



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0707495-6 A2**

(22) Data de Depósito: 02/02/2007
(43) Data da Publicação: 03/05/2011
(RPI 2104)



★ B R P I O 7 0 7 4 9 5 A 2 ★

(51) Int.Cl.:

A61K 31/136
A61K 31/167
A61K 31/44
A61K 31/505
A61K 31/506
A61P 25/18

(54) Título: **MÉTODO PARA TRATAR OU REDUZIR OS SINTOMAS DE ESQUIZOFRENIA, USO DE UM ABRIDOR SELETIVO DE CANAL DE POTÁSSIO KCNQ, MÉTODO DE TRIAGEM DE UM COMPOSTO, E, USO DE UM COMPOSTO**

(30) Prioridade Unionista: 07/02/2006 DK PA 2006 00175

(73) Titular(es): H. Lundbeck A/S

(72) Inventor(es): Andreas Ritzén, Christian Wenzel Tornøe, Daniel Rodriguez Greve, Henriette Husum Bak-Jensen, Mario Rottländer, Nikolay Khanzhin, William Patrick Watson

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT DK2007050013 de 02/02/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/090409 de 16/08/2007

(57) Resumo: METODO PARA TRATAR OU REDUZIR OS SINTOMAS DE ESQUIZOFRENIA, USO DE UM ABRIDOR SELETIVO DE CANAL DE POTÁSSIO KCNQ, METODO DE TRIAGEM DE UM COMPOSTO, E, USO DE UM COMPOSTO A invenção refere-se a um método inédito para tratar ou reduzir os sintomas de esquizofrenia, sendo que referido método compreende administrar, a um hospedeiro que disto necessita, uma quantidade eficaz de um composto capaz de incrementar seletivamente o fluxo de íons através de canais de potássio KCNQ. Adicionalmente, a invenção refere-se ao uso de abridores seletivos de canal de potássio KCNQ para a preparação de uma composição farmacêutica para tratar ou reduzir os sintomas de esquizofrenia e transtornos, doenças e sintomas relacionados. Adicionalmente, a invenção refere-se a um método de triagem de um composto, que é um abridor seletivo de canal de potássio KCNQ, e que é capaz de apresentar um potencial antipsicótico.

“MÉTODO PARA TRATAR OU REDUZIR OS SINTOMAS DE ESQUIZOFRENIA, USO DE UM ABRIDOR SELETIVO DE CANAL DE POTÁSSIO KCNQ, MÉTODO DE TRIAGEM DE UM COMPOSTO, E, USO DE UM COMPOSTO”

5 Campo da invenção

A presente invenção refere-se a um método inédito para tratar ou reduzir os sintomas de esquizofrenia, sendo que referido método compreende administrar a um hospedeiro que disto necessita uma quantidade eficaz de um composto capaz de incrementar seletivamente o fluxo de íons através de canais de potássio KCNQ. Adicionalmente, a presente invenção refere-se ao uso de abridores seletivos de canal de potássio KCNQ para a preparação de uma composição farmacêutica para tratar ou reduzir os sintomas de esquizofrenia e doenças, transtornos e sintomas relacionados. Adicionalmente, a presente invenção refere-se a um método de triagem de um composto, que é um abridor seletivo de canal de potássio KCNQ e que é capaz de apresentar um potencial antipsicótico.

Anterioridades da invenção

Sabe-se que o sistema dopaminérgico é rompido na esquizofrenia e em transtornos relacionados (Meltzer e Stahl, *Schizophrenia Bulletin*, 1976, 2, 19-76) e todos os compostos correntemente disponíveis para o tratamento de esquizofrenia modulam o sistema dopaminérgico. Este composto o faz inibindo as propriedades de sinalização de uma variedade de receptores expressos no cérebro, mais particularmente o receptor de dopamina D2. No entanto, diversos outros receptores também estão envolvidos na atividade de muitas drogas antipsicóticas, incluindo receptores serotonoérgicos, noradrenérgicos, histaminérgicos e muscarínicos (Scolnick, *Schizophrenia Bulletin*, 2004, 72, 75-77).

Todos os correntes compostos antipsicóticos produzem uma faixa de efeitos colaterais adicionalmente a seu efeito de reduzir os sintomas

de esquizofrenia e transtornos relacionados. A natureza dos efeitos colaterais depende da farmacologia exata do composto em questão. Todos os antipsicóticos usados clinicamente inibem o receptor de dopamina D2 em certo grau ou outro (Seeman *et al.*, *Nature* 261, 717-719). Aqueles compostos que requerem um alto grau de bloco de receptor de dopamina D2, por exemplo haloperidol, causam efeitos colaterais extra-piramidais e elevações dos níveis de prolactina. Efeitos colaterais extra-piramidais incluem parkinsonismo, rigidez, acinesia e, após tratamento prolongado, pode desenvolver-se discinesia tardia (Pierre, *Drug Safety*, 2005, 28, 191-208). A elevação da prolactina pode causar uma quantidade de perturbações endócrinas, como ginecomastia, galactorréia, disfunção sexual, infertilidade, oligomenorréia e amenorréia (Haddad e Wieck, *Drugs*, 2004, 64, 2291-2314).

