



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012106743/04, 31.08.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

01.09.2009 FR 0955944;
29.01.2010 US 61/336,992

(43) Дата публикации заявки: 10.10.2013 Бюл. № 28

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 02.04.2012

(86) Заявка РСТ:

IB 2010/053895 (31.08.2010)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2011/027289 (10.03.2011)

Адрес для переписки:

191002, Санкт-Петербург а/я 5, ООО "Ляпунов
и партнеры"

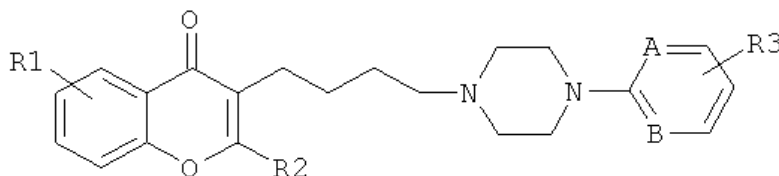
(71) Заявитель(и):

ПЬЕР ФАБР МЕДИКАМЕНТ (FR)

(72) Автор(ы):

**СОКОЛОФ Пьер (FR),
ИМБЕР Тиерри (FR),
ЛЕРИШ Людовик (FR),
ПАТУАСО Жан-Франсуа (FR),
РЬЁ Жан-Пьер (FR)**(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ ХРОМОНОВ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ИХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРИМЕНЕНИЯ**(57) **Формула изобретения**

1. Соединение общей формулы j



общая формула 1

где:

- R1 представляет собой один или более чем один из идентичных или различных заместителей на бензольном кольце, каждый из которых независимо представляет собой атом водорода или атом галогена, или C₁₋₄алкокси группу, или OH группу, или C₁₋₄алкильную группу или группу -O(CH₂)_nO-, в которой n=1 или 2,
- R2 представляет собой атом водорода или C₁₋₄алкильную группу,
- A и B независимо представляют собой либо атом азота, либо атом углерода,
- R3 представляет собой атом водорода или один или более чем один из идентичных или различных заместителей, выбранных из группы, состоящей из: атома галогена,

C₁₋₄алкильной группы, C₁₋₄алкокси или C₁₋₄тиоалкокси группы, группы -O(CH₂)_nO-, в которой n=1 или 2, группы NO₂, группы NHSO₂R₄, группы NHR₅, OH группы, C₁₋₄алогеноалкильной группы, CN группы, C₁₋₄алкоксикарбонильной группы, C₁₋₄алкилкарбонильной группы, C₁₋₄гидроксиалкильной группы и бензильного или фенильного заместителя, возможно замещенного C₁₋₄алкокси или C₁₋₄алкильной группой или атомом галогена,

- либо R₃ составляет кольцо, конденсированное с бензольным кольцом, несущим его, выбранное из группы, состоящей из нафталина, индола, бензимидазола, карбостирила, бензоксазолона и бензимидазолона,

- R₄ представляет собой C₁₋₄алкильную группу, или C₁₋₄диалкиламиногруппу, или C₁₋₄алкоксиалкильную группу, или C₁₋₄диалкиламиноалкильную группу, либо фенильную или фенил-C₁₋₄алкильную группу,

- R₅ представляет собой атом водорода, или C₁₋₄алкилкарбонильную группу, или C₁₋₄алкоксикарбонильную группу,

а также его фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R₁ представляет собой один или более чем один из идентичных или различных заместителей, выбранных из группы, состоящей из C₁₋₄алкокси группы, OH группы и группы -O(CH₂)_nO-, в которой n=1 или 2.

3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R₂ представляет собой атом водорода.

4. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R₃ представляет собой атом водорода, когда А и/или В представляет собой атом азота.

5. Соединение по п.1, отличающееся тем, что А и В одновременно представляют собой атом углерода.

6. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R₃ представляет собой один или более чем один из идентичных или различных заместителей, выбранных из группы, состоящей из: атома галогена, C₁₋₄алкокси группы, группы -O(CH₂)_nO-, в которой n=1 или 2, группы NHSO₂R₄, OH группы и CN группы.

