

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 751**

51 Int. Cl.:

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2010 E 10754594 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2013 EP 2470520**

54 Título: **Derivados de cromona, un procedimiento para su preparación y aplicaciones terapéuticas de los mismos**

30 Prioridad:

**01.09.2009 FR 0955944**  
**29.01.2010 US 336992 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.11.2013**

73 Titular/es:

**PIERRE FABRE MEDICAMENT (100.0%)**  
**45 Place Abel Gance**  
**92100 Boulogne, FR**

72 Inventor/es:

**SOKOLOFF, PIERRE;**  
**IMBERT, THIERRY;**  
**LERICHE, LUDOVIC;**  
**PATOISEAU, JEAN-FRANÇOIS y**  
**RIEU, JEAN-PIERRE**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 428 751 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados de cromona, un procedimiento para su preparación y aplicaciones terapéuticas de los mismos

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

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

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

La modulación selectiva de receptores DRD3 se puede lograr con moléculas que se unen selectivamente a DRD3 y que actúan como agonistas, como antagonistas o como agonistas parciales. La actividad antipsicótica que resulta de la modulación de la función de DRD3 se puede predecir en animales empleando modelos de ratones esquizofrénicos (Leriche L. *et al.*, *Neuropharmacology* 2003, 45, 174). Por otro lado se ha demostrado que el bloqueo selectivo de DRD3, pero no el bloqueo concomitante de DRD2 y DRD3, aumenta los niveles extracelulares de dopamina y acetilcolina, otro neuromediador, en la corteza prefrontal (Lacroix L.P. *et al.*, *Neuropsychopharmacol.* 2003, 28, 839). La dopamina y acetilcolina en esa región del cerebro son esenciales para la función cognitiva. En consecuencia se piensa que los antagonistas selectivos de DRD3 pueden mejorar la cognición, que se altera en la esquizofrenia y además en patologías neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer.

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

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

La depresión es una patología común del estado de ánimo que se caracteriza por sentimientos de intensa tristeza, pensamientos pesimistas y auto-desprecio, a menudo acompañados por pérdida de energía, entusiasmo y libido. La incapacidad de sentir placer a partir de experiencias normalmente placenteras, también conocidas como anhedonia, también se considera un síntoma común de la depresión. Un papel significativo en el placer y la motivación ha sido atribuido a las neuronas dopaminérgicas en una región del cerebro denominada núcleo accumbens (Koob G.F. *et al.*, *Sem. Neurosci.* 1992, 4, 139; Salamone J.D. *et al.*, *Behav. Brain Res.* 1994, 61, 117). Se ha sugerido que estas neuronas en consecuencia están implicadas en la neurobiología de la depresión, en especial anhedonia, y en los efectos terapéuticos de algunos medicamentos antidepressivos (Kapur S. and Mann J. *Biol. Psychiatry* 1992, 32, 1-17; Willner P., *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1997, 12, S7-S14). Se ha demostrado que varios tratamientos antidepressivos incrementan selectivamente la expresión de DRD3 en el núcleo accumbens (Lammers C.H. *et al.*, *Mol. Psychiatry* 2000, 5, 378), sugiriéndose que el aumento de la función de DRD3 podría ser una nueva forma de tratamiento antidepressivo. Un aumento en la función del receptor de D3 DRD3 se puede lograr usando agonistas o agonistas parciales de DRD3, que podrían en consecuencia constituir un tratamiento efectivo para la depresión.

La dependencia de drogas o sustancias adictivas, también conocida como adicción a las drogas, es una patología crónica y recurrente en el cual una conducta que implica asumir riesgos y la búsqueda de sustancias adictivas, y el comportamiento compulsivo de ingesta, persisten a pesar de las consecuencias negativas percibidas por el paciente (Deroche-Gamonet V. *et al.*, *Science* 2004, 305, 1014; Vanderschuren L.J. *et al.*, *Science* 2004, 305, 1017). El fenómeno de abstinencia que se produce durante la falta de consumo de sustancias adictivas puede ser disparado o

exacerbado por los estímulos ambientales que han adquirido una fuerza motivadora como resultado de haber sido repetidamente asociados con los efectos de una droga, tanto en el hombre (Childress A.R. *et al.*, *Am. J. Psychiatry* 1999, 156, 11; Robinson T.E. *et al.*, *Brain Research Reviews* 1993, 18, 247) como en animales (Goldberg S.R. *et al.*, *NIDA Res. Monogr.* 1981, 37, 241; Arroyo M. *Psychopharmacology* 1999, 140, 331). En animales, los agonistas de DRD3 o antagonistas parciales altamente selectivos reducen específicamente las respuestas a los estímulos asociados con la cocaína (Pilla M. *Nature*, 1999, 400, 371; Le Foll, B. *Eur. J. Neurosci.* 2002, 15, 2016; Vorel S.R. *J. Neurosci.* 2002, 22, 9595), con un opiáceo (Frances H. *et al.*, *Neuroreport* 2004, 15, 2245) o con nicotina (Le Foll B. *et al.*, *Mol. Psychiatry* 2003, 8, 225), y no tienen influencia sobre los efectos primarios de las drogas. La densidad de DRD3 es anormalmente alta en el cerebro de adictos a la cocaína (Staley J.K. *et al.*, *J. Neurosci.* 1996, 16, 6106). Se considera en consecuencia que los agonistas parciales o antagonistas de DRD3 son medicamentos efectivos para facilitar la abstinencia y reducir el riesgo de recaída.

La enfermedad de Parkinson es una patología caracterizada por temblor en reposo, rigidez de miembros y aquinesia (dificultad en la iniciación de los movimientos). La enfermedad es causada por una degeneración de las neuronas dopaminérgicas. El tratamiento de la enfermedad de Parkinson se basa en la sustitución de dopamina mediante la administración de L-dihidroxifenilamina (L-DOPA) o agonistas de dopamina directos. El uso a largo plazo de L-DOPA, sin embargo, está asociado a un número muy significativo de casos que presentaron movimientos anormales denominados disquinesias. Se ha demostrado en un modelo de primate no humano de mal de Parkinson que la modulación de DRD3 con un agonista parcial altamente selectivo atenúa las disquinesias (Bezard E. *et al.*, *Nat. Med.* 2003, 6, 762). Los compuestos descritos en el presente documento en consecuencia se consideran tratamientos adicionales para la enfermedad de Parkinson. Por otra parte, se ha demostrado que un agonista de DRD3 incrementa la neurogénesis en la rata, de modo que los agonistas de DRD3 podrían también ser medicamentos que retrasen el avance de la enfermedad.

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

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

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

Las solicitudes de patente WO2003028728, WO2004004729 y WO2006077487 y la memoria de patente EP1841752 describen heteroaril fenilpiperazina butil carboxamidas como ligandos de DRD3. La solicitud de patente WO2008009741 menciona cromeno y tiocromeno carboxamidas que demuestran afinidad por el receptor dopaminérgico D3 como antipsicóticos. La solicitud de patente WO2006072608 menciona arilpiperazinas con propiedades de modulación de los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos para uso en trastornos neuropsiquiátricos como la esquizofrenia. La publicación *J. Med. Chem.* 2009, 52, 151 también menciona los mismos derivados. Todos los productos descritos en las memorias de patente antes citadas tienen una cadena carboxamida en su estructura, Los productos de la presente invención se diferencian de los compuestos descritos por el hecho de no poseer una cadena carboxamida pero, sorprendentemente, son potentes ligandos de receptores dopaminérgicos D3.

Como se ha usado anteriormente, la expresión "receptor de dopamina D3", "receptor D3" o "DRD3" denota un subtipo de receptor de dopamina fundamentalmente expresado en el sistema límbico (Sokoloff P *et al.*, *Nature*, 1990, 347, 146-151). DRD3 se describe en la solicitud de patente internacional WO 91/15513.

Como se ha usado anteriormente, la expresión "agonista parcial del receptor D3" denota un compuesto que forma un complejo con DRD3 y actúa como un agonista-antagonista combinado, es decir induce una respuesta fisiológica de una intensidad menor que aquella del mediador natural, dopamina. *In vitro*, en una célula que expresa DRD3, un agonista parcial de DRD3 produce una respuesta activa cuya intensidad máxima es inferior a la producida por dopamina o por un agonista completo, por ejemplo quinpirol (trans(-)-4aR-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-5-propil-1H(o 2H)pirazolo[3,4g]quinolina). Un agonista parcial de DRD3 puede impedir además parcialmente la respuesta

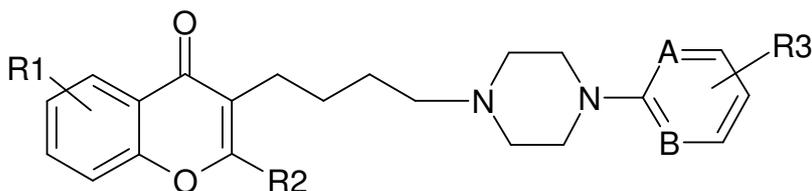
- 5 producida por dopamina o sus agonistas comp. *En vivo*, un agonista parcial de DRD3 produce respuestas dopaminérgicas, en especial cuando los niveles de dopamina son reducidos, como en el caso de ratas con lesiones causadas por 6-hidroxidopamina o en monos intoxicados con 1 metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP). Además, *en vivo* un agonista parcial de DRD3 puede actuar como un antagonista, en especial cuando el DRD3 está sujeto a una estimulación sostenida por dopamina.
- Un "antagonista de DRD3" denota una molécula que forma un complejo con DRD3 y que es capaz de prevenir una respuesta disparada por dopamina o un agonista de la misma en una célula que expresa DRD3.
- 10 Como se usa en el presente documento, la expresión "sales" denota sales de ácidos inorgánicos y sales de adición de bases de los compuestos de la presente invención. Preferentemente, las sales son farmacéuticamente aceptables, es decir, no son tóxicas para el paciente al cual se administran.
- La expresión "farmacéuticamente aceptable" hace referencia a entidades moleculares y composiciones que no producen efectos alérgicos adversos u otras reacciones indeseables cuando se administran a un animal o ser humano.
- 15 Cuando se usa en el presente documento, la expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye a todo diluyente, adyuvante o excipiente, como un conservante, desintegrador de relleno, agente humectante, emulsionante, dispersante, agente antibacteriano, o anti-fungal, o también a agentes que permitirían la absorción intestinal y digestiva y retardar la reabsorción. El uso de tales medios o vectores es muy conocido en la técnica. Salvo cuando el agente sea químicamente incompatible con un derivado de cromona, su uso en composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de acuerdo a la invención es aconsejable.
- 20 En el contexto de la invención, la expresión "tratamiento", como se usa en el presente documento, hace referencia a un medio para impedir o inhibir la aparición o avance de la condición a la cual se aplica la expresión, o de uno o más síntomas de esa condición.
- La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" hace referencia a una cantidad de un derivado de cromona que es efectivo en la obtención del efecto terapéutico deseado de acuerdo a la invención. De acuerdo a la invención, la expresión "paciente" hace referencia a un ser humano o mamífero no humano afectado o muy susceptible a ser afectado por una patología. Preferentemente, el paciente es un ser humano.
- 25 En el contexto de la presente invención, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> se entiende como una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada que contiene entre 1 y 4 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo o un grupo butilo.
- 30 En el contexto de la presente invención, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> se entiende como una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada que contiene entre 1 y 4 átomos de carbono y un átomo de oxígeno, por ejemplo un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi o un grupo butoxi.
- En el contexto de la presente invención, un grupo tioalcoxi C<sub>1-4</sub> se entiende como una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada que contiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, por ejemplo un grupo tiometoxi, un grupo tioetoxi, un grupo tiopropoxi o un grupo tiobutoxi.
- 35 En el contexto de la presente invención, un grupo dialquilamino C<sub>1-4</sub> se entiende como una amina disustituida con grupos alquilo C<sub>1-4</sub> lineales o ramificados, por ejemplo un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo dipropilamino o un grupo dibutilamino.
- En el contexto de la presente invención, halógeno hace referencia a flúor, cloro o bromo.
- 40 En el contexto de la presente invención, un grupo haloalquilo C<sub>1-4</sub> se entiende como un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> monosustituido, disustituido o trisustituido con un halógeno, por ejemplo un grupo CF<sub>3</sub>, un grupo CHF<sub>2</sub>, un grupo CH<sub>2</sub>F, un grupo CCl<sub>3</sub>, un grupo CHCl<sub>2</sub>, un grupo CH<sub>2</sub>Cl, un grupo CBr<sub>3</sub>, un grupo CHBr<sub>2</sub> o un grupo CH<sub>2</sub>Br.
- En el contexto de la presente invención, un grupo dialquilaminoalquilo C<sub>1-4</sub> se entiende como un grupo dialquilamino C<sub>1-4</sub> conforme a la definición anterior unido a un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> por un átomo de carbono, por ejemplo un grupo dimetilaminometilo, un grupo dimetilamino etilo, un grupo dietilaminometilo o un grupo dietilamino etilo. En el contexto de la presente invención, un grupo alcoxialquilo C<sub>1-4</sub> se entiende como un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> conforme se ha definido unido a un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> por un átomo de carbono, por ejemplo un grupo metoximetilo, un grupo etoximetilo, un grupo metoxietilo o un grupo etoxietilo.
- 45 En el contexto de la presente invención, un grupo hidroxialquilo C<sub>1-4</sub> se entiende como un grupo alquilo conforme se ha definido en el cual un átomo de hidrógeno es sustituido con un grupo hidroxilo, por ejemplo un grupo CH<sub>2</sub>OH, un grupo C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH, un grupo C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>OH o un grupo C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>OH.
- 50

