, se requirió que las ratas desplegaran una respuesta estable (variabilidad no mayor del 15% en 2 sesiones consecutivas) en el horario de refuerzo de FR1. Después de alcanzar este criterio, comenzaron los procedimientos de extinción de tal forma que la presión de la palanca no conducía más a la liberación del refuerzo. Cuando el promedio de respuesta a lo largo de tres sesiones consecutivas de extinción cayó hasta el 15% de respuesta durante el mantenimiento, se evaluaron los sujetos para restablecimiento. En animales con experiencia en cocaína, se preparó el restablecimiento con una inyección de cocaína no contingente (10 mg/kg ip) inmediatamente antes de la sesión de restablecimiento. Con el fin de incrementar el poder estadístico y por lo tanto disminuir el uso del animal, se inició un segundo periodo de extinción 3-4 días después del primero, lo que permitió comparaciones adicionales entre sujetos. Los experimentos utilizaron un método entre sesión-entrenamiento y evaluación en el cual se entrenó a los animales para la auto administración de la droga. Se detuvo su comportamiento y se preparó posteriormente el restablecimiento en días diferentes.

Resultados

Efecto del ácido 3-[(3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-4-oxocromen-7-iloxi)metil]-benzoico (Compuesto A) sobre la recaída inducida de cocaína

[0258] Las inyecciones ip del inhibidor de ALDH-2 ácido 3-[(3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-4-oxocromen-7-iloxi)metil]benzoico dependientes de dosis bloquearon la recaída por cocaína. Los animales se entrenaron para auto administración de cocaína (0.35 mg/kg/iny) hasta que alcanzaron una respuesta estable. Posteriormente se entrenaron en las mismas jaulas pero la cocaína ya no estaba disponible. Una vez disminuyeron sus presiones de palanca en

respuesta a un nivel mínimo (extinción), se les proporcionó entonces una dosis preparada de cocaína (10 mg/kg) y consecuentemente se incrementaron significativamente sus respuestas de presiones de palanca (recaída). Aquellos mismos animales que recibieron ácido 3-[(3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-4-oxocromen-7-iloxi)metil]benzoico (7.5 y 10 mg/kg) antes de la inyección preparada de cocaína no mostraron un incremento en sus respuestas de presiones de palanca (no recayeron).

Tabla 2 – Presiones de palanca (Prom ± error estándar)

Extinción – droga no disponible N = 15	Vehículo antes de la dosis preparada de cocaína (10 mg/kg) n = 15	Comp A (7.5 mg/kg) antes de la dosis preparada de cocaína (10 mg/kg) N = 9	Comp A (10 mg/kg) antes de la dosis preparada de cocaína (10 mg/kg) N = 6
6.11 ± 0.58	59.75 ± 14.86 #	24.94 ± 7.92 *	19.83 ± 11.30 *

#, Significativamente diferente de la Extinción, p<0.01

*, Significativamente diferente del Vehículo, p<0.05

[0259] Se evaluaron en forma similar los siguientes compuestos de la Fórmula I, y se obtuvieron resultados similares:

[0260] 7-({5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)}metlioxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona; y

[0261] ácido 3-(3-([3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico.

[0262] Se obtuvieron resultados similares en la evaluación de otros compuestos de la Fórmula I.

EJEMPLO 32

Reducción de la Dependencia de Nicotina

Material biológico:

[0263] Se confinaron ratas macho derivadas de Wistar (250-300 g) en grupos de dos y se mantuvieron en un ambiente de temperatura controlada en un ciclo de 12 horas: 12 horas de luz (0600h prendido - 1800h apagado), después de su llegada al laboratorio. Se dio acceso libre a los animales a alimento y agua durante un periodo de habituación al laboratorio de una semana. Los animales utilizados en los estudios de investigación se manipularon, confinaron, y sacrificaron de acuerdo con las guías NIH actuales con respecto al uso y cuidado de animales de laboratorio, y todas las regulaciones y guías locales, estatales, y federales aplicables. Los animales se manipularon diariamente durante varios días para desensibilizarlos al estrés por manipulación antes de la evaluación experimental. Los tamaños de muestra (n=8) proporcionaron estimados confiables de los efectos de fármaco.

Tratamientos de Fármaco:

[0264] Las ratas derivadas de Wistar recibieron diversas dosis de ácido 3-([3-(4-[(metilsulfonil)amino]fenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil)benzoico (0.00,

7.5, 10, y 15 mg/kg) administradas intraperitonealmente (i.p.), y un compuesto de control positivo, mecamilamina (1.5 mg/kg, subcutáneamente (s.c). Los compuestos se administraron 30 minutos antes de las sesiones de SA. Se administró el ácido 3-[(3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-4-oxocromen-7-iloxi)metil]benzoico a 2 ml/kg para las dosis de 7.5 mg/kg (3.75 mg/ml) y 10 mg/kg (5 mg/ml), y a 3 ml/kg para la dosis de 15 mg/kg (5 mg/ml). El compuesto se disolvió en aceite de maíz (VEH), y se sometió a ultrasonido durante al menos 30 minutos, hasta 2 horas antes de la administración. Se disolvió la mecamilamina en solución salina isotónica 0.09% y se administró a un volumen de 1 ml/kg.