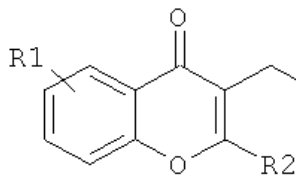
7. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R₃ вместе с бензольным кольцом, несущим его, представляет собой индольную группу, или бензимидазольную группу, или карбостирильную группу.

8. Соединение по п.1, отличающееся тем, что оно выбрано из приведенной ниже группы соединений:

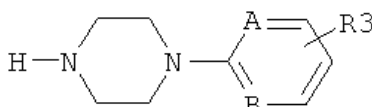
- 6,7-диметокси-3-{4-[4-(2-метоксифенил)-пиперазин-1-ил]-бутил}-хромен-4-он
- 3-{4-[4-(6,7-диметокси-4-оксо-4Н-хромен-3-ил)-бутил]-пиперазин-1-ил}-бензонитрил
- 3-{4-[4-(2,3-дихлорфенил)-пиперазин-1-ил]-бутил}-6,7-диметоксихромен-4-он
- 3-{4-[4-(3-гидроксифенил)-пиперазин-1-ил]-бутил}-6,7-диметоксихромен-4-он
- 6,7-диметокси-3-[4-(4-пиримидин-2-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-хромен-4-он
- 6,7-диметокси-3-[4-(4-пиридин-2-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-хромен-4-он
- 3-{4-[4-(2,3-дифторфенил)-пиперазин-1-ил]-бутил}-6,7-диметоксихромен-4-он
- 3-{4-[4-(1Н-бензимидазол-4-ил)-пиперазин-1-ил]-бутил}-6,7-диметоксихромен-4-он
- 3-{4-[4-(1Н-индол-4-ил)-пиперазин-1-ил]-бутил}-6,7-диметоксихромен-4-он
- 5-{4-[4-(6,7-диметокси-4-оксо-4Н-хромен-3-ил)-бутил]-пиперазин-1-ил}-1Н-хинолин-2-он
- 6,7-диметокси-3-{4-[4-(3-нитрофенил)-пиперазин-1-ил]-бутил}-хромен-4-он
- 3-{4-[4-(3-аминофенил)-пиперазин-1-ил]-бутил}-6,7-диметоксихромен-4-он
- N-(3-{4-[4-(6,7-диметокси-4-оксо-4Н-хромен-3-ил)-бутил]-пиперазин-1-ил}-фенил)-метансульфонамид

- N-(3-{4-[4-(6,7-диметокси-4-оксо-4Н-хромен-3-ил)-бутил]-пиперазин-1-ил}-фенил)-ацетамид
- Метил-(3-{4-[4-(6,7-диметокси-4-оксо-4Н-хромен-3-ил)-бутил]-пиперазин-1-ил}-фенил)-карбамат
- 7-{4-[4-(2,3-дихлорфенил)-пиперазин-1-ил]-бутил}-[1,3]диоксо[4,5-g]хромен-8-он
- 7-{4-[4-(2,3-дифторфенил)-пиперазин-1-ил]-бутил}-[1,3]диоксо[4,5-g]хромен-8-он
- 7-{4-[4-(3-нитрофенил)-пиперазин-1-ил]-бутил}-[1,3]диоксо[4,5-g]хромен-8-он
- 7-{4-[4-(3-аминофенил)-пиперазин-1-ил]-бутил}-[1,3]диоксо[4,5-g]хромен-8-он
- N-(3-{4-[4-(8-оксо-8Н-[1,3]диоксо[4,5-g]хромен-7-ил)-бутил]-пиперазин-1-ил}-фенил)-ацетамид
- N-(3-{4-[4-(8-оксо-8Н-[1,3]диоксо[4,5-g]хромен-7-ил)-бутил]-пиперазин-1-ил}-фенил)-метансульфонамид
- N-(3-{4-[4-(8-оксо-8Н-[1,3]диоксо[4,5-g]хромен-7-ил)-бутил]-пиперазин-1-ил}-фенил)-этансульфонамид
- 2-диметиламиноэтансульфоновой кислоты (3-{4-[4-(8-оксо-8Н-[1,3]диоксо[4,5-g]хромен-7-ил)-бутил]-пиперазин-1-ил}-фенил)-амид
- 2-метоксиэтансульфоновой кислоты (3-{4-[4-(8-оксо-8Н-[1,3]диоксо[4,5-g]хромен-7-ил)-бутил]-пиперазин-1-ил}-фенил)-амид
- 7-{4-[4-(1Н-индол-4-ил)-пиперазин-1-ил]-бутил}-[1,3]диоксо[4,5-g]хромен-8-он
- 3-{4-[4-(3-трифторметилфенил)-пиперазин-1-ил]-бутил}-6,7-диметоксихромен-4-он
- 6-метокси-3-[4-(4-фенилпиперазин-1-ил)-бутил]-хромен-4-он
- 6-метокси-3-{4-[4-(2-метоксифенил)-пиперазин-1-ил]-бутил}-хромен-4-он
- 6-метокси-3-{4-[4-(3-трифторметилфенил)-пиперазин-1-ил]-бутил}-хромен-4-он
- 7-{4-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]-бутил}-6-метил-[1,3]диоксо[4,5-g]хромен-8-он
- 6,7-метокси-7,6-гидрокси-3-{4-[4-(2-метоксифенил)-пиперазин-1-ил]-бутил}-хромен-4-он
- 7-{4-[4-(6,7-диметокси-4-оксо-4Н-хромен-3-ил)-бутил]-пиперазин-1-ил}-3Н-бензоксазол-2-он
- 4-{4-[4-(6,7-диметокси-4-оксо-4Н-хромен-3-ил)-бутил]-пиперазин-1-ил}-1,3-дигидробензимидазол-2-он.