En el contexto de la presente invención, un grupo (alquil C<sub>1-4</sub>) carbonilo se entiende como un grupo alquilo conforme se ha definido unido a un grupo carbonilo por el átomo de carbono, por ejemplo un grupo COCH<sub>3</sub>, un grupo COC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, un grupo COC<sub>3</sub>H<sub>7</sub> o un grupo COC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>.

5 En el contexto de la presente invención, un grupo (alcoxi C<sub>1-4</sub>) carbonilo se entiende como un grupo alcoxi conforme se ha definido unido a un grupo carbonilo por el átomo de carbono, por ejemplo un grupo COOCH<sub>3</sub>, un grupo COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, un grupo COOC<sub>3</sub>H<sub>7</sub> o un grupo COOC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>.

En el contexto de la presente invención, un grupo fenilalquilo C<sub>1-4</sub> se entiende como un grupo fenilo unido por un átomo de carbono a un grupo alquilo según se ha definido.

10 La invención se refiere a derivados de cromona, a procedimientos para su preparación, y a su uso como medicamento, como ligandos del receptor de DRD3, para el tratamiento de enfermedades, condiciones o trastornos neurológicos o psiquiátricos. Tales compuestos corresponden a la fórmula general 1.



Fórmula general I

en la que:

15 R1 representa uno o más sustituyente/s idéntico/s o diferente/s en el anillo de benceno, cada uno representa, independientemente, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, o un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> o un grupo OH o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> o un grupo -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O- en el que n = 1 o 2.

- R2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>.

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

20 - R3 representa un átomo de hidrógeno o uno o más sustituyente/s idéntico/s o diferente/s seleccionados del grupo integrado por: un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> o grupo tioalcoxi C<sub>1-4</sub>, un grupo -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O- en el que n = 1 o 2, un grupo NO<sub>2</sub>, un grupo NHSO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, un grupo NHR<sub>5</sub>, un grupo OH, un grupo haloalquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo CN, un grupo (alcoxi C<sub>1-4</sub>) carbonilo, un grupo (alquil C<sub>1-4</sub>) carbonilo, un grupo hidroxialquilo C<sub>1-4</sub> y un sustituyente bencilo o fenilo opcionalmente sustituido con un alcoxi C<sub>1-4</sub> o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> o un átomo de halógeno,

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

- R4 representa un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> o un grupo dialquilamino C<sub>1-4</sub> o un grupo alcoxialquilo C<sub>1-4</sub> o un grupo dialquilaminoalquilo C<sub>1-4</sub> o un grupo fenilo o fenilalquilo C<sub>1-4</sub>,

- R5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo (alquil C<sub>1-4</sub>) carbonilo o un grupo (alcoxi C<sub>1-4</sub>) carbonilo,

30 y además sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

- R1 representa uno o más sustituyente/s idéntico/s o diferente/s seleccionados del grupo integrado por un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, un grupo OH y un grupo -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O- en el que n = 1 o 2.

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

35 - R2 representa un átomo de hidrógeno.

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

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

- A y B simultáneamente representan un átomo de carbono.

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

- R3 representa uno o más sustituyente/s idéntico/s o diferente/s seleccionados del grupo integrado por: un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, un grupo -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O- en el que n = 1 o 2, un grupo NHSO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, un grupo OH y un grupo CN.

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

- 5
- R3, junto con el anillo de benceno que lo porta, representa un grupo indol o un grupo benzimidazol o un grupo carboestirilo.

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

- R1 representa uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes que respectivamente representan, independientemente, un grupo metoxi, o un grupo -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O- en el que n = 1 o un grupo OH.
- 10
- R2 representa un átomo de hidrógeno
  - A representa un átomo de carbono y B representa un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono
    - Cuando A y B representan un átomo de carbono:
      - R3 representa uno o dos sustituyente/s idéntico/s o diferente/s seleccionados del grupo integrado por: un átomo de hidrógeno, un grupo CN, un átomo de cloro, un átomo de flúor, un grupo OH, un grupo NO<sub>2</sub>, un grupo NHSO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, un grupo NHR<sub>5</sub>, un grupo CF<sub>3</sub>, un grupo metoxi,
      - o R3 constituye un anillo fusionado con el anillo de benceno que lo porta seleccionado del grupo integrado por: benzimidazol, benzoxazolona, indol, benzimidazolona y carboestirilo.
    - Cuando A representa un átomo de carbono y B representa un átomo de nitrógeno:
      - R3 representa un átomo de hidrógeno
- 15
- R4 representa un grupo metilo, o un grupo etilo, o a grupo dimetilamino etilo o un grupo etoximetilo.
  - R5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo COCH<sub>3</sub> o un grupo COOCH<sub>3</sub>
- 20

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

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

25

- 3-[4-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-butil]-6,7-dimetoxicromen-4-ona
- 3-[4-[4-(3-hidroxifenil)-piperazin-1-il]-butil]-6,7-dimetoxicromen-4-ona
- 6,7-dimetoxi-3-[4-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-cromen-4-ona
- 6,7-dimetoxi-3-[4-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-cromen-4-ona
- 3-[4-[4-(2,3-difluorofenil)-piperazin-1-il]-butil]-6,7-dimetoxicromen-4-ona

30

- 3-[4-[4-(1H-benzimidazol-4-il)-piperazin-1-il]-butil]-6,7-dimetoxicromen-4-ona
- 3-[4-[4-(1H-indol-4-il)-piperazin-1-il]-butil]-6,7-dimetoxicromen-4-ona
- 5-[4-[4-(6,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-butil]-piperazin-1-il]-1H-quinolin-2-ona
- 6,7-dimetoxi-3-[4-[4-(3-nitrofenil)-piperazin-1-il]-butil]-cromen-4-ona
- 3-[4-[4-(3-aminofenil)-piperazin-1-il]-butil]-6,7-dimetoxicromen-4-ona

35

- N-(3-[4-[4-(6,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-butil]-piperazin-1-il]-fenil)-metanosulfonamida
- N-(3-[4-[4-(6,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-butil]-piperazin-1-il]-fenil)-acetamida
- metil (3-[4-[4-(6,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-butil]-piperazin-1-il]-fenil)-carbamato
- 7-[4-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-butil]-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-8-ona
- 7-[4-[4-(2,3-difluorofenil)-piperazin-1-il]-butil]-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-8-ona

40

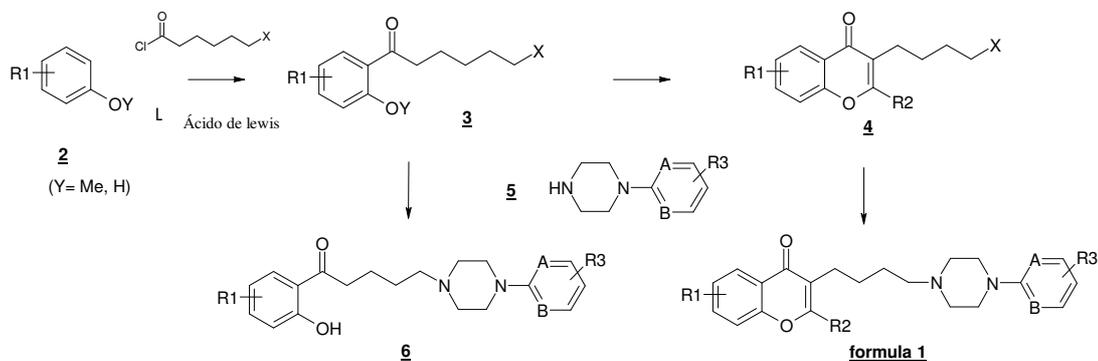
- 7-[4-[4-(3-nitrofenil)-piperazin-1-il]-butil]-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-8-ona

- 7-{4-[4-(3-aminofenil)-piperazin-1-il]-butil}-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-8-ona
- N-(3-{4-[4-(8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-acetamida
- N-(3-{4-[4-(8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-metanosulfonamida
- N-(3-{4-[4-(8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanosulfonamida
- 5 - 2-ácido dimetil amino etano sulfónico (3-{4-[4-(8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-amida
- 2-ácido metoxi etano sulfónico (3-{4-[4-(8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-amida
- 7-{4-[4-(1H-indol-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-8-ona
- 3-{4-[4-(3-trifluorometilfenil)-piperazin-1-il]-butil}-6,7-dimetoxicromen-4-ona
- 10 - 6-metoxi-3-[4-(4-fenil-piperazin-1-il)-butil]-cromen-4-ona
- 6-metoxi-3-[4-[4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il]-butil]-cromen-4-ona
- 6-metoxi-3-[4-[4-(3-trifluorometilfenil)-piperazin-1-il]-butil]-cromen-4-ona
- 7-{4-[4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il]-butil}-6-metil-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-8-ona
- 6,7-metoxi-7,6-hidroxi-3-[4-[4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il]-butil]-cromen-4-ona
- 15 - 7-{4-[4-(6,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-3H-benzoxazol-2-ona
- 4-[4-[4-(6,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-butil]-piperazin-1-il]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona

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

- 20 La presente invención se refiere además a un procedimiento de preparación de tales compuestos.