Aparatos:

[0265] El entrenamiento de alimento y la auto administración de nicotina tuvieron lugar en 8 cámaras operantes estándar de Coulbourn. Cada cámara se confinó en una caja de sonido atenuado. Las cámaras operantes se equiparon con dos palancas, se montaron 2 cm por encima del piso, y se montó una luz de señalización 2 cm por encima de la palanca derecha en la pared trasera de la cámara. Para el entrenamiento de alimento, se ubicó una tolva de alimentación 2-cm a la izquierda/derecha de cada palanca, en la mitad de la pared trasera. Se liberaron infusiones intravenosas en un volumen de 0.1 ml durante un intervalo de un 1 segundo a través de una bomba de infusión (Razel, CT) confinada por fuera de la cámara de sonido atenuado.

Entrenamiento de Alimento:

[0266] Se estableció la presión de la palanca tal como se demostró mediante el método de Hyttia et al, (1996). Inicialmente, se restringió a las ratas a 15 gramos de alimento diariamente (aproximadamente 85% de su peso corporal libre de alimentación). Después del segundo día de restricción de

alimento, se entrenó a las ratas para responder al alimento bajo un horario de refuerzo (1 gránulo de alimento por cada presión de la palanca) en una proporción fija 1 (FR1) con un 1 segundo de pausa (TO-1s) después de cada refuerzo. Las sesiones de entrenamiento se dieron dos veces al día, y los periodos de TO se incrementaron gradualmente hasta 20 segundos. Una vez las ratas obtuvieron una línea base estacionaria en respuesta a un horario de refuerzo de FRI-TO20s, volvieron a la alimentación *ad libitum* antes de la preparación para la cirugía de implante del catéter yugular intravenoso.

Cirugía

[0267] Las ratas se anestesiaron con una mezcla de ketamina/xilazina y se insertaron catéteres yugulares silásticos crónicos dentro de la vena yugular externa y se pasaron subcutáneamente hacia un ensamblaje de polietileno montado sobre el lomo del animal. El ensamblaje del catéter consistía de un tubo silástico de 13 cm de longitud (diámetro interno 0.31 mm; diámetro externo 0.64 mm), unido a una cánula de guía que estaba doblada en un ángulo recto. La cánula se embebió dentro de una base de cemento dental y se ancló con un cuadrado de 2 x 2 cm de malla durable. El catéter se pasó subcutáneamente desde el lomo de las ratas hasta la vena yugular donde se insertó y aseguró con una seda de sutura no absorbible. Después de completar satisfactoriamente la cirugía, se dio a las ratas 3-5 días para recuperarse antes de que comiencen las sesiones de auto administración. Durante el periodo de recuperación, las ratas premanecieron en un acceso de alimento *ad libitum*, y tuvieron líneas de catéter limpiadas diariamente con un chorro con 30 unidades/ml de solución salina heparinizada que contiene 66 mg/ml de Timentin para prevenir la coagulación de la sangre y la infección en los catéteres.

Auto Administración de Nicotina:

[0268] Después de una recuperación exitosa de la cirugía de implante de catéter, nuevamente se privó a las ratas de alimento hasta 85% de su peso corporal libre de alimentación. Una vez comenzaron las sesiones de auto administración, se entrenó a los sujetos para auto administrar Nicotina IV en sesiones de línea base de 1 hora, 5 días por semana, bajo un horario de refuerzo FR1-TO-20 hasta que se alcanzó una repuesta estable. La respuesta estable se definió como menos de una variabilidad del 20% a lo largo de 3 sesiones consecutivas. Después de la adquisición de una respuesta estable para nicotina, se evaluaron varias dosis de ácido 3-[(3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-4-oxocromen-7-iloxi)metil]benzoico utilizando un diseño cuadrado latino entre sujetos. Se permitió que las ratas se auto administraran nicotina después del tratamiento con cada dosis de ácido 3-[(3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-4-oxocromen-7-iloxi)metil]benzoico durante 1 sesión de prueba, y subsecuentemente se "rebaselineó" durante 1-3 días antes de la siguiente dosis de prueba durante una prueba de sesiones de auto administraciones. Después de la evaluación del primer compuesto, las ratas recibieron el compuesto de control positivo, mecamilamina (1.5 mg/kg), administrado de acuerdo con un diseño cruzado.

[0269] Durante las sesiones de SA, las ratas se limpiaron con un chorro de solución salina antes de la sesión de prueba para asegurar la abertura del carácter, y se limpiaron nuevamente con chorro después de las sesiones de prueba con 30 unidades/ml de solución salina heparinizada que contiene 66 mg/ml de Timentin, para prevenir la coagulación de la sangre y la infección en los catéteres. Si la abertura del catéter se cuestiona, demostrada por un desplazamiento inesperado en las velocidades de respuesta, o incapacidad para extraer sangre del catéter, se infunde 0.1 ml de un anestésico de corta acción (Brevital). Los animales con catéteres abiertos exhiben pérdidas rápidas

de tono muscular dentro de 3 segundos. Las ratas con catéteres no abiertos de acuerdo con la prueba de Brevital se retiraron del experimento.

