

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

199 199
Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 675 7743

Señor Director
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPLINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-032498- -00011-0000

Fecha: 2011-08-10 11:21:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTILYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 3

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 329

Referencia : Expediente No. 06032498
Asunto : Solicitud de patente para: **DERIVADOS DE
ARILALQUILCARBAMATOS Y MÉTODO DE
PREPARACIÓN DE LOS MISMOS**
Solicitante : SANOFI-AVENTIS
Fecha solicitud: 03 de abril de 2006

1. Yo, Luz Clemencia de PÁEZ, obrando como apoderada de la sociedad solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al formulario de modificaciones radicado ante ese Despacho el 22 de julio de 2011.

2. Por un error involuntario los significados de los radicales de los compuestos 36 a 53 del cuadro de la reivindicación 1 del pliego reivindicatorio modificado el mencionado memorial se indicaron en un idioma diferente al castellano.

3. Solicito a ese Despacho tener en cuenta la reivindicación 1 corregida, como aclaración, con el fin de continuar con el trámite de la solicitud de patente que se tramita en el presente expediente.

Señor Director,

Luz Clemencia de Páez
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

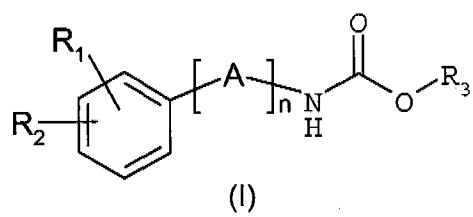
T.P.A. No. 23.555

COLO-14775-841-008-7
DVF\DVFI\ID-198421\WPC14775
No. M-2011-198421\DVF

200 200

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que responde a la fórmula (I):



seleccionado de los siguientes compuestos:

Nº	[A] _n	R ₁	R ₂	R ₃
1.	CH ₂	H	4-fenil	CH ₂ CF ₃ ✓
2.	CH ₂	H	4-fenil	fenil ✓
3.	CH ₂	H	4-fenil	4-F-fenil ✓
4.	CH ₂	H	4-fenil	2-Cl-fenil ✓
5.	CH ₂	H	4-fenil	4-Cl-fenil ✓
6.	CH ₂	H	4-fenil	2-CH ₃ O-fenil ✓
7.	CH ₂	H	4-fenil	4-CH ₃ O-fenil ✓
8.	CH ₂	H	4-fenil	4-CH ₃ -fenil ✓
9.	CH ₂	H	4-fenil	3-CF ₃ -fenil ✓
10.	CH ₂	H	4-feniloxi	CH ₂ CF ₃ ✓
11.	CH ₂	H	4-feniloxi	fenil ✓
12.	CH ₂	H	4-feniloxi	4-F-fenil ✓
13.	CH ₂	H	4-feniloxi	2-Cl-fenil ✓
14.	CH ₂	H	4-feniloxi	4-Cl-fenil ✓
15.	CH ₂	H	4-feniloxi	2-CH ₃ O-fenil ✓
16.	CH ₂	H	4-feniloxi	4-CH ₃ O-fenil ✓
17.	CH ₂	H	4-feniloxi	4-CH ₃ -fenil ✓
18.	CH ₂	H	4-feniloxi	3-CF ₃ -fenil ✓
19.	CH ₂ CH ₂	H	4-fenil	CH ₂ CF ₃ ✓
20.	CH ₂ CH ₂	H	4-fenil	fenil ✓
21.	CH ₂ CH ₂	H	4-fenil	4-F-fenil ✓
22.	CH ₂ CH ₂	H	4-fenil	2-Cl-fenil ✓
23.	CH ₂ CH ₂	H	4-fenil	4-Cl-fenil ✓
24.	CH ₂ CH ₂	H	4-fenil	2-CH ₃ O-fenil ✓
25.	CH ₂ CH ₂	H	4-fenil	4-CH ₃ O-fenil ✓
26.	CH ₂ CH ₂	H	4-fenil	4-CH ₃ -fenil ✓
27.	CH ₂ CH ₂	H	4-fenil	3-CF ₃ -fenil ✓
28.	CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	H	4-F-fenil ✓

REIVINDICACIONES
MODIFICACIONES

201 201

N°	[A] _n	R ₁	R ₂	R ₃
29.	CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	H	4-Cl-fenil ✓
30.	CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	H	4-CH ₃ -fenil ✓
31.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	H	fenil ✓
32.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	H	4-F-fenil ✓
33.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	H	4-Cl-fenil ✓
34.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	H	4-CH ₃ -fenil ✓
35.	CH ₂	H	H	CH ₂ CF ₃ ✓ <i>Revisar</i>
36.	CH ₂	H	4-metoxi	CH ₂ CF ₃ ✓
37.	CH ₂ CH ₂	H	4-fenilmetoxi	4-nitrofenil ✓
38.	CH ₂ CH ₂	H	4-chlorine <i>→ 4-flor</i>	4-cloro-2-nitrofenil ✓
39.	CH ₂ CH ₂	3-metoxi	4-metoxi	4-nitrofenil ✓
40.	CH ₂ CH ₂	3-metoxi	4-metoxi	fenil ✓
41.	CH ₂ CH ₂	H	4-metil	4-cianofenil ✓
42.	CH ₂ CH ₂	H	4-cloro	2,4,5-triclorofenil ✓
43.	CH ₂	H	4-cloro	fenil ✓
44.	CH ₂	H	4-metoxi	fenil ✓
45.	CH ₂ CH ₂	H	4-metoxi	4-fluorofenil ✓
46.	CH ₂	H	3-nitro	fenil ✓
47.	CH ₂	H	4-metoxi	4-cianofenil ✓
48.	CH ₂	H	3-cloro	fenil ✓
49.	CH ₂	3-cloro	4-cloro	fenil ✓
50.	CH ₂ CH ₂	H	4-hidroxi	4-nitrofenil ✓
51.	CH ₂ CH ₂	H	4-(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-yl)	fenil ✓
52.	CH ₂ CH ₂	H	4-(2-amino-4-tiazolil)	fenil ✓
53.	CH ₂	H	4(bromine) <i>bromo</i>	2,3,4,5,6-pentafluorofenil ✓

en el estado de base, de sal de adición con un ácido o de hidrato.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
14 August 2003 (14.08.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/065989 A2(51) International Patent Classification⁷: A61K

(21) International Application Number: PCT/US03/03222

(22) International Filing Date: 4 February 2003 (04.02.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/355,302 8 February 2002 (08.02.2002) US

(71) Applicant (for all designated States except US): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; P.O. Box 4000, Route 206 and Provincetown Road, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): SIT, Sing-Yuen [US/US]; 46 Harbors Lane, Meriden, CT 06450 (US); XIE, Kai [CN/US]; 44 South Cherry Street, Apt. 302, Wallingford, CT 06492 (US); DENG, Hongfeng [CN/US]; 11 Brucewood Road, Acton, MA 01720 (US).