9. Способ получения соединений общей формулы 1 по любому из пп.1-8, отличающийся тем, что получают возможно замещенный хромен формулы 4 (X=Cl, Br, I), который подвергают взаимодействию с пиперазином формулы 5



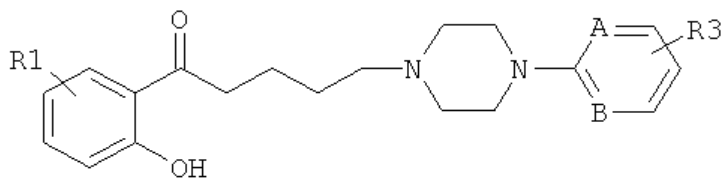
Формула 4



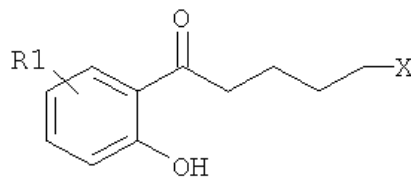
Формула 5

причем радикалы R1, R2, R3, А и В имеют значения, приведенные по п.1.

10. Способ получения соединений общей формулы 1 по любому из пп.1-8, отличающийся тем, что возможно замещенное производное фенола формулы 6 получают, начиная с соединения формулы 3 (X=Cl, Br), и подвергают взаимодействию с ДМФ или с диметилацеталем ДМФ или ДМА



Формула 6



Формула 3

причем радикалы R1, R3, A и B имеют значения, приведенные в п.1; в условиях алкилирования в присутствии основания, такого как K_2CO_3 , Cs_2CO_3 или NEt_3 ; в растворителе, таком как ацетонитрил или метилэтилкетон.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

12. Соединение по п.1 для применения в качестве лекарственного средства.

13. Соединение по п.12 для получения лекарственного средства для лечения неврологического или психиатрического заболевания или расстройства, или эректильной дисфункции, или зависимости от лекарств и от веществ, вызывающих привыкание.

14. Соединение по п.13, отличающееся тем, что неврологическое или психиатрическое заболевание или расстройство, или эректильная дисфункция, или зависимость от лекарств и от веществ, вызывающих привыкание, выбраны из группы, состоящей из: болезни Паркинсона, психоза, шизофрении, дискинезий, ассоциированных с болезнью Паркинсона, когнитивного дефицита, возможно ассоциированного с возрастом или с болезнью Альцгеймера, расстройства настроения, эссенциального тремора, тревоги, депрессии, биполярного расстройства, половой импотенции, преждевременной эякуляции, алкоголизма и никотиновой зависимости.

А
3
4
7
9
0
1
2
1
0
2
R
U

R
U
2
0
1
2
1
0
6
7
4
3
A