Análisis de Datos

[0270] Los datos se recolectaron en línea a partir de múltiples cámaras operantes, y se reportaron como un promedio acumulado del número de prensas de barra para nicotina. Los datos se analizaron utilizando el paquete estadístico StatView en un computador PC compatible.

Resultados

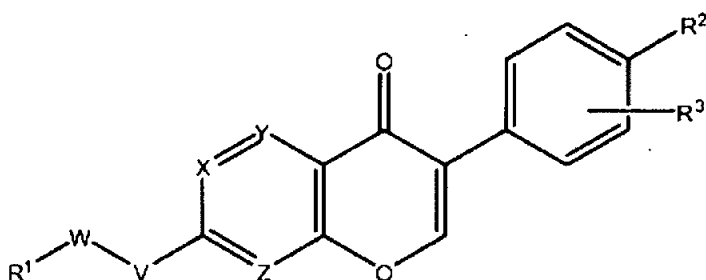
Efecto del ácido 3-[(3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-4-oxocromen-7-iloxi)metil]-1-benzoico sobre la Auto Administración de Nicotina

[0271] Las dosis incrementadas de 3-[(3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-4-oxocromen-7-iloxi)metil]benzoico administradas tal como se describe en el protocolo anterior redujeron el número de prensas de barra (graficadas como el número de infusiones) para la administración de nicotina, tal como se muestra en la Figura 1.

[0272] Se obtuvieron resultados similares en la evaluación de otros compuestos de la Fórmula I.

Lo que se reivindica es:

1. Un compuesto de la Fórmula I:



Formula I

en donde:

R^1 es fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^2 es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alquilo inferior opcionalmente sustituido, ciano, heteroarilo opcionalmente sustituido, $C(O)OR^5$, $-C(O)R^5$, $-SO_2R^{15}$, $-B(OH)_2$, $-OP(O)(OR^5)_2$, $-C(NR^{20})NHR^{22}$, $-NHR^4$, o $C(O)NHR^5$, en el cual,

R^4 es hidrógeno, $-C(O)NHR^5$, o $-SO_2R^{15}$, o $-C(O)R^5$;

R^5 es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido;

R^{15} es alquilo inferior opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido; o

R^2 es $-O-Q-R^6$, en el cual Q es un enlace covalente o alquileo inferior y R^6 es heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, ciano, amino opcionalmente sustituido, alquilo inferior, alcoxi inferior, o halo;

X, Y y Z se eligen de $-CR^7-$ y $-N-$, en el cual R^7 es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, o halo;

V es oxígeno, azufre, o $-NH-$; y

W es $-Q^1-T-Q^2-$, en donde

Q^1 es un enlace covalente o alquileo C_{1-6} lineal o ramificado opcionalmente sustituido con hidroxí, alcoxi inferior, amino, ciano, u $=O$;

Q^2 es alquileo C_{1-6} lineal o ramificado opcionalmente sustituido con hidroxí, alcoxi inferior, amino, ciano, u $=O$; y

T es un enlace covalente, $-O-$, o $-NH-$, o

T y Q^1 pueden juntos formar un enlace covalente,

R^{20} y R^{22} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, hidroxí, alquilo C_{1-15} , alquénilo C_{2-15} , alquínilo C_{2-15} , cicloalquilo, heterocíclico, arilo, bencilo, y heteroarilo,

en donde las mitades alquilo, alquénilo, alquínilo, cicloalquilo, heterocíclico, arilo, bencilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidas con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo, mono o dialquilamino, alquilo o arilo o heteroaril amida, CN, O-alquilo C_{1-6} , CF_3 , $COOH$, OCF_3 , $B(OH)_2$, $Si(CH_3)_3$, arilo, y heteroarilo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde,

R^1 está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, $=O$, $B(OH)_2$, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , CN , OR^{20} , SR^{20} , $N(R^{20})_2$, $S(O)R^{22}$, SO_2R^{22} , $SO_2N(R^{20})_2$, $S(O)_3R^{20}$, $P(O)(OR^{20})_2$, $SO_2NR^{20}COR^{22}$, $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$, $SO_2NR^{20}CON(R^{20})_2$, $NR^{20}COR^{22}$, $NR^{20}CO_2R^{22}$, $NR^{20}CON(R^{20})_2$, $NR^{20}C(NR^{20})NHR^{22}$, COR^{20} , CO_2R^{20} , $CON(R^{20})_2$, $C(O)N(R^{20})_2$, $C(S)N(R^{20})_2$, $C(O)NR^{20}SO_2R^{22}$, $NR^{20}SO_2R^{22}$, $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$, $CONR^{20}SO_2R^{22}$, $OC(O)R^{20}$, $C(O)OCH_2OC(O)R^{20}$, y $OCON(R^{20})_2$, y

en donde adicionalmente cada sustituyente alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, y heterociclilo opcional está adicionalmente opcionalmente sustituido con arilo, heteroarilo, halo, NO_2 , alquilo, $=O$, $B(OH)_2$, CF_3 , OCF_3 , $Si(CH_3)_3$, amino, mono- o di- alquilamino, alquilo o arilo o heteroaril amida, $NR^{20}COR^{22}$, $NR^{20}SO_2R^{22}$, COR^{20} , CO_2R^{20} , $CON(R^{20})_2$, $C(O)N(R^{20})_2$, $C(S)N(R^{20})_2$, $NR^{20}CON(R^{20})_2$, $OC(O)R^{20}$, $OC(O)N(R^{20})_2$, $S(O)_3R^{20}$, $P(O)(OR^{20})_2$, SR^{20} , $S(O)R^{22}$, SO_2R^{22} , $SO_2N(R^{20})_2$, CN , o OR^{20} .