(74) Agents: MAKUJINA, Shah et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(81) Designated States (national): AT, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CI, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GU, GM, GR, HT, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW); Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM); European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR); OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(OXIME)CARBAMOYL FATTY ACID AMIDE HYDROLASE INHIBITORS

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to novel (oxime)carbamoyl derivatives and pharmaceutical compositions comprising said derivatives which inhibit fatty acid amide hydrolase and are useful for the treatment of conditions which can be effected by inhibiting fatty acid amide hydrolase.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Effective treatment of pain with current therapies is limited by adverse effects and a lack of efficacy against all components of pain.

Current research is aimed at understanding the molecular and physiological components of pain processing to develop more effective analgesics (Levine, J. D., New Directions in Pain Research: Meeting Report Molecules to Maladies, *Neuron* 20: 649-654, 1998; Pasternak, G. W., The Central Questions in Pain Perception May Be Peripheral, *PNAS* 95:10354-10355, 1998).

The analgesic properties of cannabinoids have been known for many years and to many cultures. Cannabinoids are active in many pre-clinical models of pain, including neuropathic pain. Within the last few years, several endogenous cannabinoids, including the fatty acid amides arachidonyl ethanolamide (*anandamide*), and arachidonyl amino acids such as N-arachidonylglycine, homo- γ -linolenyl-ethanolamide and docosatetraenyl-ethanolamide, as well as 2-arachidonyl-glycerol, have been shown to induce analgesia in laboratory animals (DeVane, W. A. et al., Isolation and Structure of a Brain Constituent That Binds to the Cannabinoid Receptors, *Science* 258: 1946-1949, 1992; Hanus, L. et al., Two New Unsaturated Fatty Acid Ethanolamides in Brain that Bind to the Cannabinoid Receptor, *J. Med. Chem.* 36: 3032-3034, 1993; Machoulam, R. et al., Identification of an Endogenous 2-Monoglyceride, Present in Canine Gut, That Binds To Cannabinoid Receptors, *Biochem. Pharmacol.* 50: 83-90, 1995; Vogel, Z. et al., Cannabinomimetic Behavioral Effects of and Adenylate Cyclase Inhibition

(54) Title: (OXIME)CARBAMOYL FATTY ACID AMIDE HYDROLASE INHIBITORS

(57) Abstract: The present invention relates to novel oxime carbamoyl derivatives and pharmaceutical compositions comprising said derivatives which inhibit fatty acid amide hydrolase. These pharmaceutical compositions are useful for the treatment of conditions which can be effected by inhibiting fatty acid amide hydrolase including, but not limited to, neuropathic pain, emesis, anxiety, altering feeding behavior, movement disorders, glaucoma, brain injury, and cardiovascular disease.

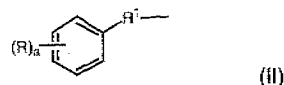
-14-

R³ is C₁₋₄ alkyl, pyridyl, or phenyl optionally substituted with one or more of the same or different substituents selected from the group consisting of halo, C₁₋₄ haloalkyl and nitro.

X is CH or nitrogen.

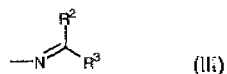
- 5 R⁴ is C₁₋₄ branched or linear aliphatic hydrocarbon, C₁₋₄ alkoxy, halo, haloalkyl, nitro or amino, and
b is 0 to 3.

Preferably, A is represented by Formula II:



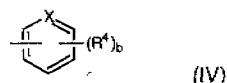
- 10 wherein a is 1, R is C₁₋₁₂ alkoxy; phenoxy; pyridyloxy; or amido optionally substituted with C₁₋₁₆ alkyl; and R¹ is a bond.

When B is represented by Formula III:



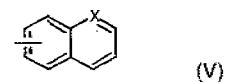
- 15 R² is preferably hydrogen or methyl, and R³ is preferably methyl, or phenyl optionally substituted with one or more halo, haloalkyl or nitro.

When B is represented by Formula IV:



X is preferably CH, R⁴ is preferably halo, and b is 1. When X is nitrogen, however, b is preferably 0.

- 20 When B is represented by Formula V:



X is preferably nitrogen.

- The description of the invention herein should be construed in congruity with the laws and principals of chemical bonding. For example,
25 when a moiety is optionally substituted and said substitution requires the removal of a hydrogen atom from the moiety to be substituted, the description of the moiety should be read to include the moiety with or without said

203

-15-

hydrogen atom. As another example, if a variable is defined as a particular moiety or atom and is further defined to have value of 0 or some integer, the bond(s) attaching said moiety should be suitably removed in the event the variable equals 0.

- 5 An embodiment or aspect which depends from another embodiment or aspect, will describe only the variables having values and provisos that differ from the embodiment or aspect from which it depends. For example, if a dependent embodiment describes a variable as being "phenyl or pyridyl", wherein said phenyl and pyridyl were described in the independent
10 embodiment as being "optionally substituted", then the phenyl and pyridyl of the dependent embodiment will also be optionally substituted.

it is to be understood that the present invention may include any and all possible stereoisomers, geometric isomers, diastereoisomers, enantiomers, anomers and optical isomers, unless a particular description
15 specifies otherwise. More particularly, the groups attached to the oxime portion of compounds of Formula (i), i.e., N=C, may assume transoid or cisoid configurations.

As used herein, "halo" or "halogen" includes fluoro, chloro, bromo and iodo.

- 20 As used herein, "alkyl" or "alkylene" includes straight or branched chain configurations.