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



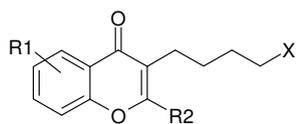
Esquema 1

- 25 Una reacción de Friedel-Crafts, o reacción de Fries con un compuesto metoxi aromático sustituido 2 (Y = Me), o compuesto de fenol sustituido 3 (Y = H) produce una cetona aromática 3 (Y = Me, H). Esa reacción usa un haluro de ácido hexanoico omega halogenado, como 6-bromohexanoil cloruro. La condensación tiene lugar con o sin solvente en presencia de un Acido de Lewis, como AlCl<sub>3</sub>, de acuerdo a un procedimiento análogo conforme se describe en *Chem. Ber.* 1939, 72, 1414, o *J. Org. Chem.* 1955, 20, 38 con cloro o bromoacetil cloruro o bromuro. En el presente documento, la reacción usa bromohexanoil cloruro, que es condensado en la posición orto de la función fenol para formar el derivado 3. En caso de emplearse un solvente, es posible usar un solvente clorado, como cloruro de metileno, para una reacción a temperatura ambiente o baja temperatura o, para una reacción a una temperatura más alta, dicloroetano o 1,1,2,2-tetracloroetano, por ejemplo. Los fenoles usados con los correspondientes sustituyentes son comercializados en el mercado, o conocidos de la bibliografía y se prepararon por desmetilación en presencia de agentes convencionalmente empleados para desmetilar compuestos metoxi aromáticos, como HBr y ácidos Lewis
- 30
- 35 La reacción de Friedel Crafts se puede ejecutar también sobre un anillo aromático metoxilado rico en electrones. El paso de desmetilación que produce el compuesto intermedio 3 puede tener lugar luego del paso de acilación. El fenol 3 (Y = H), así acilado, puede ser ciclizado con el acetal de dimetilformamida (= DMF) o de dimetilamina (= DMA), con calentamiento, para producir una cromona halogenada 4. Esta ciclización para formar una

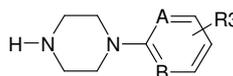
cromona se puede ejecutar también en DMF en presencia de  $\text{PCl}_5$  y eterato de  $\text{BF}_3$ , así como con etil formato en presencia de sodio de acuerdo a *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1944, 5, 302. El derivado halobutil de cromona 4 luego se pone en contacto con arilpiperazinas o heteroarilpiperazinas sustituidas de la fórmula 5 de manera convencional en presencia de una base como  $\text{K}_2\text{CO}_3$  o carbonato de caseína en acetonitrilo o metil etil cetona para producir los derivados de la fórmula 1. El procedimiento se usa con las piperazinas de la fórmula 5, donde A, B y R3 mantienen la definición anterior. Es posible aplicar una variante del procedimiento y comprende introducir la porción de piperazina antes de la formación del anillo de cromona: así, la condensación de la piperazina de la fórmula 5 con el fenol halogenado de la fórmula 3 bajo las mismas condiciones de alquilación convencionales en medio básico ( $\text{K}_2\text{CO}_3$  /  $\text{CH}_3\text{CN}$  o metil etil cetona) produce compuestos de la fórmula 6. La formación del anillo de cromona se puede así ejecutar por ciclización con DMF o el acetal de DMF o de DMA. Usando este procedimiento, la introducción de la piperazina antes de la ciclización a la cromona, permite obtener un compuesto ciclizado más puro que a través del procedimiento de formación de la cromona comenzando con el derivado 3 (Y = H). De hecho, las condiciones de calentamiento para la ciclización con DMF a una temperatura elevada generan dimetilamina que puede reaccionar con el derivado halogenado 3, produciendo un producto secundario (fórmula 4, X =  $\text{NMe}_2$ ), y requiere de purificación adicional. El experto en la técnica podrá seleccionar un procedimiento adecuado de acuerdo a los sustituyentes de la fenilpiperazina 5. Las modificaciones de los sustituyentes de piperazina también se pueden realizar en las últimas etapas, como por ejemplo usando la piperazina de la fórmula 5 (A = B = C, R3 = 3- $\text{NO}_2$ ). La reducción del grupo nitro en el producto de la fórmula 1 (A = B = C, R3 = 3- $\text{NO}_2$ ) convencionalmente se efectúa por reducción catalítica con hidrógeno usando paladio-sobre-carbono o níquel Raney, o por tratamiento con un metal como hierro en medio ácido, para producir la correspondiente anilina (fórmula 1, A = B = C, R3 = 3- $\text{NH}_2$ ). El grupo anilina puede así ser acilado en presencia de piridina u otra base con acetyl cloruro, produciéndose el derivado de acetamida, con metil cloroformate, produciéndose el metil carbamato, o con metanosulfonil cloruro, produciéndose la metilsulfonamida. La reacción del cloroetilsulfonil cloruro se puede ejecutar de la misma forma, y luego el compuesto intermedio de vinilo obtenido se puede poner en contacto con dimetilamina o con metóxido de sodio para obtener, respectivamente, un sustituyente de dimetilaminoetilsulfonamida o metoxietilsulfonamida. La bibliografía menciona arilpiperazinas heterocíclicas, como 4-piperazin-1-il-1H-indole, 4-piperazin-1-il-1H-benzimidazol, 7-piperazin-1-il-3H-benzoxazol-2-ona, 4-piperazin-1-il-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ona, 5-piperazin-1-il-1H-quinolin-2-ona. Las piperazinas heterocíclicas se pueden preparar sometiendo a una reacción las correspondientes anilinas con mostazas de nitrógeno (biscloroetilamines). Las mostazas de nitrógeno pueden ser N-sustituidas con un grupo protector bencilo, que es removible por hidrogenólisis simple con Pd/C bajo hidrógeno cuando se ha efectuado la condensación con piperazina (Fr2504532; Fr2524884; Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 8, 2675; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 11, 2345; J. Med. Chem. 2002, 45, 4128; J. Med. Chem. 2004, 47, 871; Synth. Commun. 2006, 36, 1983; Synthesis 1977, 33; Tet. Lett. 1970, 5265; Chem. Pharm. Bull. 1981, 29, 651 o 1979, 27, 2627; Tet. 2000, 56, 3245).

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

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



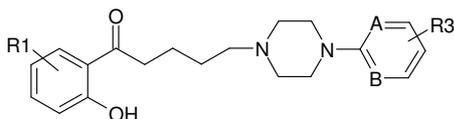
Formula 4



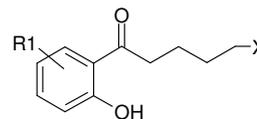
Formula 5

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

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



Formula 6



Formula 3

Los radicales R1, R3, A y B poseen los significados antes mencionados, bajo condiciones de alquilación en presencia de una base como  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  o  $\text{NEt}_3$ , en un solvente como acetonitrilo o metil etil cetona.

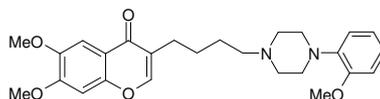
La invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 Dada la modulación selectiva de las transmisiones de dopamina ejercida por el DRD3 en las regiones límbicas, que están implicadas en los procedimientos emotivos y cognitivos, los compuestos de la invención resultan adecuados en varias aplicaciones terapéuticas y no interfieren con las transmisiones dopaminérgicas de los sistemas extrapiramidal, antehipofisial o vegetativo (por ejemplo el área postrema). Los compuestos de la invención se pueden así usar en la preparación de composiciones farmacéuticas y medicamentos para el tratamiento de enfermedades, condiciones o trastornos neurológicos o psiquiátricos que involucran al receptor de DRD3, como los estados psicóticos.
- 10 Además, dado que un efecto de los medicamentos antidepresivos es incrementar la expresión del receptor de DRD3 en regiones del cerebro involucradas en la motivación, los compuestos de la invención son capaces de imitar la acción de los medicamentos antidepresivos. Los compuestos se pueden así emplear en la preparación de composiciones farmacéuticas y medicamentos para el tratamiento de la depresión.
- 15 Considerando el rol del receptor de DRD3 en los estados de drogo-dependencia, las composiciones farmacéuticas o medicamentos basados en los compuestos conforme se describen en la presente invención se pueden administrar adecuadamente en estados asociados con la abstinencia y/o con el fin de facilitar la desintoxicación de individuos dependientes de la cocaína, heroína, alcohol, tabaco, y otras sustancias adictivas.
- Los compuestos de acuerdo a la invención, como agonistas parciales del receptor de DRD3 en general, se pueden emplear además como un tratamiento suplementario al tratamiento de la enfermedad de Parkinson con L-DOPA.
- Los compuestos de acuerdo a la invención, como agonistas parciales y antagonistas del receptor de DRD3 en general, se pueden también emplear en el tratamiento de temblor esencial.
- 20 En consecuencia, los compuestos de la fórmula **1**, bases o sales, se pueden usar en el tratamiento de condiciones neurológicas o psiquiátricas, en especial condiciones que se puedan tratar por agonistas del receptor de DRD3, agonistas parciales o antagonistas.
- 25 La invención se refiere además a un procedimiento de tratamiento de condiciones, enfermedades o trastornos neurológicos o psiquiátricos que comprende administrar un compuesto de la fórmula **1** en una cantidad terapéuticamente efectiva a un paciente que necesite el tratamiento. La invención se refiere además a compuestos de la fórmula **1** a ser usados como medicamentos.
- La invención se refiere además a compuestos de la fórmula **1** para la producción de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno neurológico o psiquiátrico, o una disfunción eréctil o una drogo-dependencia o una dependencia de sustancias adictivas.
- 30 La invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I) para la producción de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Párkinson, psicosis, esquizofrenia, disquinesias asociadas con la enfermedad de Parkinson, deficiencia cognitiva opcionalmente asociada con la edad o la enfermedad de Alzheimer, trastorno del estado de ánimo, temblor esencial, ansiedad, depresión, trastorno bipolar, impotencia sexual, eyaculación precoz, alcoholismo y adicción a la nicotina.
- 35 Los compuestos de la fórmula **1** de acuerdo a la invención se pueden administrar por vía oral, sistémica, parenteral, nasal o rectal. El compuesto se puede especialmente administrar por vía oral en una formulación adecuada. Las dosis de los compuestos de la fórmula **1** en las composiciones de la invención se pueden ajustar para lograr una cantidad de sustancia activa que sea efectiva en la obtención de la respuesta terapéutica deseada para una composición en especial en el procedimiento de administración. El nivel de dosis elegido depende en consecuencia del efecto terapéutico deseado, la vía de administración, la duración deseada del tratamiento y demás factores.
- 40 Los compuestos de la fórmula **1** se evaluaron *in vitro* como ligandos de DRD3 y moduladores de la actividad de ese receptor de acuerdo a la invención en células que expresan el receptor recombinante humano de DRD3. Las limitaciones de inhibición ( $K_i$ ) fueron medidas por la inhibición de la unión de [<sup>3</sup>H]spiperona conforme a Cussac *et al.*, en *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2000, 361, 569. Los inventores demostraron que los compuestos de la fórmula **1** se comportan como potentes ligandos, con valores de  $K_i$  de 0,1 a 30 nanomoles.litro<sup>-1</sup>. Los mismos compuestos exhiben una marcada afinidad por el receptor D2 de dopamina de 10 a 200 veces más débil. Los compuestos de la fórmula **1** se evaluaron en cuanto a su actividad de agonista, agonista parcial, o antagonista usando el ensayo de actividad MAP-quinasa en receptores recombinantes humanos conforme se describe en Cussac D. *et al.*, *Mol. Pharmacol.* 1999, 56, 1025-1030. Las actividades intrínsecas de los compuestos de la fórmula **1** oscilan entre 0 (antagonista) y 0,80 (agonista).
- 45 Los compuestos de la fórmula **1** se evaluaron *en vivo* en el ensayo de hiperactividad inducido por MK-801 en ratón (Leriché L. *et al.*, *Neuropharmacology* 2003, 45, 174). Los valores ED<sub>50</sub> de los compuestos de la fórmula **1** oscilan entre 0,01 y 6 mg/kg.
- 50 La dosis diaria total de los compuestos a usar de acuerdo a la presente invención, en una o varias tomas, puede oscilar, por ejemplo, entre 0,001 y aproximadamente 100 mg/kg peso corporal por día.
- 55