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde X, Y, y Z son $-CH-$.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en donde, R^2 y R^3 son independientemente alquilo, amino, $-B(OH)_2$, $-C(NR^{20})NHR^{22}$, $-C(O)NHR^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, ciano, hidrógeno, halógeno, alcoxi inferior, $-NHSO_2R^{15}$, hidroxilo, $-OP(O)(OR^5)_2$, o $-SO_2R^5$.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde V es -O-.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde Q¹ y/o Q² es alquileo ramificado.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde Q¹ y T forman juntos un enlace covalente y Q² es metileno de tal forma que W es metileno.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde R² es hidroxilo o -NHSO₂CH₃ y R³ es hidrógeno.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres miembros seleccionados de alquilo inferior, B(OH)₂, C(O)N(R²⁰)₂, C(S)N(R²⁰)₂, CF₃, CN, CON(R²⁰)₂, COOR²⁰, halógeno, heteroarilo, OCF₃, OR²⁰, y fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 miembros seleccionados de CF₃; halógeno, OR²⁰, CN, heteroarilo, C(O)OR²⁰, y alquilo inferior.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 seleccionado del grupo que consiste de:

ácido 3-((3-(4-hidroxifenil)-4-oxo-4H-cromen-7-iloxi)metil)benzoico;
 3-((3-(4-hidroxifenil)-4-oxo-4H-cromen-7-iloxi)metil)benzoato de metilo;
 3-((3-(4-(metilsulfonamido)fenil)-4-oxo-4H-cromen-7-iloxi)metil)benzoato de metilo;
 propionato de 4-((3-(4-hidroxifenil)-4-oxo-4H-cromen-7-iloxi)metil)fenilo;
 4-((3-(4-hidroxifenil)-4-oxo-4H-cromen-7-iloxi)metil)benzoato de metilo;
 ácido 4-((3-(4-hidroxifenil)-4-oxo-4H-cromen-7-iloxi)metil)benzoico;

ácido 3-((3-(4-aminofenil)-4-oxo-4H-cromen-7-iloxi)metil)benzoico;
 3-((3-(4-aminofenil)-4-oxo-4H-cromen-7-iloxi)metil)benzoato de alilo;
 3-((3-(4-(metilsulfonamido)fenil)-4-oxo-4H-cromen-7-iloxi)metil)benzoato
 de alilo;
 ácido 3-((3-(4-(metilsulfonamido)fenil)-4-oxo-4H-cromen-7-
 iloxi)metil)benzoico;
 3-((3-(4-(2-amino-2-oxoetoxi)fenil)-4-oxo-4H-cromen-7-
 iloxi)metil)benzoato de metilo;
 3-((3-(4-acetoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-7-iloxi)metil)benzoato de metilo;
 3-((3-(4-hidroxifenil)-4-oxo-4H-cromen-7-iloxi)metil)benzoato de
 isopropilo;
 3-[[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]bencencarbonitrilo;
 3-(4-hidroxifenil)-7-[[3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)fenil]metoxi]cromen-4-
 ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-[[3-(trifluorometil)fenil]metoxi]cromen-4-ona;
 7-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metoxi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 3-[[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]benzoato de prop-2-enilo;
 3-[[3-(4-aminofenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]bencencarbonitrilo;
 3-[[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]benzamida;
 3-[[3-(4-[(metilsulfonil)amino]fenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]benzamida;
 3-[[3-(4-[(metilsulfonil)amino]fenil)-4-oxocromen-7-
 iloxi]metil]bencencarbonitrilo;
 3-[[3-(4-[(metilsulfonil)amino]fenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]benzoato de
 metiletilo;
 3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-7-[[3-(trifluorometil)fenil]metoxi]cromen-4-
 ona;
 3-[[3-(4-aminofenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]benzamida;
 3-(4-hidroxifenil)-7-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metoxi]cromen-4-ona;
 3-(4-aminofenil)-7-[[3-(trifluorometil)fenil]metoxi]cromen-4-ona;