The compounds of this invention can exist in the form of pharmaceutically acceptable salts. Such salts include addition salts with inorganic acids such as, for example, hydrochloric acid and sulfuric acid, and
25 with organic acids such as, for example, acetic acid, citric acid, methanesulfonic acid, toluenesulfonic acid, tartaric acid and maleic acid. Further, in case the compounds of this invention contain an acidic group, the acidic group can exist in the form of alkali metal salts such as, for example, a potassium salt and a sodium salt; alkaline earth metal salts such as, for
30 example, a magnesium salt and a calcium salt; and salts with organic bases such as a triethylammonium salt and an arginine salt. The compounds of the present invention may be hydrated or non-hydrated.

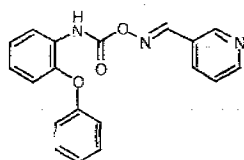
The compounds of this invention can be administered in such oral dosage forms as tablets, capsules (each of which includes sustained release

203

-61-

spec.: 333.0 (MH⁺); Anal. Calcd. for C₂₀H₁₆N₂O₃: C = 72.28%, H = 4.85%, N = 8.43%; found: C = 72.10%, H = 4.72%, N = 8.40%.

EXAMPLE 92



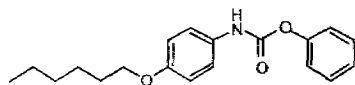
3-Pyridinecarboxaldehyde, O-[(2-phenoxyphenyl)amino]carbonyl]oxime (Scheme 1B, Compound D') Prepared as described for the example above.

Using work-up method C provided the title compound as white solid in 42% yield. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 13.26 (br, 1H), 8.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H),

8.81 (dd, J = 1.4 Hz, J = 5.2 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.38 (br, 1H), 8.29-8.27 (m, 2H), 7.66 (dd, J = 5.2 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.08 (td, J = 1.5 Hz, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 1.3 Hz, J = 8.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 161.01, 160.7, 156.5, 150.6, 149.2, 147.9, 145.5, 145.3, 138.3, 130.1, 128.8, 128.5, 125.6, 124.7, 124.5, 123.8, 119.8, 118.7, 117.8, 116.7, 114.4; Mass spec.: 334.0 (MH⁺); Anal. Calcd. for

C₁₉H₁₅N₃O₃·0.185H₂O: C = 67.78%, H = 4.60%, N = 12.48%; found: C = 67.74%, H = 4.46%, N = 12.47%.

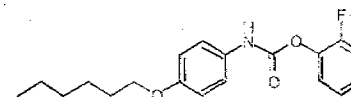
EXAMPLE 93



4-Hexyloxyphenylcarbamic acid, phenyl ester (Scheme 1B, Compound D'') Prepared as described for the example above. Analytical HPLC 1.81 min. (99%). Mass Spec: 314 (MH⁺).

-62-

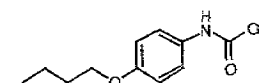
EXAMPLE 94



4-Hexyloxyphenylcarbamic acid, 2-fluorophenyl ester (Scheme 1B, Compound D'') Prepared as described for the example above. Analytical

HPLC 1.80 min. (97%). Mass Spec: 331.39 (MH⁺).

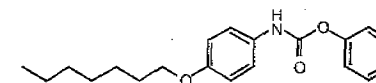
EXAMPLE 95



4-Butoxyphenylcarbamic acid, methyl ester (Scheme 1B, Compound D'')

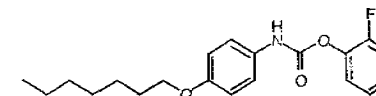
Prepared as described for the example above. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.40 (br. s, 1H), 7.32 (d, 2H, J=8.0 Hz), 6.83 (dd, 2H, J=7.5, 2.5 Hz), 3.89 (t, 2H, J=6.5 Hz), 1.65 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 0.92 (t, 3H, J=7.5 Hz). Analytical HPLC 1.51 min. (95%). Mass Spec: 224.15 (MH⁺).

EXAMPLE 96



4-Heptyloxyphenylcarbamic acid, phenyl ester (Scheme 1B, Compound D'') Prepared as described for the example above. Analytical HPLC 2.08 min. (91%). Mass Spec: 328.18 (MH⁺).

EXAMPLE 97

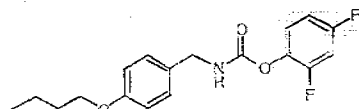


4-Heptyloxyphenylcarbamic acid, 2-fluorophenyl ester (Scheme 1B, Compound D'') Prepared as described for the example above. Analytical

HPLC 2.06 min. (99%). Mass Spec: 346.17 (MH⁺).

-69-

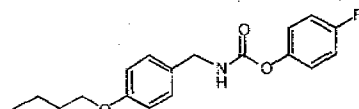
EXAMPLE 120



4-(Butoxyphenylmethyl)carbamic acid, 2,4-difluorophenyl ester
(Scheme 1B, Compound D'') Prepared as described for the example above.

5 Analytical HPLC 1.66 min. (99%). Mass Spec: 336.14 (MH⁺).

EXAMPLE 121

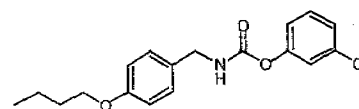


4-(Butoxyphenylmethyl)carbamic acid, 4-fluorophenyl ester

10 (Scheme 1B, Compound D'') Prepared as described for the example above.

Analytical HPLC 1.61 min. (85%). Mass Spec: 318.15 (MH⁺).

EXAMPLE 122

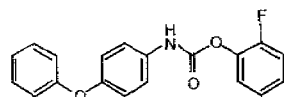


15 4-(Butoxyphenylmethyl)carbamic acid, 3-chlorophenyl ester

(Scheme 1B, Compound D'') Prepared as described for the example above.

Analytical HPLC 1.72 min. (86%). Mass Spec: 334.12 (MH⁺).

EXAMPLE 123



20 4-Phenoxyphenylcarbamic acid, 2-fluorophenyl ester

(Scheme 1B, Compound D') Prepared as described for the example above.