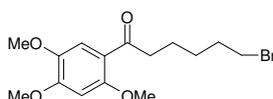
El nivel de dosis específico para un paciente en particular dependerá de una serie de factores, que incluyen peso corporal, salud general, sexo, dieta, duración y vía de administración, niveles de absorción y reabsorción intestinal y de excreción, la combinación con otros medicamentos y la severidad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

5 Con carácter meramente ilustrativo, pero de una manera no limitante, las preparaciones de los compuestos de la invención se ilustran en los siguientes Ejemplos:

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

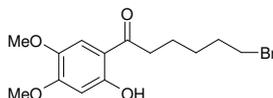


Paso 1: 6-bromo-1-(2,4,5-trimetoxifenil)-hexan-1-ona



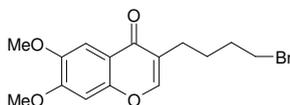
10 6 ml (40 mmol) de 1,2,4-trimetoxibenceno se introducen en 80 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco y la mezcla se enfría a -10 °C con agitación. 6-bromohexanoil cloruro (6,2 ml, 40 mmol) disuelto en 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> luego se agrega por goteo. AlCl<sub>3</sub> (5,6 g, 42 mmol) se introduce progresivamente en pequeñas porciones en la mezcla de reacción. La reacción se mantiene con agitación por espacio de 8h con un retorno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se vierte en hielo (200 ml) y se acidifica a pH 1 usando HCl. La mezcla se agita hasta que recupera la temperatura ambiente, 1h. Luego de la evaporación del CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la mezcla se extrae con AcOEt, y las fases orgánicas se separan, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se evaporan. El residuo se somete a cromatografía instantánea sobre SiO<sub>2</sub> con un gradiente de heptano puro a heptano-AcOEt 50-50. Las fracciones puras se evaporan para obtener 13,6 g (rendimiento = 99 %) de cristales. TLC SiO<sub>2</sub> (heptano-AcOEt 70-30) R<sub>f</sub> = 0,5; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7,41(s, 1H), 6,50(s, 1H), 3,95(s, 3H), 3,91(s, 3H), 3,87(s, 3H), 3,43(t, 2H, J = 6,76 Hz), 2,98(t, 2H, J = 6,32 Hz), 1,91(m, 2H), 1,71(m, 2H), 1,51(m, 2H).

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



13,6 g del producto obtenido en el paso anterior se disuelven en 80 ml de 48 % HBr. La mezcla se calienta a 90 °C durante 5h. La mezcla de reacción luego se vierte en hielo (300 ml) y se extrae con AcOEt. Las fases orgánicas se separan, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se evaporan para obtener un aceite verde, que se somete a cromatografía instantánea sobre SiO<sub>2</sub> con un gradiente de heptano puro a heptano-AcOEt 85-15. Se obtienen 7,33 (rendimiento = 56 %) de 6-bromo-1-(2-hidroxi-4,5-dimetoxifenil)-hexan-1-ona, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 12,7(s, 1H), 7,08(s, 1H), 6,46(s, 1H), 3,91(s, 3H), 3,87(s, 3H), 3,44(t, 2H, J = 8 Hz), 2,92(t, 2H, J = 7,2 Hz), 1,93(m, 2H), 1,78(m, 2H), 1,55(m, 2H); y además 1,4 g del compuesto di-desmetilado, 6-bromo-1-(2,4/5-dihidro-5/4-metoxifenil)hexan-1-ona, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 12,5(s, 1H), 7,22(s, 1H), 6,45(s, 1H), 5,20(s, 1H), 3,93(s, 3H), 3,42(t, 2H, J = 6,68 Hz), 2,89(t, 2H, J = 7,32 Hz), 1,91(m, 2H), 1,76(m, 2H), 1,53(m, 2H).

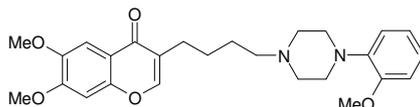
Paso 3: 3-(4-Bromobutil)-6,7-dimetoxicromen-4-ona



35 Primer procedimiento: Se prepara una solución de 500 mg del compuesto del paso anterior, 6-bromo-1-(2-hidroxi-4,5-dimetoxifenil)-hexan-1-ona (1,5 mmol), disuelto en 0,60 ml (4,5 mmol) de Et<sub>2</sub>O-BF<sub>3</sub>, y la solución se enfría a 10 °C. Se agregan 2,3 ml de DMF. Se prepara, además, una solución B de 4 ml de DMF y se agrega en pequeñas porciones a 10 °C 470 mg (2,25 mmol) de PCl<sub>5</sub>. La solución B se calienta a 55 °C durante 20 min, y luego se introduce por goteo en la solución A, mencionada al inicio, con un retorno a temperatura ambiente. La mezcla se vuelve anaranjada y amarilla y se precipita. Se introducen 50 ml de 0,1N HCl y la mezcla se extrae con AcOEt, las fases orgánicas se lavan con solución de NaCl saturada, se separan, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se evaporan. El residuo se somete a cromatografía instantánea sobre SiO<sub>2</sub> con un gradiente de heptano puro a heptano-AcOEt 70-30. Las fracciones purificadas se cristalizan luego de la evaporación. Se obtienen 300 mg de 3-(4-bromobutil)-6,7-dimetoxicromen-4-ona en forma de cristales (rendimiento = 59 %); TLC SiO<sub>2</sub> hept-AcOEt 50-50 R<sub>f</sub> = 0,4.

Segundo procedimiento: Una solución de 500 mg (1,5 mmol) del compuesto del paso anterior, 6-bromo-1-(2-hidroxi-4,5-dimetoxifenil)-hexan-1-ona, en 30 ml de tolueno seco se somete a reflujo, con agitación, con 0,6 ml (4,5 mmol) de DMF dimetilacetil. El reflujo continúa durante 5 h. Luego de la concentración, y purificación por cromatografía instantánea con un gradiente de heptano puro a heptano-ACOEt 80-20, se obtienen 270 mg (rendimiento = 53 %) de 3-(4-bromobutil)-6,7-dimetoxicromen-4-ona, luego de la evaporación, en forma de cristales blancos idénticos a los obtenidos mediante el primer procedimiento. TLC SiO<sub>2</sub> hept-AcOEt 70-30 R<sub>f</sub> = 0,3. <sup>1</sup>H NMR (DMSO) : 8,19(s, 1H), 7,36(s, 1H), 7,16(s, 1H), 3,89(s, 3H), 3,84(s, 3H), 3,65(t, 2H, J = 6,3 Hz), 2,38(t, 2H, J = 7,3 Hz), 1,72(m, 2H), 1,64(m, 2H), 1,55(m, 2H).

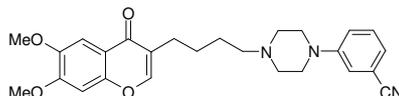
**Paso 4:** 6,7-Dimetoxi-3-{4-[4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il]-butil}-cromen-4-ona.



El derivado bromado obtenido en el Paso 3 anterior (150 mg, 0,44 mmol) se suspende en 10 ml de metil etil cetona, y se agregan 120 mg (0,62 mmol) de 2-metoxifenilpiperazina y 121 mg (0,87 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, así como 10 mg de bromuro de tetrabutilamonio. La mezcla se somete a reflujo durante 20 h y luego se concentra. El residuo se absorbe en agua y se extrae con etil acetato. Las fases orgánicas se separan, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se evaporan para obtener un aceite incoloro. La cromatografía instantánea sobre SiO<sub>2</sub> levigada con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 90-10 permite la obtención de un aceite que se cristaliza en iPr<sub>2</sub>O. Se obtienen 128 mg (rendimiento = 60 %) de cristales blancos. P.f. °C = 124-130 ; MS (ESI) m/z = 453 (MH<sup>+</sup>) ; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7,72(s, 1H), 7,55(s, 1H), 6,92(m, 5H), 3,97(s, 3H), 3,86(s, 3H), 3,12(m, 4H), 2,69(m, 4H), 2,49(m, 4H), 1,64(m, 4H).

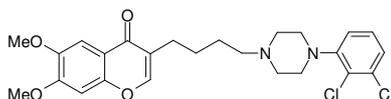
Los productos de los siguientes Ejemplos se obtienen a través de la misma secuencia de reacciones:

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



Por condensación del derivado bromado, 3-(4-bromobutil)-6,7-dimetoxicromen-4-ona, obtenido en el Paso 3 del Ejemplo 1 con 3-cianofenilpiperazina, se obtiene 3-{4-[4-(6,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo en un rendimiento de 40 %. P.f. °C = 154-155; HPLC analítica Sym C8, 4,6x250mm, 5μ, eluyente: CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 30-70-6,8 g/l, pH4, r.t. = 9,72 min; MS ESI, m/z = 448 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (DMSO): 8,17(s, 1H), 7,13-7,39(m, 6H), 3,89(s, 3H), 3,84(s, 3H), 3,19(m, 4H), 2,47(m, 4H), 2,38(t, 2H, J = 6,8 Hz), 2,32(t, 2H, J = 6,8 Hz), 1,50(m, 4H).