3-(4-aminofenil)-7-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metoxi]cromen-4-ona;
 3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-7-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metoxi]cromen-4-ona;
 3-[[3-(4-aminofenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]benzoato de metiletilo;
 3-({3-[4-(hidroximetil)fenil]-4-oxocromen-7-iloxi}metil)benzoato de metilo;
 3-({3-[4-(dihidroxiborametil)fenil]-4-oxocromen-7-iloxi}metil)benzoato de metilo;
 3-[[3-(4-carbamoilfenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]benzoato de 3,3-dimetil-3-silabutilo;
 3-[(3-{3-[(metilsulfonil)amino]fenil}-4-oxocromen-7-iloxi)metil]benzoato de 3,3-dimetil-3-silabutilo;
 3-[[3-(3-cianofenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]benzoato de 3,3-dimetil-3-silabutilo;
 3-[[3-(4-[[4-metilfenil]sulfonil]amino)fenil]-4-oxocromen-7-iloxi]metil]benzoato de metilo;
 3-({3-[4-(amino(hidroxiimino)metil)fenil]-4-oxocromen-7-iloxi}metil)benzoato de metilo;
 ácido 3-[(2-hidroxi-3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-4-oxocroman-7-iloxi)metil]benzoico;
 ácido 3-[[3-(4-carbamoilfenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]benzoico, metanol, metanol;
 ácido 3-({3-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-oxocromen-7-iloxi}metil)benzoico;
 ácido 4-((3-(4-hidroxifenil)-4-oxo-4H-cromen-7-iloxi)metil)fenilborónico;
 ácido 3-((3-(4-hidroxifenil)-4-oxo-4H-cromen-7-iloxi)metil)fenilborónico;
 N-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil](3-[[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]fenil)carboxamida;
 (3-[[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]fenil)-N-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]carboxamida;
 3-[[3-(4-carbamoilfenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]benzoato de metiletilo;
 2-[[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]bencencarbonitrilo;

y

4-[[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil]bencencarbonitrilo.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde R^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres miembros seleccionados de alquilo inferior, $B(OH)_2$, $C(O)N(R^{20})_2$, $C(S)N(R^{20})_2$, CF_3 , CN , $CON(R^{20})_2$, $COOR^{20}$, halógeno, heteroarilo, OCF_3 , OR^{20} , y fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 miembros seleccionados de CF_3 , halógeno, OR^{20} , CN , heteroarilo, $C(O)OR^{20}$, y alquilo inferior.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde R^1 es seleccionado del grupo que consiste de oxadiazol, oxazol, pirazol, tiazol, piridina, indolizínico, benzotiazolilo, benzotienilo, tiadiazol, pirrol, imidazol, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, tiazol, isotiazol, fenazina, oxazol, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, e imidazolina.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde R^1 es oxadiazol opcionalmente sustituido.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, seleccionado del grupo que consiste de:

3-(4-hidroxifenil)-7-((5-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)-4H-cromen-4-ona;

3-(4-hidroxifenil)-7-((5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)-4H-cromen-4-ona;

3-(4-hidroxifenil)-6-((3-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)-4H-cromen-4-ona;

3-(4-hidroxifenil)-7-((3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)-4H-cromen-4-ona;

N-(4-(4-oxo-7-((5-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)-4H-cromen-3-il)fenil)metansulfonamida;

3-(4-aminofenil)-7-((5-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)-4H-cromen-4-ona;

7-((5-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)-3-(4-hidroxifenil)-4H-cromen-4-ona;

3-(4-aminofenil)-7-((5-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)-4H-cromen-4-ona;

N-(4-(7-((5-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)-4-oxo-4H-cromen-3-il)fenil)metansulfonamida;

3-(4-hidroxifenil)-7-((5-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)-4H-cromen-4-ona;

7-((5-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)-3-(4-hidroxifenil)-4H-cromen-4-ona;

7-((5-(2,5-bis(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)-3-(4-hidroxifenil)-4H-cromen-4-ona;

7-((5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il))metoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

3-(4-metoxifenil)-7-([5-(2-metoxifenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metoxi)cromen-4-ona;

3-(4-hidroxifenil)-2-(trifluorometil)-6-((5-[3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il))metoxi)cromen-4-ona;

3-(4-hidroxifenil)-6-((5-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il))metoxi)-2-(trifluorometil)cromen-4-ona;

6-((5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il))metoxi)-3-(4-hidroxifenil)-2-(trifluorometil)cromen-4-ona;

3-(3-([3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencencarbonitrilo;

3-(4-hidroxifenil)-7-([5-(3-(1H-1,2,3,4-tetraazol-5-il)fenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metoxi)cromen-4-ona;

ácido 3-(3-([3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico;

3-(3-([3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoato de prop-2-enilo;

7-([5-(3-fluorofenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

3-(3-([3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoato de metiletilo;

7-([5-(3-fluorofenil)(1,3,4-oxadiazol-2-il)]metoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

3-(4-hidroxifenil)-7-([5-[3-(trifluorometil)fenil](1,3,4-oxadiazol-2-il)]metoxi)cromen-4-ona;

3-[7-([5-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)]metoxi)-4-oxocromen-3-il]bencencarbonitrilo;

7-([5-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)]metoxi)-3-[3-[(metilsulfonil)amino]fenil]cromen-4-ona;

7-([5-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)]metoxi)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]cromen-4-ona;

4-[7-([5-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)]metoxi)-4-oxocromen-3-il]bencencarbonitrilo;

4-[7-([5-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)]metoxi)-4-oxocromen-3-il]benzamida;

3-(3-acetilfenil)-7-([5-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)]metoxi)cromen-4-ona;

7-([5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,3,4-oxadiazol-2-il)]metoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