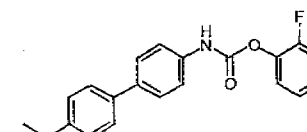
Using work-up method C provided the title compound as white solid in 11%

yield. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.43 (br, 1H), 7.41 (br, 1H), 7.35-7.30 (m,

-70-

2H), 7.28-7.13 (m, 4H), 7.09 (dt, J = 0.9 Hz, J = 7.4 Hz, 1H), 7.03-6.97 (m, 5H); (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.59 (m, 4H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.70 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 153.6, 129.8, 129.7, 127.0, 126.9, 124.4, 124.1, 123.1, 120.5, 119.8, 119.6, 118.6, 118.5, 116.8, 116.7; Anal. Calcd. for C₁₉H₁₄FO₃: C = 70.58 %, H = 4.36 %, N = 4.33 %; found: C = 70.54 %, H = 4.31 %, N = 4.21 %.

EXAMPLE 124



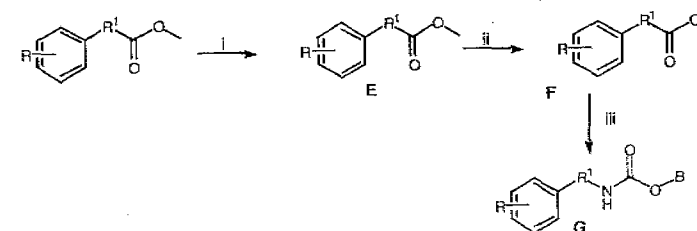
10 4'-Ethyl-[1,1'-biphenyl]-4-ylcarbamic acid, 2-fluorophenyl ester

(Scheme 1B, Compound D') Prepared as described for the example above.

Using work-up method B provided the title compound as white solid in 30% yield. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.57-7.55 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 4H),

15 7.36-7.33 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.25-7.14 (m, 3H), 7.05 (br, 1H), 2.70 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.6 Hz, 3H); Anal. Calcd. for C₂₄H₁₈FO₂: C = 75.21 %, H = 5.41 %, N = 4.18 %; found: C = 75.27 %, H = 5.40 %, N = 4.25 %.

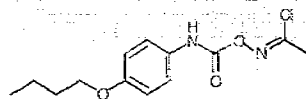
20 Scheme 2:



Scheme 2 Reaction conditions: (i) R¹-halide, NaH, DMF, 50°C; (ii) NaOH, EtOH, room temp.; (iii) (a) N₃P(O)(OPh)₂, Et₃N, toluene at 105°C, (b) B-OH at 80°C; R, R¹ and B are as defined above.

-86-

EXAMPLE 155

**(1Z)-N-[[[(4-butoxyphenyl)amino]carbonyl]oxy]ethanimidoyl chloride**

This compound was synthesized in accordance with the following literature references: Ivanov, Y. et al., Anticholinesterase activity of O-carbamoylated acylhydroxymoyl chlorides, *Khim-Farm Zh.*, 26:5, 62-63, 1992; and Sakamoto, T. et al., A new synthesis of nitrites from N-alkoxyimidoyl halides with zinc, *Synthesis*, 9: 750-752, 1991.

10 **Biological Data:**

Homogenates of crude membranes were prepared from H4 cells that express transfected human FAAH (H4-FAAH cells). Briefly, cells were grown in DMEM supplemented with 10% FBS and Geneticin at a final concentration of 500 µg/ml (Gibco BRL, Rockville, MD). Confluent cultures of H4-FAAH cells were rinsed twice with phosphate-buffered saline [138 mM NaCl, 4.1 mM KCl, 5.1 mM Na₂PO₄, 1.5 mM KH₂PO₄ (pH 7.5), 37°C] and incubated for 5 to 10 minutes at 4°C in lysis buffer [1 mM sodium bicarbonate]. Cells were transferred from plates to polypropylene tubes (16 x 100 mm), homogenized and centrifuged at 32,000 x g for 30 minutes. Pellets were resuspended by homogenization in lysis buffer and centrifuged at 32,000 x g for 30 minutes. Pellets were resuspended in lysis buffer (15-20 µg protein/ml) then stored at -80°C until needed. On the day of an experiment, membranes were diluted to 2.67 µg protein/ml in 125 mM Tris-Cl, pH 9.0.

Activity of FAAH was measured using a modification of the method described by Omeir et al., 1995 (*Life Sci* 56:1999, 1995). Membrane homogenates (240 ng protein) were incubated at room temperature for one hour with 1.67 nM anandamide [ethanolamine 1-³H] (available from American Radiolabeled Chemical Inc., St Louis, MO) and 10 µM anandamide (available from Sigma/RBI, St. Louis, MO) in the absence and presence of inhibitors.

The reaction was stopped by the addition of 1 volume of a solution of 1:1 methanol and dichloroethane. The mixture was shaken and then centrifuged

-87-

at 1000 x g for 15 minutes to separate the aqueous and organic phases. An aliquot of the aqueous phase, containing [³H]-ethanolamine was withdrawn and counted by scintillation spectroscopy. Data were expressed as the percentage of [³H]-ethanolamine formed versus vehicle, after subtraction of the background radioactivity determined in the presence of 10 µM arachidonyl trifluoromethyl ketone (ATFMK), an inhibitor of FAAH. IC₅₀ values were determined using a four-parameter logistic equation for dose-response curves. Compounds for which IC₅₀ values are not provided herein showed no FAAH inhibition or marginal FAAH inhibition in preliminary tests.

Table I

Ex. No.	IC ₅₀ (nM)	Ex. No.	IC ₅₀ (nM)
1	++++	81	++++
2	++++	82	++++
3	++++	83	++++
4	++++	84	++++
5	++++	85	++++
6	++	86	++++
7	++	87	++++
8	+++	88	++++
9	+++	89	+
10	++++	90	+++
11	++++	91	++++
12	+++	92	+
13	+++	93	+++
14	++++	94	+
15	++	95	+
16	+++	96	++++
17	++++	97	+++
18	+	98	++++
19	++	99	+++
20	++	100	+++

-88-

Ex. No.	IC ₅₀ (nM)	Ex. No.	IC ₅₀ (nM)
21	+	101	++++
22	+++	102	++++
23	++++	103	++++
24	++++	104	+++
25	++++	105	++++
26	++++	106	+++
27	++++	107	++
28	++++	108	++
29	++++	109	+
30	++++	110	+
31	++++	111	++++
32	++++	112	++++
33	++++	113	++++
34	++++	114	++++
35	++++	115	+++
36	++++	116	+++
37	++++	117	+++
38	++++	118	+++
39	++++	119	+++
40	++++	120	++++
41	++++	121	++++
42	++++	122	+++
43	++++	123	+
44	+++	124	+
45	++++	125	+++
46	++++	126	+++
47	++++	127	++
48	++++	128	+++
49	++++	129	++
50	++++	130	+++
51	++++	131	+++