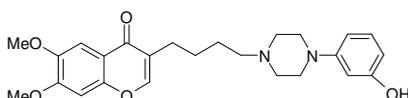
**Ejemplo 3:** 3-{4-[4-(2,3-Diclorofenil)-piperazin-1-il]-butil}-6,7-dimetoxicromen-4-ona.



De manera similar al Ejemplo 1, pero usando 2,3-diclorofenilpiperazina, se obtiene 3-{4-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-butil}-6,7-dimetoxicromen-4-ona en un rendimiento de 62 %. P.f. °C = 160-162; HPLC analítica Sym C8, 4,6x250mm, 5μ, eluyente: CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 40-60-6,8 g/l, pH4, r.t. = 8,80 min; MS ESI, m/z = 491; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7,72(s, 1H), 7,55(s, 1H), 7,14(m, 2H), 6,95(m, 1H), 6,83(s, 1H), 3,97(s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3,07(m, 4H), 2,64(m, 4H), 2,48(m, 4H), 1,64(m, 4H).

Preparación del clorhidrato: 2,64 g de la base obtenida anteriormente se disuelven en una mezcla de 100 ml de acetona-MeOH (50-50). Se agrega una solución de isopropanol, 2N HCl. La sal precipitada se filtra para obtener, luego del secado en vacío, 2,02 g del clorhidrato (rendimiento = 72 %). P.f. °C = 252-254.

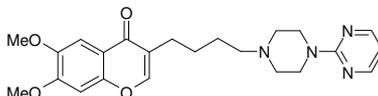
**Ejemplo 4:** 3-{4-[4-(3-Hidroxifenil)-piperazin-1-il]-butil}-6,7-dimetoxicromen-4-ona.



Usando el mismo material iniciador, se obtiene 3-(4-bromobutil)-6,7-dimetoxicromen-4-ona en el Paso 3 del Ejemplo 1, pero con 3-hidroxifenilpiperazina, y usando un recipiente de reacción a microondas (15 min, 160 °C, 150 w), se obtiene 3-{4-[4-(3-hidroxifenil)-piperazin-1-il]-butil}-6,7-dimetoxicromen-4-ona como en el Ejemplo 1 en un rendimiento de 17 %. P.f. °C = 177-180; HPLC analítica Sym C8, 4,6x250mm, 5μ, eluyente: CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>

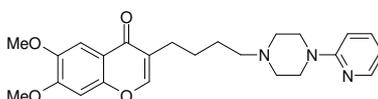
25-75-6,8 g/l, pH4, r.t. = 9,99 min ; MS ESI, m/z = 439 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7,72(s, 1H), 7,55(s, 1H), 7,09(t, 1H, J = 8 Hz), 6,83(s, 1H), 6,49(d, 1H, J = 8,28 Hz), 6,39(s, 1H), 6,31(d, 1H, J = 7,84 Hz), 3,97(s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3,18(m, 4H), 2,58(m, 4H), 2,49(m, 2H), 2,43(m, 2H), 1,62(m, 4H).

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



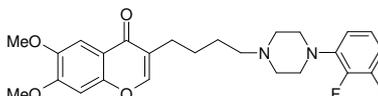
De manera similar al Ejemplo 1, pero usando 2-pirimidinilpiperazina, se obtiene 6,7-dimetoxi-3-[4-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-cromen-4-ona en un rendimiento de 77 %. P.f. °C = 123-124; HPLC analítica Sym C8, 4,6x250mm, 5μ, eluyente: CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 20-80-6,8 g/l, pH4, r.t. = 14,31 min; MS ESI, m/z = 425 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8,34(d, 2H, J = 4,64 Hz), 8,17(s, 1H), 7,36(s, 1H), 7,15(s, 1H), 6,60(t, 1H, J = 4,6 Hz), 3,89(s, 3H), 3,84(s, 3H), 3,69(m, 4H), 2,38(m, 6H), 2,31(m, 2H), 1,51(m, 4H).

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



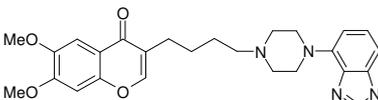
De manera similar al Ejemplo 1, pero usando 2-piridinilpiperazina, 6,7-se obtiene dimetoxi-3-[4-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-cromen-4-ona en un rendimiento de 50 %. P.f. °C = 41-143; HPLC analítica XBridge, 4,6x250mm, 8,5μ, eluyente: CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 20-80-6,8 g/l, pH4, r.t. = 14,21 min; MS ESI, m/z = 424 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (DMSO) : 8,17(s, 1H), 8,09(d, 1H, J = 4,28 Hz), 7,5(t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,36(s, 1H), 7,15(s, 1H), 6,79(d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,61(t, 1H, J = 5,8 Hz), 3,89(s, 3H), 3,84(s, 3H), 3,43(m, 4H), 2,39(m, 6H), 2,33(m, 2H), 1,51(m, 4H).

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



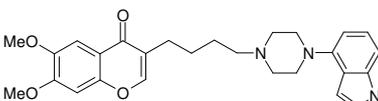
De manera similar al Ejemplo 1, pero usando 2,3-difluorofenilpiperazina conforme se describe en *J. Med. Chem.* 2006, 49, 3628, se obtiene 3-[4-[4-(2,3-difluorofenil)-piperazin-1-il]-butil]-6,7-dimetoxicromen-4-ona en un rendimiento de 33 %. P.f. °C = 148-151; Anal: C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>F<sub>2</sub> = 458,51, calc. C % 65,49, H % 6,16, N % 6,11, encontrado C % 65,44, H % 6,29, N % 6,26; MS ESI, m/z = 459 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (DMSO): 8,18(s, 1H), 7,36(s, 1H), 7,16(s, 1H), 7,08(dd, 1H, J = 14,4 Hz, J' = 6,8 Hz), 6,96(dd, 1H, J = 17,2 Hz, J' = 8 Hz), 6,83(t, 1H, J = 7,6 Hz), 3,89(s, 3H), 3,84(s, 3H), 3,32(m, 4H), 3,02(m, 4H), 2,36(m, 4H), 1,50(m, 4H).

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



De manera similar al Ejemplo 1, pero usando 4-benzimidazolilpiperazina conforme se describe en *Tet.* 2000, 56, 3245, se obtiene 3-[4-[4-(1H-benzimidazol-4-il)-piperazin-1-il]-butil]-6,7-dimetoxicromen-4-ona en un rendimiento de 66 %. P.f. °C = 175-179; HPLC analítica XBridge, 4,6x250mm, 8,5μ, eluyente: CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 20-80-6,8 g/l, pH4, r.t. = 9,41 min; MS ESI, m/z = 463 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (DMSO): 12,3(m, 1H), 8,19(s, 1H), 8,04(s, 1H), 7,37(s, 1H), 7,16(s, 1H), 7,03(m, 2H), 6,48(m, 1H), 3,89(s, 3H), 3,85(s, 3H), 3,45(m, 4H), 3,32(m, 4H), 2,57(m, 4H), 2,40(m, 4H), 1,54(m, 4H).

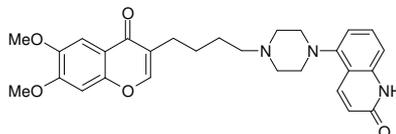
**Ejemplo 9:** 3-[4-[4-(1H-Indol-4-il)-piperazin-1-il]-butil]-6,7-dimetoxicromen-4-ona.



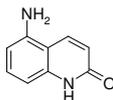
De manera similar al Ejemplo 1, pero usando 4-indolil-piperazina conforme se describe en *J. Med. Chem.* 2002, 45, 4128, se obtiene 3-[4-[4-(1H-indol-4-il)-piperazin-1-il]-butil]-6,7-dimetoxicromen-4-ona en un rendimiento de 69 %. P.f. °C = 197-199; HPLC analítica XBridge, 4,6x250mm, 8,5μ, eluyente: CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 30-70-6,8 g/l, pH4, r.t. = 8,15 min; MS ESI, m/z = 462 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (DMSO): 11,0(m, 1H), 8,19(s, 1H), 7,37(s, 1H), 7,22(m, 1H), 6,96(m, 2H), 6,43(m, 1H), 6,35(m, 1H), 3,89(s, 3H), 3,85(s, 3H), 3,09(m, 4H), 2,57(m, 4H), 2,40(m, 4H), 1,54(m, 4H).

Clorhidrato: P.f. °C = 244; Anal. C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, HCl = 510,43 (+ 5,88 % H<sub>2</sub>O) calc. C % 63,26, H % 6,37, N % 8,20, encontrado C % 62,95, H % 6,15, N % 7,98.

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

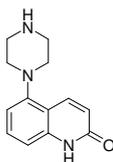


5 Paso 1: 5-Amino-1H-quinolin-2-ona



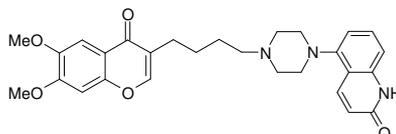
Una solución de 2,1 g (11 mmol) de 5-nitro-1H-quinolin-2-ona (*Chem. Pharm. Bull.* 1981, 29, 651) en 40 ml de AcOH se hidrogena con 210 mg de 10 % Pd/C en presencia de hidrógeno durante 24h con agitación vigorosa. El catalizador se filtra y la mezcla se evapora. El residuo se somete a cromatografía instantánea sobre SiO<sub>2</sub> con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puro a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 99-1. Luego de la evaporación, se obtienen 1,67 g (rendimiento 97 %) de cristales amarillos. <sup>1</sup>H NMR (DMSO): 11,38(s, 1H), 8,08(d, 1H, J = 8 Hz), 7,10(t, 1H, J = 7,6 Hz), 6,44(d, 1H, J = 8 Hz), 6,33(d, 1H, J = 8 Hz), 6,26(d, 1H, J = 10 Hz), 5,85(s, 2H).

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



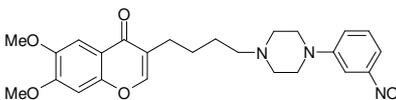
800 mg del derivado del Paso anterior (4,96 mmol) se introducen en un recipiente de reacción a microondas con 890 mg (4,96 mmol) de bis-2-cloroetilamina con 1,25 ml de 2-(2-metoxietoxi)-etanol y se calientan a 150 °C durante 20 h. Luego de la adición de solución de hidróxido de sodio 1N, la mezcla se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas se separan, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se evaporan. La cromatografía instantánea con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puro a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH 90-9-1 permite, luego de la evaporación y trituración en éter etílico, aislar 260 mg (rendimiento = 23 %) de cristales amarillos. MS, ESI m/z = 230 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (DMSO): 11,67(s, 1H), 7,99(d, 1H, J = 10 Hz), 7,39(t, 1H, J = 8 Hz), 6,98(d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,79(d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,45(d, 1H, J = 10 Hz), 2,90(m, 4H), 2,86(m, 4H);

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



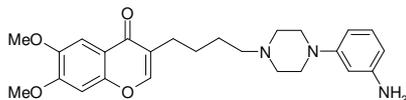
La piperazina obtenida en el Paso anterior se condensa como en el Paso 4 del Ejemplo 1 con el derivado bromado 3-(4-bromobutil)-6,7-dimetoxicromen-4-ona obtenido en el Paso 3 del Ejemplo 1, pero usando acetonitrilo como solvente. Se obtienen 300 mg (rendimiento = 54 %) de cristales amarillo pálido. P.f. °C = 243-246; HPLC analítica Xbridge C8, 4,6x250mm, 5μ, eluyente: CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 20-80-6,8 g/l, pH4, r.t. = 12,69 min ; MS ESI, m/z = 490 (MH<sup>+</sup>).