3-[7-({5-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)})metoxi]-4-oxocromen-3-il]benzoato de metilo;
 7-({3-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-5-il)})etoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 3-(4-fluorofenil)-7-{{5-(2-metoxifenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)}metoxi}cromen-4-ona;
 3-(4-metilfenil)-7-({5-[3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)})metoxi}cromen-4-ona;
 4-[4-oxo-7-({5-[3-(trifluorometriil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)})metoxi}cromen-3-il]bencencarbonitrilo;
 3-(3-fluorofenil)-7-({5-[3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)})metoxi}cromen-4-ona;
 7-({5-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)})etoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 7-({5-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)})metoxi)-3-(4-{{(4-metilfenil)sulfonil}amino}fenil)cromen-4-ona;
 7-{{5-(3-clorofenil)(1,3,4-oxadiazol-2-il)}metoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 7-{{5-(4-fluorofenil)(1,3,4-oxadiazol-2-il)}metoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 7-({5-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)})metoxi)-3-[4-(hidroximetil)fenil]cromen-4-ona;
 ácido 4-[7-({5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)})metoxi]-4-oxocromen-3-il]benzoico;
 2-fluoro-5-[7-({5-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)})metoxi]-4-oxocromen-3-il]bencencarbonitrilo;
 7-({3-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-5-il)})etoxi)-3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}cromen-4-ona;
 3-[4-(dihidroxiborametil)fenil]-7-({3-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-5-il)})etoxi}cromen-4-ona;

7-[[5-(4-fluorofenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metoxi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 7-[[5-(4-fluorofenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metoxi]-3-[4-
 [(metilsulfonil)amino]fenil]cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-[[5-(3-piridil)(1,3,4-oxadiazol-2-il)]metoxi]cromen-4-ona;
 7-[[5-(4-fluorofenil)(1,3,4-oxadiazol-2-il)]etoxi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-[[5-(3-piridil)(1,3,4-oxadiazol-2-il)]etoxi]cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-[[3-(3-piridil)(1,2,4-oxadiazol-5-il)]metoxi]cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-[[3-[3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-5-il)]metoxi]cromen-4-ona;
 7-[[3-[3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-5-il)]metoxi]-3-[4-[[3-[3-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-5-il)]metoxi]fenil]cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-[[5-(4-piridil)(1,3,4-oxadiazol-2-il)]etoxi]cromen-4-ona;
 3-[4-(dihidroxiborametil)fenil]-7-[[5-(4-fluorofenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metoxi]cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-[[5-(4-piridil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]etoxi]cromen-4-ona;
 7-[[5-(4-fluorofenil)(1,3,4-oxadiazol-2-il)]metoxi]-3-[4-[(metilsulfonil)amino]fenil]cromen-4-ona;
 7-[[3-(3-aminofenil)(1,2,4-oxadiazol-5-il)]metoxi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-[[5-(3-piridil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]etoxi]cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-[[5-(3-piridil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metoxi]cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-[[5-(2-piridil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metoxi]cromen-4-ona;
 7-[[3-(5-bromo(3-piridil))(1,2,4-oxadiazol-5-il)]etoxi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

3-(4-hidroxifenil)-7-[(5-(2-piridil)(1,2,4-oxadiazol-3-il))etoxi]cromen-4-ona;
 7-((1R)-1-{3-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-5-il))etoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 7-({3-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-5-il)}metoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 7-((1S)-1-{3-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-5-il))etoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 7-((1R)-1-{3-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-5-il))etoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 7-(1-{3-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-5-il)}-isopropoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-[[5-(2-metoxifenil)(1,3,4-oxadiazol-2-il)]metoxi]cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-[[5-(4-metoxifenil)(1,3,4-oxadiazol-2-il)]metoxi]cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-[[5-(2-metilfenil)(1,3,4-oxadiazol-2-il)]metoxi]cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-[[5-(3-metilfenil)(1,3,4-oxadiazol-2-il)]metoxi]cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-[[5-(4-metilfenil)(1,3,4-oxadiazol-2-il)]metoxi]cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-({5-[4-(trifluorometil)fenil](1,3,4-oxadiazol-2-il)}metoxi)cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-[[5-(4-metoxifenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metoxi]cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-[[5-(3-metoxifenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metoxi]cromen-4-ona;
 7-[[5-(4-clorofenil)(1,3,4-oxadiazol-2-il)]metoxi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

7-{{5-(2-clorofenil)(1,3,4-oxadiazol-2-il)}metoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona; y
 3-(4-hidroxifenil)-7-{{5-(3-metoxifenil)(1,3,4-oxadiazol-2-il)}metoxi}cromen-4-ona.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde R¹ es oxazol opcionalmente sustituido.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, seleccionado del grupo que consiste de:

3-(4-hidroxifenil)-7-{{2-fenil(1,3-oxazol-4-il)}metoxi}cromen-4-ona;
 7-{{5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]isoxazol-3-il}metoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-7-{{2-fenil(1,3-oxazol-4-il)}metoxi}cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-{{5-[3-(trifluorometil)fenil]isoxazol-3-il}metoxi}cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-{{3-[3-(trifluorometil)fenil]isoxazol-5-il}metoxi}cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-{{5-fenilisoxazol-3-il}metoxi}cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-{{2-[3-(trifluorometil)fenil](1,3-oxazol-4-il)}metoxi}cromen-4-ona;
 7-{{5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il}metoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 7-{{5-(3,4-diclorofenil)isoxazol-3-il}metoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 7-{{2-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,3-oxazol-4-il)}metoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 2-{{3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi}metil}-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo;

ácido 2-{[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil}-1,3-oxazol-4-carboxílico;