-89-

Ex. No.	IC ₅₀ (nM)	Ex. No.	IC ₅₀ (nM)
52	++++	132	+++
53	++++	133	+++
54	++++	134	+++
55	++++	135	++++
56	++++	136	+++
57	++++	137	+++
58	+	138	+++
59	++++	139	++++
60	+++	140	+++
61	+	141	+
62	+++	142	+
63	+++	143	+
64	+++	144	+
65	+++	145	+
66	+	146	++
67	+++	147	++
68	+++	148	+++
69	+++	149	+++
70	+++	150	++++
71	++++	151	++++
72	+++	152	++
73	+++	153	+++
74	++++	154	+++
75	++++	155	++++
76	++++		
77	++++		
78	++++		
79	++++		
80	++++		

++++ = <10 nM; +++ = ≥10-100 nM; ++ = ≥101-500 nM; + = > 500 nM

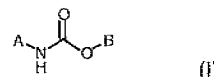
207
204

-94-

CLAIMS

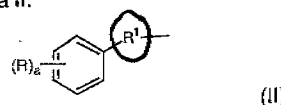
What is claimed is:

1. A compound of Formula I:



or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein

A is dibenzofuranyl, benzothienyl, naphthyl, indolyl, fluorenyl, carbazolyl, or represented by Formula II:



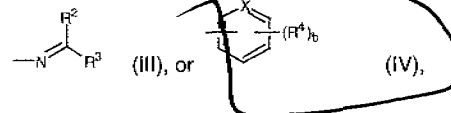
wherein

a is 1 or 2;

R is C₁₋₁₆ alkoxy optionally substituted with phenyl, pyridyl or morpholinyl; phenyl optionally substituted with C₁₋₄ alkyl; phenoxy; phenyl-C₁₋₄ alkyloxy-; pyridyloxy; pyridyl-C₁₋₄ alkyloxy-; -N(H)-C(O)-C₁₋₁₆ alkyl; or -C(O)-N(H)-C₁₋₁₆ alkyl;

R¹ is a bond or a C₁₋₄ branched or linear aliphatic hydrocarbon; and B is C₁₋₄ alkyl, indolyl, benzofuranyl, benzothienyl, dibenzofuranyl; dibenzothienyl, fluorenyl, carbazolyl, naphthyl, quinoliny or isoquinoliny,

wherein each is optionally substituted with one or more of the same or different substituent selected from the group consisting of C₁₋₄ branched or linear aliphatic hydrocarbon, C₁₋₄ alkoxy, halo, haloalkyl, nitro and (C₁₋₃ alkyl)₀₋₂ amino-; or represented by Formula III or Formula IV:



wherein

R² is hydrogen, halo or C₁₋₄ alkyl;

R³ is C₁₋₄ alkyl, pyridyl, halo, or phenyl optionally substituted with one or more of the same or different substituents selected from the group consisting of halo, C₁₋₄ haloalkyl and nitro;

-95-

X is CH or nitrogen;

R¹ is C₁₋₄ branched or linear aliphatic hydrocarbon, C₁₋₄ alkoxy, halo, haloalkyl, nitro or amino; and

b is 0 to 3,

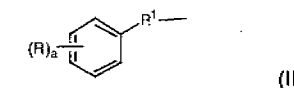
5 provided that

if R² is halo, then R³ is not halo; and if R³ is halo, then R² is not halo.

2. The compound of claim 1 wherein A is dibenzofuranyl.

10 3. The compound of claim 1 wherein A is indolyl.

4. The compound of claim 1 wherein A is represented by Formula II:



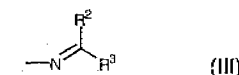
wherein

15 a is 1,

R is C₁₋₄ alkoxy optionally substituted with phenyl, phenoxy, pyridyloxy, or amido optionally substituted with C₁₋₁₆ alkyl,

R¹ is a bond; and

B is represented by Formula III:



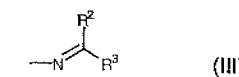
wherein

R² is hydrogen, and

R³ is methyl, pyridyl, phenyl optionally substituted with one or more halo, haloalkyl or nitro.

25

5. The compound of claim 1 wherein B is represented by Formula III:



wherein

R² is hydrogen or methyl; and

208
208

209
~~209~~

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ.

ASUNTO	Radicación	06 032498
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	013

19420

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/FR2004/002486
Fecha de Presentación Internal. 01/10/2004.

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados

Descripción: Folios: 40 a 73 03/Abril/2006

Reivindicaciones:

Folios: 74 a 92	03/Abril/2006
Folios: 131 a 136	03/Abril/2006
Folios: 152 a 156	17/Abril/2008
Folios: 174 a 177	07/Diciembre/2009
Folios: 188 a 191	29/Noviembre/2010
Folios: 194 a 197	22/Julio/2011.
Folios 200 a 201	10/Agosto/2011

Respuesta del solicitante : Folios 169 a 171 07/Diciembre/2009
Folios 182 a 186 29/Noviembre/2010

Prioridad: FR 0311615 03/Octubre/2003

Se acepta para estudio el capítulo reivindicatorio de los folios 194 a 197 y la modificación a la reivindicación 1 de los folios 200 a 201

Objeto de la invención

Título de la solicitud: DERIVADOS DE ARILALQUILCARBAMATOS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPEUTICA.

Título Modificado: Derivados de (trifluoroetil/fenil)-fenilalquilcarbamatos.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:
Compuestos derivados(trifluoroetil/fenil)-fenilalquilcarbamatos.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos inhibidores de la enzima FAAH , útiles en el tratamiento de dolores agudos o crónicos de tipo neurógeno, enfermedades inflamatorias, periféricos, epilepsia, trastorno del sueño entre otros.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos derivados de fenilalquilcarbamatos de fórmula I composiciones farmacéuticas que los contienen y procedimiento para prepararlos

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): **C07C271/48**

De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- La reivindicación 1 (Folio 201) presenta términos en inglés en los compuestos 38, 51 y 53. Se solicita realizar la corrección respectiva.
- El término "hidrato " de la reivindicación 1 (Folio 201) y de la reivindicación 4 (folio197), aunque si bien es cierto que se encuentra definido dentro de la descripción y es conocido para la persona del oficio medianamente versada en la materia, no se encuentra evidencia técnica que permita determinar como los compuestos reclamados puedan llegar a formarlos .