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



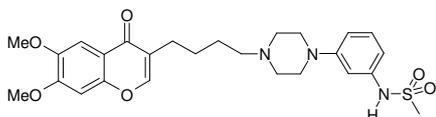
De manera similar al Ejemplo 1, pero usando 3-nitrofenilpiperazina, se obtiene 6,7-dimetoxi-3-{4-[4-(3-nitrofenil)-piperazin-1-il]-butil}-cromen-4-ona en un rendimiento de 16 %. P.f. °C = 149-151; HPLC analítica Sym C8, 4,6x250mm, 5μ, eluyente: CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 30-70-6,8 g/l, pH4, r.t. = 12,11 min; MS APCL, m/z = 468; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7,72(s, 1H), 7,71(d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,64(d, 1H, J = 8,04 Hz), 7,55(s, 1H), 7,36(t, 1H, J = 8,2 Hz), 7,17(d, 1H, J = 8,16 Hz), 6,83(s, 1H), 3,97(s, 6H), 3,29(m, 4H), 2,61(m, 4H), 2,47(m, 4H), 1,63(m, 4H).

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



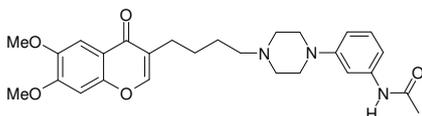
El compuesto nitro del Ejemplo 11 anterior (910 mg, 1,95 mmol) se hidrogena en una mezcla de 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 50 ml de EtOH con 91 mg de 10 % Pd/C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 24h con agitación vigorosa. Luego de la remoción del catalizador por filtración y luego evaporación, se aíslan 720 mg de cristales rosados. La cromatografía instantánea sobre SiO<sub>2</sub>, levigada con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puro a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 95-5, permite aislar 550 mg (rendimiento = 64 %) de cristales beige por trituración con iPr<sub>2</sub>O. P.f. °C = 175-176; HPLC analítica Xbridge C8, 4,6x250mm, 5μ, eluyente: CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 20-80-6,8 g/l, pH4, r.t. = 11,46 min ; MS ESI, m/z = 438 (MH<sup>+</sup>).

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



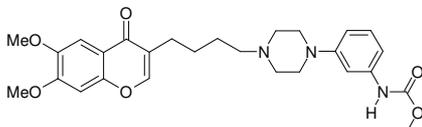
427 mg (0,98 mmol) del compuesto 3-{4-[4-(3-aminofenil)-piperazin-1-il]-butil}-6,7-dimetoxicromen-4-ona obtenidos en el Ejemplo 12 anterior se suspenden en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se agregan 0,16 ml (1,95 mmol) de piridina y, a 0 °C, se agregan por goteo 75 μl (0,98 mmol) de mesil cloruro disuelto en 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La agitación se mantiene a temperatura ambiente por espacio de 8 h. La mezcla se vierte en agua y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas se separan, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se evaporan. El residuo se somete a cromatografía instantánea sobre SiO<sub>2</sub> y se leviga con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 90-10. Luego de la evaporación, el aceite obtenido se cristaliza en iPr<sub>2</sub>O para obtener 272 mg de cristales beige (rendimiento = 54 %). P.f. °C = 186-189; HPLC analítica Xbridge C8, 4,6x250mm, 5μ, eluyente: CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 30-70-6,8 g/l, pH4, r.t. = 6,91 min; MS ESI, m/z = 516 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7,72(s, 1H), 7,55(s, 1H), 7,19(t, 1H, J = 8,2 Hz), 6,83(s, 1H), 6,78(s, 1H), 6,73(d, 1H, J = 8,52 Hz), 6,63(d, 1H, J = 7,4 Hz), 6,29(m, 1H), 3,97(s, 6H), 3,19(m, 4H), 2,99(s, 3H), 2,59(m, 4H), 2,49(m, 2H), 2,44(m, 2H), 1,59(m, 4H).

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



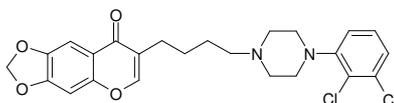
De manera similar al Ejemplo 13, pero usando acetil cloruro y 3-{4-[4-(3-aminofenil)-piperazin-1-il]-butil}-6,7-dimetoxicromen-4-ona obtenida en el Ejemplo 12, se obtiene N-(3-{4-[4-(6,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-acetamida.

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

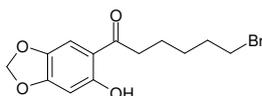


De manera similar al Ejemplo 13, pero usando metil cloroformato y 3-{4-[4-(3-aminofenil)-piperazin-1-il]-butil}-6,7-dimetoxicromen-4-ona obtenida en el Ejemplo 12, se obtiene metil (3-{4-[4-(6,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-carbamato.

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



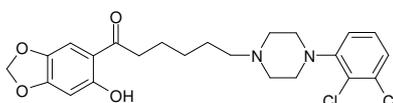
**Paso 1:** Preparación de 6-bromo-1-(6-hidroxibenzo[1,3]dioxo-5-il)-hexan-1-ona.



Una solución de 1 g (7,2 mmol) de sesamol en 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se enfría a -10 °C con agitación. Se agregan 1,1 ml (7,2 mmol) de 6-bromoheptanoil cloruro, y luego 1 g (7,6 mmol) de AlCl<sub>3</sub> en pequeñas porciones. La temperatura se deja elevar al valor ambiente y se mantiene la agitación durante 18 h. Se realiza la hidrólisis agregando hielo y la acidificación con HCl concentrado (2 ml). La extracción se lleva a cabo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y las fases orgánicas, separadas, secadas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas y evaporadas, se someten a cromatografía instantánea sobre SiO<sub>2</sub> con un gradiente de heptano puro a heptano-AcOEt 80-20 para obtener 500 mg de cristales amarillo pálido luego de la evaporación (rendimiento = 22 %) MS, ESI, m/z = 314-316. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7,26(s, 1H), 7,07(s, 1H), 6,45(s, 1H), 5,98(s, 2H), 3,42(t, 2H, J = 6,8 Hz), 2,87(t, 2H, J = 7,6 Hz), 1,92(m, 2H), 1,76(m, 2H), 1,54(m, 2H).

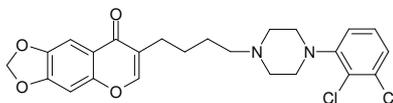
10 Se prepara 6-Bromo-1-(2-hidroxi-5-metoxifenil)-hexan-1-ona de igual forma.

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



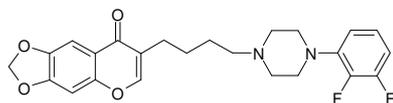
15 950 mg (3 mmol) del derivado bromado obtenido en el Paso anterior, 690 mg (3 mmol) de 2,3-diclorofenilpiperazina, 1,3 ml (9 mmol) de trietilamina y 500 mg (3 mmol) de KI se agregan a 10 ml de CH<sub>3</sub>CN. La mezcla se somete a reflujo, con agitación, durante 20 h. Se agrega solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada (50 ml), y la extracción se lleva a cabo con AcOEt. Las fases orgánicas se separan, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se evaporan. La cromatografía instantánea sobre SiO<sub>2</sub> levigada con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puro a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 90-10 permite, luego de la evaporación y cristalización en iPr<sub>2</sub>O, obtener 960 mg (rendimiento = 69 %) de cristales beige. <sup>1</sup>H NMR (DMSO): 7,45(s, 1H), 7,30(m, 2H), 7,13(m, 1H), 6,57(s, 1H), 6,08(s, 2H), 2,96(m, 6H), 2,50(m, 4H), 2,33(m, 2H), 1,63(m, 2H), 1,48(m, 2H), 1,36(m, 2H)

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



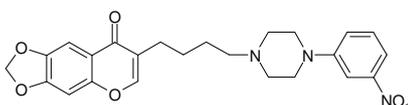
25 Una solución de 600 mg (1,30 mmol) del compuesto obtenido en el Paso anterior en 5 ml de dimetilformamida dimetilacetal se calienta a 90 °C durante 5 h con agitación. Se agregan 50 ml de agua y se lleva a cabo la extracción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas se separan, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se evaporan. La cromatografía instantánea sobre SiO<sub>2</sub> levigada con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 90-10 permite, luego de la concentración y cristalización en iPr<sub>2</sub>O, obtener 250 mg (rendimiento = 40 %) de cristales beige. P.f. °C = 140-142; HPLC analítica Xbridge C8, 4,6x250mm, 5μ, eluyente: CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 40-60-6,8 g/l, pH4, r.t. = 9,51 min; MS ESI, m/z = 475-477; Anal C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub> = 475,38 + 0,21 H<sub>2</sub>O, calc. C %60,64, H %5,09, N %5,89, encontrado C %60,61, H %5,07, N %6,45; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) : 8,17(s, 1H), 7,33(s, 1H), 7,29(m, 2H), 7,22(s, 1H), 7,13(m, 1H), 6,02(s, 2H), 2,96(m, 4H), 2,50(m, 6H), 2,35(m, 2H), 1,51(m, 4H).

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



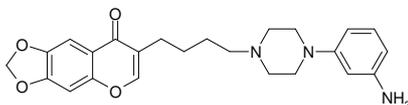
35 De manera similar al Ejemplo 16 anterior, pero usando difluorofenilpiperazina, se obtiene 7-[4-[4-(2,3-difluorofenil)-piperazin-1-il]-butil]-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-8-ona. P.f. °C = 140-142; HPLC analítica Xbridge C8, 4,6x250mm, 5μ, eluyente: CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 35-65-6,8 g/l, pH4, r.t. = 9,59 min; MS ESI, m/z = 443 (MH<sup>+</sup>); Anal C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>F<sub>2</sub> = 442,46 + 0,78 H<sub>2</sub>O, calc. C %65,15, H %5,47, N %6,33, encontrado C %65,41, H %5,71, N %6,77; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) : 8,16(s, 1H), 7,33(s, 1H), 7,22(s, 1H), 7,08(m, 1H), 6,96(m, 1H), 6,83(t, 1H, J = 8 Hz), 6,20(s, 2H), 3,02(m, 4H), 2,50(m, 4H), 2,34(m, 4H), 1,51(m, 4H).

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



De manera similar al Ejemplo 16 anterior, pero usando 3-nitrofenilpiperazina, se obtiene 7-{4-[4-(3-nitrofenil)-piperazin-1-il]-butil}-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-8-ona. MS ESI, m/z = 452 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (DMSO): 8,17(s, 1H), 7,62(s, 1H), 7,57(d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,46(t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,39(d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,33(s, 1H), 7,22(s, 1H), 6,20(s, 2H), 3,24(m, 4H), 2,50(m, 4H), 2,35(m, 4H), 1,50(m, 4H).