2-{[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]metil}(1,3-oxazol-4-il))-N-metilcarboxamida;

7-{[2-(4-clorofenil)(1,3-oxazol-4-il)]metoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

7-{[2-(3,4-difluorofenil)(1,3-oxazol-4-il)]metoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

7-{[2-(3,5-difluorofenil)(1,3-oxazol-4-il)]metoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

7-{[2-(4-fluorofenil)(1,3-oxazol-4-il)]metoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

3-(4-hidroxifenil)-7-{[2-(3,4,5-trifluorofenil)(1,3-oxazol-4-il)]metoxi}cromen-4-ona;

3-(4-hidroxifenil)-7-[(5-(2-piridil)isoxazol-3-il)metoxi]cromen-4-ona;

7-(3-{2-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil](1,3-oxazol-4-il)}propoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona; y

4-[7-({2-[5-fluoro-3-(trifluorometil)fenil](1,3-oxazol-4-il)}metoxi)-4-oxocromen-3-il]fenil dihidrógeno fosfato.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde R¹ es tiazol opcionalmente sustituido.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, seleccionado del grupo que consiste de:

3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-7-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil](1,3-tiazol-5-il)}metoxi)cromen-4-ona;

4-[7-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil](1,3-tiazol-5-il)}metoxi)-4-oxocromen-3-il]benzoato de etilo;

3-[7-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil](1,3-tiazol-5-il)})metoxi]-4-oxocromen-3-il]benzoato de metilo;
 3-(4-hidroxifenil)-7-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil](1,3-tiazol-5-il)})metoxi)cromen-4-ona;
 3-(4-[[4-metilfenil]sulfonil]amino)fenil)-7-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil](1,3-tiazol-5-il)})metoxi)cromen-4-ona; y
 3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-7-({2-[4-(trifluorometil)fenil](1,3-tiazol-4-il)})metoxi)cromen-4-ona.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde R¹ es piridina opcionalmente sustituida.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, seleccionado del grupo que consiste de:

3-(4-hidroxifenil)-7-(4-piridilmetoxi)cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-(2-piridilmetoxi)cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-{{6-(trifluorometil)(3-piridil)}metoxi}cromen-4-ona;
 7-{{6-(trifluorometil)(3-piridil)}metoxi}-3-(4-{{6-(trifluorometil)(3-piridil)}metoxi}fenil)cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-[(6-pirazolil(3-piridil))metoxi]cromen-4-ona; y
 3-(4-hidroxifenil)-7-(3-piridilmetoxi)cromen-4-ona.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde R¹ es pirazol opcionalmente sustituido.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, seleccionado del grupo que consiste de:

7-{2-[4-(4-clorofenil)pirazolil]etoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;

1-{2-[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]etil}pirazol-4-carboxilato de etilo; y
3-(4-hidroxifenil)-7-{2-[3-(trifluorometil)pirazolil]etoxi}cromen-4-ona.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde R^1 es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno a tres miembros seleccionados de alquilo inferior, $B(OH)_2$, $C(O)N(R^{20})_2$, $C(S)N(R^{20})_2$, CF_3 , CN , $CON(R^{20})_2$, $COOR^{20}$, halógeno, heteroarilo, OCF_3 , OR^{20} , y fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 miembros seleccionados de CF_3 , halógeno, OR^{20} , CN , heteroarilo, $C(O)OR^{20}$, y alquilo inferior.

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en donde R^1 es seleccionado del grupo que consiste de tetrahidrofuranilo, morfolino, oxatiano, tiomorfolino, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, triazolidino, piperazinilo, dihidropiridino, pirrolidinilo, imidazolidino, hexahidropyrimidina, hezahidropiridazina, e imidazolina.

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, en donde R^1 es piperazinilo.

26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 25, seleccionado del grupo que consiste de:

3-(4-hidroxifenil)-7-{2-[4-(4-metoxifenil)piperazinil]etoxi}cromen-4-ona;
7-{2-[4-(4-fluorofenil)piperazinil]etoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
7-{2-[4-(3-clorofenil)piperazinil]etoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
3-(4-hidroxifenil)-7-(2-{4-[3-(trifluorometil)fenil]piperazinil}etoxi)cromen-4-ona;
3-(4-hidroxifenil)-7-(2-piperaziniletoxi)cromen-4-ona;

N-(3-fluorofenil)(4-{2-[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-
 iloxi]etil}piperazinil)carboxamida;
 7-[2-(4-{[(4-fluorofenil)amino]tioxometil}piperazinil)etoxi]-3-(4-
 hidroxifenil)cromen-4-ona;
 N-(2,4-difluorofenil)(4-{2-[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-
 iloxi]etil}piperazinil)carboxamida;
 7-{2-[4-(2-fluorofenil)piperazinil]etoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-{2-[4-(2-metilfenil)piperazinil]etoxi}cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-{2-[4-(2-metoxifenil)piperazinil]etoxi}cromen-4-ona;
 7-{2-[4-(3-fluorofenil)piperazinil]etoxi}-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-{2-[4-(3-metilfenil)piperazinil]etoxi}cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-{2-[4-(3-metoxifenil)piperazinil]etoxi}cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-(2-{4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazinil}etoxi)cromen-4-
 ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-{2-[4-(4-metilfenil)piperazinil]etoxi}cromen-4-ona; y
 3-(4-hidroxifenil)-7-(2-{4-[2-(trifluorometil)fenil]piperazinil}etoxi)cromen-4-
 ona.