Por lo tanto se sugiere eliminar el término hidrato dentro del alcance del capítulo reivindicatorio.

Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 24-06-2004, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

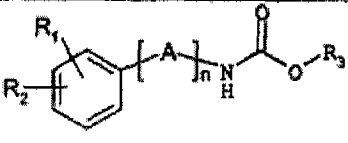
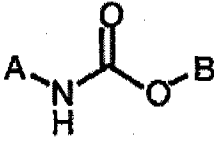
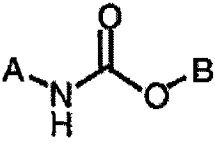
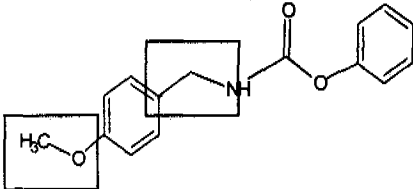
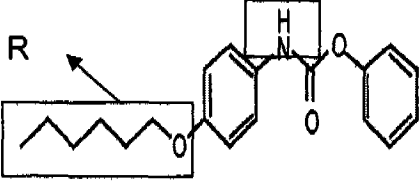
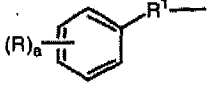
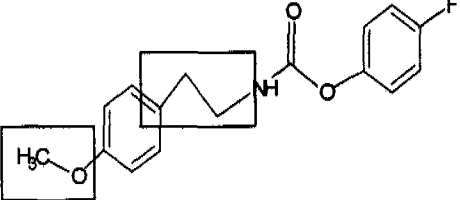
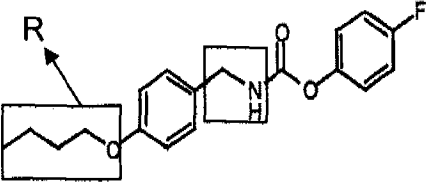
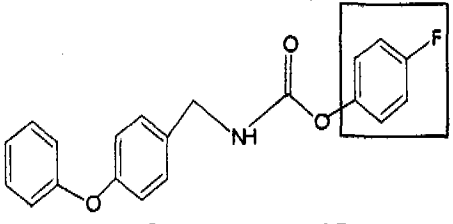
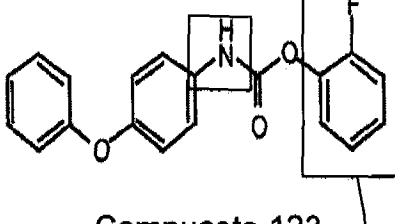
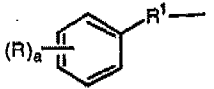
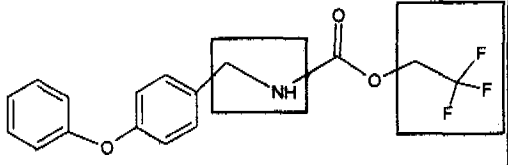
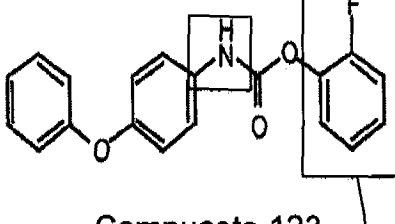
Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación.
D1	WO03065989	(OXIME)CARBAMOYL FATTY ACIDS AMIDE HYDROLASE INHIBITORS.	14/08/2003

D1 (folios 202 a208) divulga compuestos derivados de fenilalquilcarbamatos y composiciones farmacéuticas, como inhibidores FAAH.

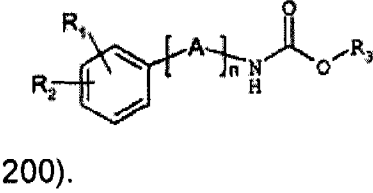
211
211

Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

SOLICITUD	D1	D1
		
 Compuesto 44	 Compuesto 93	Sugiere que A es un grupo de  fórmula en donde R¹ : es un grupo hidrocarburo alifático lineal de C₁₋₃ o un enlace.
 Compuesto 45	 Compuesto 121	R es un grupo un grupo alcoxi C₁₋₁₆ a es 1 o 2 (sustitución en las posiciones 3 o 4)
 Compuesto 12	 Compuesto 123	Sugiere que A es un grupo de  fórmula en donde R¹ : es un grupo hidrocarburo alifático lineal de C₁₋₃ o un enlace.
 Compuesto 10	 Compuesto 123	B es un grupo representado  por la fórmula en donde X es CH, b es = 0 a 3 (sustitución en 3 posiciones del anillo y R⁴ es halo y halo es flúor ó B es un grupo alquilo C1-4 opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes como halo (donde halo es flúor).

La reivindicación 1 dice " Compuesto que corresponde a la fórmula (I):



seleccionado de los siguientes compuestos: (Ver folio

212
~~212~~

El documento del estado de la técnica más cercano es D1 (Folios 202 a 208), el cual divulga compuestos derivados de fenilalquilcarbamatos los cuales son inhibidores de la enzima FAAH

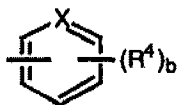
La solicitud se diferencia de D1 en la longitud de $[A]_n$, en el grupo alcoxi que sustituye la posición 4 del anillo fenilo ubicado al lado izquierdo de la molécula (metoxi) y en que el grupo R^3 cuando es fenilo se encuentra sustituido en la posición 4 por flúor o en que R^3 puede ser también un grupo CH_2CF_3 . (Diferencia establecida con compuestos específicos de la solicitud y D1).

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado ó una ventaja a los compuestos reclamados en esta solicitud, porque no presentan una mayor actividad inhibitoria de la enzima FAAH con respecto los compuestos del estado de la técnica más cercano.