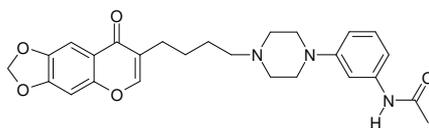
5 **Ejemplo 19:** 7-{4-[4-(3-Aminofenil)-piperazin-1-il]-butil}-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-8-ona.



De manera idéntica al Ejemplo 12, pero usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 18, se obtiene la anilina 7-{4-[4-(3-aminofenil)-piperazin-1-il]-butil}-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-8-ona. MS ESI, m/z = 422 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7,68(s, 1H), 7,52(s, 1H), 7,03(t, 1H, J = 8 Hz), 6,81(s, 1H), 6,36(d, 1H, J = 8 Hz), 6,25(d, 1H, J = 2 Hz), 6,21(d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,08(s, 2H), 3,16(m, 4H), 2,57(m, 2H), 2,47(t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,41(t, 2H, J = 7,6 Hz), 1,59(m, 4H).

10

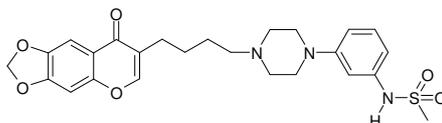
**Ejemplo 20:** N-(3-{4-[4-(8-Oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-acetamida .



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

15

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



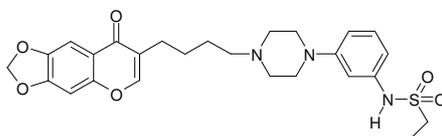
De manera análoga al Ejemplo 13, pero usando 7-{4-[4-(3-aminofenil)-piperazin-1-il]-butil}-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-8-ona obtenida en el Ejemplo 19 en lugar de 3-{4-[4-(3-aminofenil)-piperazin-1-il]-butil}-6,7-dimetoxicromen-4-ona, se obtiene N-(3-{4-[4-(8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-metanosulfonamida. P.f. °C=174; HPLC analítica Xbridge C8, 4,6x250mm, 5μ, eluyente: CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 25-75-6,8 g/l, pH4, r.t. = 13,23 min; MS, ESI, m/z = 499 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (DMSO): 9,51(s, 1H), 8,16(s, 1H), 7,33(s, 1H), 7,22(s, 1H), 7,13(t, 1H, J = 8,4 Hz), 6,73(s, 1H), 6,67(d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,63(d, 1H), 6,20(s, 2H), 3,07(m, 4H), 2,94(s, 3H), 2,47(m, 4H), 2,36(t, 2H, J = 6,4 Hz y 6,8 Hz), 1,49(m, 4H).

20

Clorhidrato: P.f. °C = 260, Anal. C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S = 499,59 + 0,34 % H<sub>2</sub>O, calc. C %56,02, H %5,64, N %7,84, S %5,98, encontrado C %56,37, H %5,69, N %7,65, S %6,89.

25

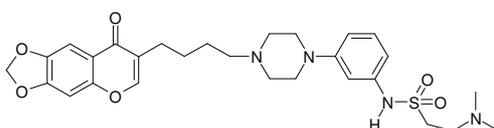
**Ejemplo 22:** N-(3-{4-[4-(8-Oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanosulfonamida.



De manera idéntica al Ejemplo 13, pero usando los reactivos correspondientes, se obtiene N-(3-{4-[4-(8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanosulfonamida. MS, ESI, m/z = 514 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR del clorhidrato (DMSO): 9,69(s, 1H), 8,22(s, 1H), 7,34(s, 1H), 7,25(s, 1H), 7,19(t, 1H, J = 8,4 Hz), 6,80(s, 1H), 6,73(m, 1H), 6,21(s, 2H), 3,71(m, 2H), 3,54(m, 2H), 3,08(m, 6H), 2,40(m, 2H), 1,72(m, 2H), 1,55(m, 2H).

30

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

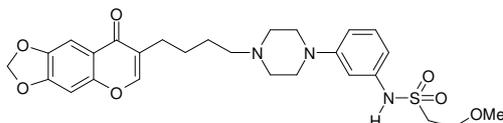


35

**Paso 1:** De manera similar al Ejemplo 21, se condensa 7-{4-[4-(3-aminofenil)-piperazin-1-il]-butil}-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-8-ona con 2-cloroetilsulfonil cloruro. Se obtiene (3-{4-[4-(8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-etenosulfonamida. <sup>1</sup>H NMR (DMSO): 9,79(s, 1H), 8,16(s, 1H), 7,33(s, 1H), 7,22(s, 1H), 7,09(t, 1H, J = 8 Hz), 6,75(dd, 1H, J = 16,4 Hz y 10 Hz), 6,67(d, 1H), 6,63(dd, 1H, J = 10 Hz y 2 Hz), 6,57(dd, 1H, J = 8 Hz y 1,2 Hz), 6,20(s, 2H), 6,09(d, 1H, J = 16,4 Hz), 6,01(d, 1H, J = 9,6 Hz), 3,05(m, 4H), 2,47(m, 4H), 2,34(m, 4H), 1,51(m, 4H).

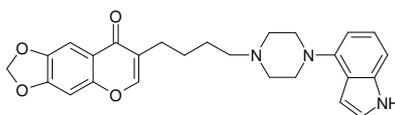
**Paso 2:** El compuesto del Paso anterior 1 (100 mg, 0,2 mmol) se introduce en un tubo sellado con 2 ml de solución de dimetilamina 2M en MeOH a temperatura ambiente por espacio de 3 h. El lote se evapora hasta secarse, y el residuo se tritura con isopropanol HCl, el clorhidrato se introduce en iPr<sub>2</sub>O y se filtra. MS, ESI, m/z = 557 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (DMSO) del clorhidrato: 10,10(s, 1H), 8,23(s, 1H), 7,22(m, 2H), 6,78(m, 3H), 6,21(s, 2H), 3,77(m, 2H), 3,68(m, 2H), 3,55(m, 2H), 3,45(m, 2H), 3,13(m, 6H), 2,76(s, 6H), 2,40(m, 2H), 1,74(m, 2H), 1,55(m, 2H).

**Ejemplo 24:** Ácido 2-metoxi etano sulfónico (3-{4-[4-(8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-amida



De manera similar al Ejemplo 23, una solución de metóxido de sodio se puede usar como el componente intermedio del Paso 1 del Ejemplo 23 para producir ácido 2-metoxi etano sulfónico (3-{4-[4-(8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-amida.

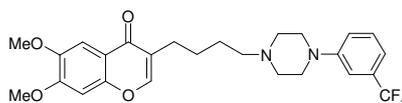
**Ejemplo 25:** 7-{4-[4-(1H-Indol-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-8-ona.



Mediante la misma secuencia de reacción indicada en el Ejemplo 16, pero usando 4-indolilpiperazina, se obtiene 7-{4-[4-(1H-indol-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-8-ona, P.f. °C=177-179; HPLC analítica Xbridge C8, 4,6x250mm, 5μ, eluyente: CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 30-70-6,8 g/l, pH4, r.t. = 9,69 min; MS, ESI, m/z = 446 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (DMSO): 11,0(s, 1H), 9,51(s, 1H), 8,18(s, 1H), 7,33(s, 1H), 7,23(m, 2H), 7,00(d, 1H, J = 8 Hz), 6,94(t, 1H, J = 7,2 Hz), 6,42(d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,34(s, 1H), 6,20(s, 2H), 3,09(m, 4H), 2,57(m, 4H), 2,37(m, 4H), 1,51(m, 4H).

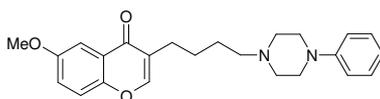
Clorhidrato: Anal. C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, HCl = 481,98 + 0,54 % H<sub>2</sub>O, calc. C %64,79, H %5,86, N %8,72, encontrado C %63,78, H %5,70, N %8,46.

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



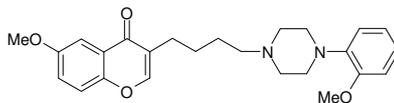
Mediante la misma secuencia de reacción de los Pasos 2 y 3 del Ejemplo 16, pero usando 6-bromo-1-(2-hidroxi-4,5-dimetoxifenil)-hexan-1-ona preparada en el Paso 2 del Ejemplo 1, se prepara 3-{4-[4-(3-trifluorometilfenil)-piperazin-1-il]-butil}-6,7-dimetoxicromen-4-ona en forma de sal con 1,5 equivalentes de ácido fumárico. P.f. °C = 220; TLC: SiO<sub>2</sub> elución CHCl<sub>3</sub>-MeOH 90-10, R<sub>f</sub> = 0,56; Anal. C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>6</sub> = 664,63, calc. C %57,82, H %5,30, N %4,21, F %8,57, encontrado C %57,71, H %5,24, N %4,30, F %8,80 %.

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



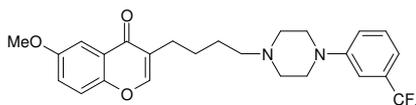
Mediante la misma secuencia de reacción de los Pasos 2 y 3 del Ejemplo 16, pero usando 6-bromo-1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-hexan-1-ona preparada de acuerdo a los Pasos 1 y del Ejemplo 1, y usando 1,4-dimetoxibenceno en lugar de 1,2,4-trimetoxibenceno, o usando 4-metoxifenol como material iniciador de acuerdo al mismo procedimiento del Paso 1 del Ejemplo 16, se obtiene 6-metoxi-3-[4-(4-fenil-piperazin-1-il)-butil]-cromen-4-ona, en forma de cristales de clorhidrato blancos. P.f. °C = 198; TLC: SiO<sub>2</sub> elución CHCl<sub>3</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH 95-4,5-0,5, R<sub>f</sub> = 0,45; Anal. C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> = 428,94, calc. C % 67,20, H % 6,81, N % 6,53, Cl % 8,26, encontrado C % 66,78, H % 6,82, N % 6,47, Cl % 7,95 %.

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



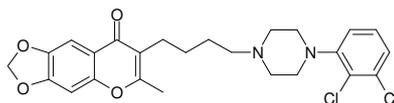
De manera similar al Ejemplo anterior pero usando los materiales iniciadores correspondientes, se prepara 6-metoxi-3-{4-[4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il]-butil}-cromen-4-ona en forma de cristales de clorhidrato blancos. P.f. °C = 191; 5 TLC: SiO<sub>2</sub> elución CHCl<sub>3</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH 95-4,5-0,5, R<sub>f</sub> = 0,67; Anal. C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> = 458,97, calc. C %65,42, H %6,81, N %6,10, Cl %7,72, encontrado C %66,28, H %6,88, N %6,08, Cl %7,64 %.