27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R^3 es hidrógeno.

28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, en donde R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres miembros seleccionados de alquilo inferior, $B(OH)_2$, $C(O)N(R^{20})_2$, $C(S)N(R^{20})_2$, CF_3 , CN , $CON(R^{20})_2$, $COOR^{20}$, halógeno, heteroarilo, OCF_3 , OR^{20} , y fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 miembros seleccionados de CF_3 , halógeno, OR^{20} , CN , heteroarilo, $C(O)OR^{20}$, y alquilo inferior.

29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 28, en donde T es un enlace covalente.

30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 29 seleccionado del grupo que consiste de:

7-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetoxi]-3-(4-metoxifenil)cromen-4-ona;
 7-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetoxi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-[[3-(trifluorometil)fenil]etoxi]cromen-4-ona;
 7-[2-(3-fluorofenil)-2-oxoetoxi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-{2-oxo-2-[4-(trifluorometil)fenil]etoxi}cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-{2-oxo-2-[2-(trifluorometil)fenil]etoxi}cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-(2-feniletoxi)cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-(3-fenilpropoxi)cromen-4-ona;
 7-((2S)-2-hidroxi-3-fenilpropoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona; y
 7-[2-(4-fluorofenil)etoxi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona.

31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 28, en donde T es -NH- u -O-.

32. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 31 seleccionado del grupo que consiste de:

2-[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]-n-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida;
 7-(3-[[3-(3,5-difluorofenil)metil]amino]-2-hidroxipropoxi)-3-(4-metoxifenil)cromen-4-ona;
 7-[(2S)-2-hidroxi-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propoxi]-3-(4-metoxifenil)cromen-4-ona;
 2-[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]-N-[2-(trifluorometil)fenil]acetamida;

N-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]acetamida;
 N-(3-fluorofenil)-2-[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]acetamida;
 7-[(2S)-2-hidroxi-3-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)propoxi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 3-(4-hidroxifenil)-7-[2-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}amino)etoxi]cromen-4-ona;
 7-((2S)-3-({[3,5-difluorofenil]metil}amino)-2-hidroxi)propoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona;
 N-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-[3-(4-hidroxifenil)-4-oxocromen-7-iloxi]acetamida;
 7-(2-({[4-fluorofenil]etil}amino)etoxi)-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona; y
 7-[2-(4-clorofenoxi)etoxi]-3-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona.

33. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

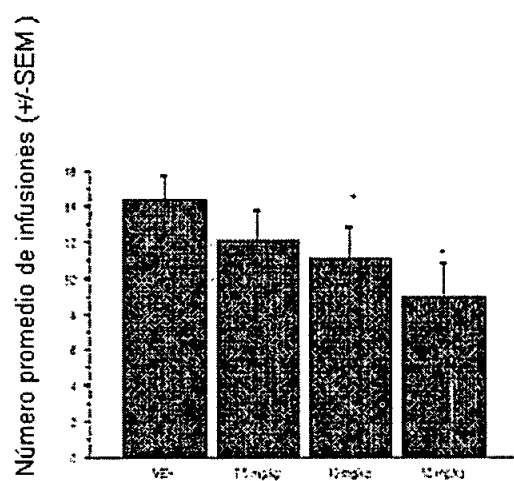
34. Un método de tratamiento de la dependencia química de un agente productor de dopamina, que comprende administrar una dosis terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 a un mamífero en necesidad del mismo.

35. El método de acuerdo con la reivindicación 34, en donde el agente productor de dopamina es seleccionado del grupo que consiste de cocaína, opiáceos, anfetaminas, nicotina, y alcohol.

36. El método de acuerdo con la reivindicación 35, en donde el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 es el ácido 3-[(3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-4-oxocromen-7-iloxi)metil]benzoico.

37. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 en donde el compuesto es el ácido 3-((3-(4-(metilsulfonamido)fenil)-4-oxo-4H-cromen-7-iloxi)metil)benzoico.

38. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 33, en donde el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 es el ácido 3-((3-(4-(metilsulfonamido)fenil)-4-oxo-4H-cromen-7-iloxi)metil)benzoico.



*. $P < 0.05$ comparado con las ratas tratadas con VEH

FIG. 1



No. 08-137618- -00000-0000

Fecha: 2008-12-29 16:42:37 Dep. 2020 NUECREACION
 Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
 Act: 411 PRESENTACION Folios: 498

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 319
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [x] 498
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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 []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Edson Narváez

Firma Responsable

Fecha 29-12-08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
 Conmutador: 3 82 08 40
 Fax: 350 52 20
 E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA

REFERENCIA	Radicación No.	8 137618
	Solicitud internacional	PCT/US2007/074665
	Fecha inicio fase nacional	27/02/2009
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	-3756

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

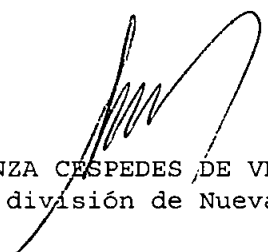
Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

300

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 8 137618



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 27 MAR. 2009
adpall