Al revisar la descripción se encuentra en el folio 67 que los compuestos de la solicitud presentan una actividad inhibitoria sobre la enzima FAAH con un IC_{50} en un rango comprendido entre 0.001 y 1 μM (1nM y 1000nM); en los compuestos divulgados en el estado de la técnica el IC_{50} para los ejemplos 93, 121 y 123 es de ≥ 10 -100nM, ≤ 10 nM y ≥ 500 nM respectivamente (Ver folio 207, páginas 88 a 89). Por tal motivo no se observa un efecto técnico sorprendente porque de acuerdo a los datos aportados en la descripción los compuestos reclamados en la actual solicitud no son más activos que los comprendidos en el estado de la técnica.

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud es la necesidad de compuestos derivados de fenilalquilcarbamatos con actividad inhibitoria FAAH, alternativos a los ya conocidos en el estado del arte.

D1 sugiere que R^1 (equivalente a $[A]_n$ en la actual solicitud) puede ser un grupo - CH_2 , - CH_2CH_2 o - $CH_2CH_2CH_2$ (Ver folio 208, página 94, reivindicación 1, línea 17, un hidrocarbano alifático lineal C_{1-3}), que el grupo R (equivalente al grupo R^2 de la actual solicitud) y que sustituye la posición 4 del anillo fenilo ubicado al lado izquierdo de la molécula puede ser metoxi (Ver folio 208, página 94, reivindicación 1, línea 13 alcoxi C_{1-16}), que cuando B (equivalente al grupo R^3 de la actual solicitud) se define



como un grupo (Ver folio 208, página 94, reivindicación 1, líneas 23 a 25 y página 95, línea 1, en donde X es CH), R^4 puede estar sustituido en la posición 4 del anillo por un grupo flúor (Ver folio 208, página 95, reivindicación 1, líneas 2 y 4, compuesto del ejemplo 121, folio 205, página 69) o que B también puede ser un grupo CH_2CF_3 cuando se define como alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, en donde halo se define como flúor (Ver folio 208, página 94, reivindicación 1, líneas 18, 20, 22 y folio 203, página 15, línea 18).

Por lo tanto, para la persona del oficio medianamente versada en la materia enfrentada al Problema Técnico Objetivo y conociendo el Estado de la Técnica (D1) hubiera sugerido sin mucho esfuerzo de su parte variar la longitud de $[A]_n$, modificar la naturaleza del grupo alcoxi que sustituye la posición 4 del anillo fenilo ubicado al lado izquierdo de la molécula, variar la posición del grupo Flúor que sustituye a R^3 cuando este se define como fenilo o definir a R^3 como un grupo CH_2CF_3 de acuerdo a lo divulgado en la reivindicación 1 del mismo documento D1, con el fin de obtener más compuestos derivados de fenilalquilcarbamatos con la misma actividad.

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en las reivindicaciones 1 -4

213
~~213~~

es obvia y no tiene Nivel Inventivo.

Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO03065989	1-4	Nivel inventivo

Respuesta a los argumentos del solicitante.

Modificación de una solicitud en trámite.

"Con el fin de evitar incluir compuestos que no son parte de la invención y que se encuentran por fuera del alcance de la misma, la reivindicación 6 no ha sido incluida en el nuevo pliego reivindicatorio. Adicionalmente, deseamos aclarar que los compuestos revelados en la reivindicación 5, la cual es una reivindicación independiente, se encuentran soportados en el capítulo descriptivo de la solicitud, específicamente en la página 32, en las líneas 15 a 35.

En consecuencia, deseamos se tengan en cuenta ya que los mismos forman parte de la invención y no se encuentran excluidos de la misma.

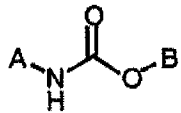
Solicitamos atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio, el cual no amplía el alcance de la invención y cumple las disposiciones de la Decisión 486".

Se aclara al solicitante, que de acuerdo a las modificaciones presentadas posteriormente a los argumentos del memorial con fecha del 29/11/2010, este Despacho procedió a aceptar para estudio el capítulo reivindicatorio presentado en los folios 194 a 195 y la corrección realizada para la reivindicación 1 presentada en los folios 200 a 201.

Sin embargo a pesar de las correcciones presentadas, este Despacho encuentra aún errores en la reivindicación 1 porque se encuentran términos en inglés para los compuestos 38, 51 y 53. También se sugiere al solicitante eliminar dentro del alcance del capítulo reivindicatorio el término hidrato de acuerdo a las razones expuestas en el folio 210

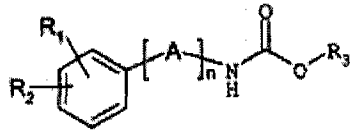
Argumentos a favor de la novedad de la solicitud.

"Deseamos poner de presente que de acuerdo con la materia revelada por el actual pliego reivindicatorio, se debe tener por superada la objeción de novedad, debido a que el documento D1 (WO03/065989) no revela compuestos como los de la presente solicitud. Por el contrario, dicha anterioridad revela inhibidores FAAH que corresponden a compuestos de



la siguiente fórmula general (I):

De otro lado, los 34 compuestos que se reclaman en la presente invención (Ver tabla 1) son compuestos específicos que corresponden a la fórmula (I)



Se debe tener en cuenta que si bien existe una superposición entre los compuestos generales de la fórmula I de D1 y los compuestos descritos en la presentes solicitud, dicha anterioridad no describe ni sugiere en sus ejemplos o específicamente, el hecho de elegir y

214
~~214~~

combinar ciertos radicales de las listas de sustituyentes dadas en la fórmula general I de D1, con el fin de obtener los 34 compuestos específicos de la presente invención [...] Por lo tanto, siendo claro que el objeto de la anterioridad citada y el de la presente invención es diferente no es posible concluir que la primera sea una anterioridad válida capaz de afectar la novedad de esta última y por ende se puede concluir que los compuestos acá reivindicados son novedosos a la luz de D1.

Se aclara al solicitante que se aceptan sus argumentos a favor de la novedad solicitud, porque ninguno de los compuestos reclamados en la reivindicación 1 de los folios 200 a 201 se encuentran divulgados de manera específica en D1.

Sin embargo, teniendo en cuenta como el mismo solicitante argumenta que los compuestos reclamados corresponden a un subgrupo de compuestos seleccionados de D1 de acuerdo a la fórmula general I, se puede apreciar en el análisis de patentabilidad realizado por este Despacho que cuando se comparan ejemplos específicos de la solicitud y del estado de la técnica, no se puede observar una mejora sustancial del efecto inhibitor sobre la enzima FAAH de los compuestos específicos reclamados en la presente solicitud.