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



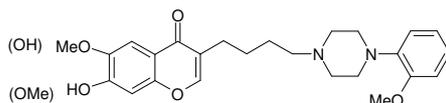
De manera similar al Ejemplo anterior pero usando los correspondientes materiales iniciadores, se prepara 6-metoxi-3-{4-[4-(3-trifluorometilfenil)-piperazin-1-il]-butil}-cromen-4-ona en forma de cristales de clorhidrato blancos. P.f. °C = 180; 10 TLC: SiO<sub>2</sub> elución CHCl<sub>3</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH 95-4,5-0,5, R<sub>f</sub> = 0,56; Anal. C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> = 496,45, calc. C % 60,42, H % 5,68, N % 5,64, Cl % 7,13, F % 11,48, encontrado C % 60,23, H % 5,63, N % 5,63, Cl % 6,97 %, F % 11,28.

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



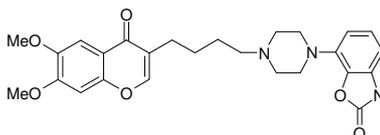
15 El compuesto 6-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-1-(6-hidroxibenzo [1,3]dioxol-5-il)-hexan-1-ona (200 mg, 0,43 mmol) obtenido en el Paso 2 del Ejemplo 16 se introduce en un recipiente de reacción a microondas con 1 ml de dimetilacetamida dimetilacetal y se calienta a 160 °C durante 5 min. La mezcla vertida en agua y luego extraída con AcOEt. Las fases orgánicas se separan, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se evaporan. La cromatografía instantánea sobre SiO<sub>2</sub> con un gradiente de elución de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 90-10 permite, luego de la evaporación y trituración iPr<sub>2</sub>O, obtener 30 mg (rendimiento 14 %) de cristales beige. P.f. °C=153-155; HPLC 20 analítica Xbridge C8, 4,6x250mm, 5µ, eluyente: CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 40-60-6,8 g/l, pH4, r.t. = 11,09 min; MS, ESI, m/z = 489-491 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (DMSO): 7,29(m, 3H), 7,16(m, 2H), 6,18(s, 2H), 2,96(m, 4H), 2,45(m, 6H), 2,40(s, 3H), 2,35(m, 2H), 1,46(m, 4H).

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



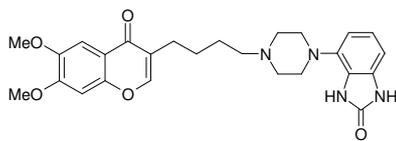
25 Este compuesto se obtiene con la misma secuencia de reacción del Ejemplo 1 en los Pasos 3 y 4, pero usando como material iniciador 6-bromo-1-(2,4-dihidro-5-metoxifenil)hexan-1-ona obtenido como producto secundario en el Paso 2 de la desmetilación del Ejemplo 1. HPLC analítica Xbridge C8, 4,6x250mm, 5µ, eluyente: CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 25-75-6,8 g/l, pH4, r.t. = 11,27 min; MS, ESI, m/z = 439 (MH<sup>+</sup>)

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



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

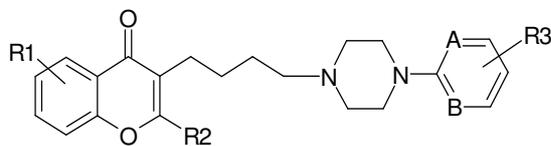
35 **Ejemplo 33:** 4-{4-[4-(6,7-Dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona.



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

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general **1**



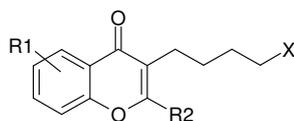
Fórmula general I

en la que

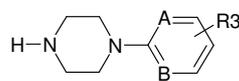
- 5 R1 representa uno o más sustituyente/s idéntico/s o diferente/s en el anillo de benceno, cada uno representa, independientemente, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, o un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> o un grupo OH, o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> o un grupo -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O- en el que n = 1 o 2.
- R2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
  - A y B representan, independientemente, un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono,
- 10 - R3 representa un átomo de hidrógeno o uno o más sustituyente/s idéntico/s o diferente/s seleccionados del grupo integrado por: un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> o un grupo tioalcoxi C<sub>1-4</sub>, un grupo -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O- en el que n = 1 o 2, un grupo NO<sub>2</sub>, un grupo NHSO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, un grupo NHR<sub>5</sub>, un grupo OH, un grupo haloalquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo CN, un grupo (alcoxi C<sub>1-4</sub>) carbonilo, un grupo (alquil C<sub>1-4</sub>) carbonilo, un grupo hidroxialquilo C<sub>1-4</sub> y un sustituyente bencilo o fenilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> o un átomo de halógeno,
- 15 - o R3 constituye un anillo fusionado con el anillo de benceno que lo porta, seleccionado del grupo integrado por un naftaleno, un indol, un benzimidazol, un carboestirilo, una benzoxazolona y una benzimidazolona.
- R4 representa un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> o un grupo dialquilamino C<sub>1-4</sub> o un grupo alcoxialquilo C<sub>1-4</sub> o un grupo dialquilaminoalquilo C<sub>1-4</sub> o un grupo fenilo o un grupo fenilalquilo C<sub>1-4</sub>,
  - R5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo (alquil C<sub>1-4</sub>) carbonilo o un grupo (alcoxi C<sub>1-4</sub>) carbonilo,
- 20 y además sus sales farmacéuticamente aceptables.
2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** R1 representa uno o más sustituyente/s idéntico/s o diferente/s seleccionados del grupo integrado por un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, un grupo OH y un grupo -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O- en el que n = 1 o 2.
- 25 3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizado porque** R2 representa un átomo de hidrógeno.
4. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** R3 representa un átomo de hidrógeno cuando A y/o B representa un átomo de nitrógeno.
5. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** A y B simultáneamente representan un átomo de carbono.
- 30 6. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** R3 representa uno o más sustituyente/s idéntico/s o diferente/s seleccionados del grupo integrado por: un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, un grupo -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O- en el que n = 1 o 2, un grupo NHSO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, un grupo OH y un grupo CN.
7. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** R3, junto con el anillo de benceno que lo porta, representa un grupo indol o un grupo benzimidazol o un grupo carboestirilo.
- 35 8. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado porque** se selecciona entre el siguiente grupo de compuestos:
- 6,7-dimetoxi-3-[4-[4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il]-butil]-cromen-4-ona
  - 3-[4-[4-(6,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-butil]-piperazin-1-il]-benzonitrilo
  - 3-[4-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-butil]-6,7-dimetoxicromen-4-ona
  - 3-[4-[4-(3-hidroxifenil)-piperazin-1-il]-butil]-6,7-dimetoxicromen-4-ona
- 40

- 6,7-dimetoxi-3-[4-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-cromen-4-ona
- 6,7-dimetoxi-3-[4-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-cromen-4-ona
- 3-[4-[4-(2,3-difluorofenil)-piperazin-1-il]-butil]-6,7-dimetoxicromen-4-ona
- 3-[4-[4-(1H-benzimidazol-4-il)-piperazin-1-il]-butil]-6,7-dimetoxicromen-4-ona
- 5 - 3-[4-[4-(1H-indol-4-il)-piperazin-1-il]-butil]-6,7-dimetoxicromen-4-ona
- 5-[4-[4-(6,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-butil]-piperazin-1-il]-1H-quinolin-2-ona
- 6,7-dimetoxi-3-[4-[4-(3-nitrofenil)-piperazin-1-il]-butil]-cromen-4-ona
- 3-[4-[4-(3-aminofenil)-piperazin-1-il]-butil]-6,7-dimetoxicromen-4-ona
- N-(3-[4-[4-(6,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-butil]-piperazin-1-il]-fenil)-metanosulfonamida
- 10 - N-(3-[4-[4-(6,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-butil]-piperazin-1-il]-fenil)-acetamida
- metil (3-[4-[4-(6,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-butil]-piperazin-1-il]-fenil)-carbamato
- 7-[4-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-butil]-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-8-ona
- 7-[4-[4-(2,3-difluorofenil)-piperazin-1-il]-butil]-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-8-ona
- 7-[4-[4-(3-nitrofenil)-piperazin-1-il]-butil]-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-8-ona
- 15 - 7-[4-[4-(3-aminofenil)-piperazin-1-il]-butil]-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-8-ona
- N-(3-[4-[4-(8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il]-fenil)-acetamida
- N-(3-[4-[4-(8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il]-fenil)-metanosulfonamida
- N-(3-[4-[4-(8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il]-fenil)-etanosulfonamida
- 20 - Ácido 2-dimetil amino etano sulfónico (3-[4-[4-(8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il]-fenil)-amida
- Ácido 2-metoxi etano sulfónico (3-[4-[4-(8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-7-il)-butil]-piperazin-1-il]-fenil)-amida
- 7-[4-[4-(1H-indol-4-il)-piperazin-1-il]-butil]-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-8-ona
- 3-[4-[4-(3-trifluorometilfenil)-piperazin-1-il]-butil]-6,7-dimetoxicromen-4-ona
- 25 - 6-metoxi-3-[4-(4-fenil-piperazin-1-il)-butil]-cromen-4-ona
- 6-metoxi-3-[4-[4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il]-butil]-cromen-4-ona
- 6-metoxi-3-[4-[4-(3-trifluorometilfenil)-piperazin-1-il]-butil]-cromen-4-ona
- 7-[4-[4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il]-butil]-6-metil-[1,3]dioxolo[4,5-g]cromen-8-ona
- 6,7-metoxi-7,6-hidroxi-3-[4-[4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il]-butil]-cromen-4-ona
- 30 - 7-[4-[4-(6,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-butil]-piperazin-1-il]-3H-benzoxazol-2-ona
- 4-[4-[4-(6,7-dimetoxi-4-oxo-4H-cromen-3-il)-butil]-piperazin-1-il]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona

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



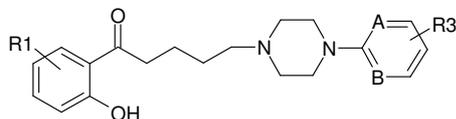
Formula 4



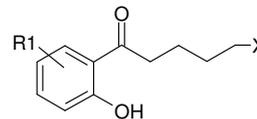
Formula 5

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

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



Formula 6



Formula 3

Los radicales R1, R3, A y B poseen los significados de la reivindicación 1, bajo condiciones de alquilación en presencia de una base como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o NEt<sub>3</sub>, en un solvente como acetonitrilo o metil etil cetona.

- 10 11. Composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
12. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para usar como un medicamento.
- 15 13. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para usar en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno neurológicos o psiquiátricos o una disfunción eréctil o una drogo-dependencia o dependencia de sustancias adictivas.
- 20 14. Compuesto para usar en un tratamiento de acuerdo con la reivindicación 13, **caracterizado porque** la enfermedad o el trastorno neurológicos o psiquiátricos o la disfunción eréctil o drogo-dependencia y dependencia de sustancias adictivas se seleccionan del grupo integrado por: mal de Parkinson, psicosis, esquizofrenia, disquinesias asociadas con la enfermedad de Parkinson, deficiencia cognitiva opcionalmente asociada con la edad o la enfermedad de Alzheimer, trastorno del estado de ánimo, temblor esencial, ansiedad, depresión, trastorno bipolar, impotencia sexual, eyaculación precoz, alcoholismo y adicción a la nicotina.