Por lo tanto, este grupo reducido de compuestos a pesar de ser nuevo (selección) no posee altura inventiva, porque el efecto técnico no es sorprendente frente a las indicaciones del estado de la técnica (D1).

Por esto se sugiere al solicitante proporcionar evidencia, que demuestre la ventaja técnica de los compuestos que se reclaman en la presente solicitud en comparación con D1.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


JOSE LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C).

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
15 DIC. 2011

Elaborado por: Jacqueline Alfonso Rozo.
Revisado por: Consuelo Leguizamón.

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

215
Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 675 7743

Señor Director
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-032498- -00011-0000

Fecha: 2011-08-10 11:21:01 Dep. 2020 DIR NULVASOR
Tra. 11 PATENTE Y Ene: 379 FASE NACIONAL II
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 3

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 329

Referencia : Expediente No. 06032498
Asunto : Solicitud de patente para: **DERIVADOS DE
ARILALQUILCARBAMATOS Y MÉTODO DE
PREPARACIÓN DE LOS MISMOS**
Solicitante : SANOFI-AVENTIS
Fecha solicitud: 03 de abril de 2006

1. Yo, Luz Clemencia de PÁEZ, obrando como apoderada de la sociedad solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al formulario de modificaciones radicado ante ese Despacho el 22 de julio de 2011.

2. Por un error involuntario los significados de los radicales de los compuestos 36 a 53 del cuadro de la reivindicación 1 del pliego reivindicatorio modificado el mencionado memorial se indicaron en un idioma diferente al castellano.

3. Solicito a ese Despacho tener en cuenta la reivindicación 1 corregida, como aclaración, con el fin de continuar con el trámite de la solicitud de patente que se tramita en el presente expediente.

Señor Director,

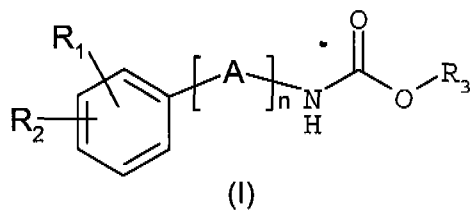
Luz Clemencia de Páez
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

COLO-14775-841-008-7
DVFDVFD-198421WPC14775
No. M-2011-198421DVFD

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que responde a la fórmula (I):



seleccionado de los siguientes compuestos:

Nº	[A] _n	R ₁	R ₂	R ₃
1.	CH ₂	H	4-fenil	CH ₂ CF ₃
2.	CH ₂	H	4-fenil	fenil
3.	CH ₂	H	4-fenil	4-F-fenil
4.	CH ₂	H	4-fenil	2-Cl-fenil
5.	CH ₂	H	4-fenil	4-Cl-fenil
6.	CH ₂	H	4-fenil	2-CH ₃ O-fenil
7.	CH ₂	H	4-fenil	4-CH ₃ O-fenil
8.	CH ₂	H	4-fenil	4-CH ₃ -fenil
9.	CH ₂	H	4-fenil	3-CF ₃ -fenil
10.	CH ₂	H	4-feniloxi	CH ₂ CF ₃
11.	CH ₂	H	4-feniloxi	fenil
12.	CH ₂	H	4-feniloxi	4-F-fenil
13.	CH ₂	H	4-feniloxi	2-Cl-fenil
14.	CH ₂	H	4-feniloxi	4-Cl-fenil
15.	CH ₂	H	4-feniloxi	2-CH ₃ O-fenil
16.	CH ₂	H	4-feniloxi	4-CH ₃ O-fenil
17.	CH ₂	H	4-feniloxi	4-CH ₃ -fenil
18.	CH ₂	H	4-feniloxi	3-CF ₃ -fenil
19.	CH ₂ CH ₂	H	4-fenil	CH ₂ CF ₃
20.	CH ₂ CH ₂	H	4-fenil	fenil
21.	CH ₂ CH ₂	H	4-fenil	4-F-fenil
22.	CH ₂ CH ₂	H	4-fenil	2-Cl-fenil
23.	CH ₂ CH ₂	H	4-fenil	4-Cl-fenil
24.	CH ₂ CH ₂	H	4-fenil	2-CH ₃ O-fenil
25.	CH ₂ CH ₂	H	4-fenil	4-CH ₃ O-fenil
26.	CH ₂ CH ₂	H	4-fenil	4-CH ₃ -fenil
27.	CH ₂ CH ₂	H	4-fenil	3-CF ₃ -fenil
28.	CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	H	4-F-fenil

N°	[A] _n	R ₁	R ₂	R ₃
29.	CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	H	4-Cl-fenil
30.	CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	H	4-CH ₃ -fenil
31.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	H	fenil
32.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	H	4-F-fenil
33.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	H	4-Cl-fenil
34.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	H	4-CH ₃ -fenil
35.	CH ₂	H	H	CH ₂ CF ₃
36.	CH ₂	H	4-metoxi	CH ₂ CF ₃
37.	CH ₂ CH ₂	H	4-fenilmetoxi	4-nitrofenil
38.	CH ₂ CH ₂	H	4-chlorine	4-cloro-2-nitrofenil
39.	CH ₂ CH ₂	3-metoxi	4-metoxi	4-nitrofenil
40.	CH ₂ CH ₂	3-metoxi	4-metoxi	fenil
41.	CH ₂ CH ₂	H	4-metil	4-cianofenil
42.	CH ₂ CH ₂	H	4-cloro	2,4,5-triclorofenil
43.	CH ₂	H	4-cloro	fenil
44.	CH ₂	H	4-metoxi	fenil
45.	CH ₂ CH ₂	H	4-metoxi	4-fluorofenil
46.	CH ₂	H	3-nitro	fenil
47.	CH ₂	H	4-metoxi	4-cianofenil
48.	CH ₂	H	3-cloro	fenil
49.	CH ₂	3-cloro	4-cloro	fenil
50.	CH ₂ CH ₂	H	4-hidroxi	4-nitrofenil
51.	CH ₂ CH ₂	H	4-(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-yl)	fenil
52.	CH ₂ CH ₂	H	4-(2-amino-4-tiazolil)	fenil
53.	CH ₂	H	4-bromine	2,3,4,5,6-pentafluorofenil

en el estado de base, de sal de adición con un ácido o de hidrato.