Os compostos antipsicóticos correntes, particularmente a mais nova classe de antipsicóticos atípicos, como olanzapina, quetiapina e risperidona, também estão associados com resistência à insulina, perturbações no metabolismo da glicose e dos lipídios, diabetes e ganho excessivo de peso (Melkersson e Dahl, *Drugs* 2004, 64, 701-723).

Adicionalmente, os correntes antipsicóticos podem causar 'lentidão de raciocínio', que contribui para os sintomas cognitivos da esquizofrenia. Adicionalmente, também pode ocorrer anedonia, a diminuição do humor, com [o uso de] alguns antipsicóticos, e pode parecer que torna pior os sintomas negativos da esquizofrenia (Heinz *et al*, *Schizophrenia Research*, 1998, 31,19-26).

Os correntes antipsicóticos também tratam inadequadamente os sintomas de esquizofrenia. Os sintomas de esquizofrenia enquadram-se em três categorias amplas: positivos, negativos e cognitivos. Os sintomas positivos são aqueles que representam um 'excesso' de experiência normal, como alucinação e delírios. Os sintomas negativos são aqueles em que os pacientes apresentam uma falta de experiência normal, como anedonia e falta

de interação social. Os sintomas cognitivos relacionam-se com os déficits cognitivos na esquizofrenia, como falta de atenção sustentada e deficiências na tomada de decisões. Os correntes antipsicóticos tratam amplamente os sintomas positivos da esquizofrenia e apresentam impacto limitado sobre os
5 sintomas negativos ou cognitivos (Mishara e Goldberg, *Biological Psychiatry*, 2004, 55, 1013-1022). Adicionalmente, o benefício clínico derivado de antipsicóticos demora várias semanas de tratamento para desenvolver-se. Em um grande estudo comparativo recente (o estudo CATIE) aproximadamente de 30 a 40 % dos pacientes descontinuaram o tratamento (trocado para outra
10 droga) devido à falta de eficácia (Lieberman *et al New England Journal Of Medicine*, 2005, 353, 1209-1223).

Transtorno depressivo importante é uma doença crônica recorrente com considerável morbidez na população em geral. A característica da doença é um humor deprimido. O quadro clínico pode ser caracterizado
15 adicionalmente por sintomas anedônicos, transtornos do sono, agitação psicomotora ou retardamento, disfunção sexual, perda de peso, dificuldades de concentração e idéias delirantes. No entanto, a complicação mais séria de um episódio depressivo é aquela da ideação suicida, levando a tentativas de suicídio (DSM IV, *American Psychiatric Association*, Washington D.C.
20 1994).

Conseqüentemente, constitui o objetivo do tratamento da depressão que os sintomas sejam aliviados eficazmente, que o tratamento seja seguro e altamente tolerável, e que o tratamento possua presente um início rápido dos efeitos.

25 Transtorno bipolar, anteriormente referido como doença maníaco-depressiva, é caracterizado por episódios de depressão e mania (tipo I) ou episódios de depressão e hipomania (tipo II). Os sintomas de um episódio depressivo bipolar não são diferentes daqueles que caracterizam um episódio depressivo importante. Esta também é a razão porque muitos

pacientes bipolares são diagnosticados inicialmente como sofrendo de depressão importante. No entanto, é a ocorrência de episódios maníacos ou hipomaníacos que dá origem a um diagnóstico bipolar, que é diferente de um diagnóstico de depressão importante. Transtornos bipolares são condições que

5 representam ameaça à vida porque pacientes diagnosticados com um transtorno bipolar apresentam um risco estimado de suicídio que é 15 vezes maior do que na população em geral (Harris e Barraclough, 1991, *British Journal of Psychiatry*, 170:205-228). Presentemente, transtorno bipolar é tratado mantendo-se os pacientes bipolares à base de estabilizadores do humor

10 (particularmente lítio ou anti-epiléticos) e adicionando-se agentes antimaníacos (lítio ou antipsicóticos) ou antidepressivos (antidepressivos tricíclicos ou inibidores seletivos de re-absorção de serotonina) quando os pacientes recidivam a um episódio maníaco ou depressivo, respectivamente (Liebermann e Goodwin, *Curr. Psychiatry Rep.* 2004, 6:459-65). Assim, há

15 um desejo de se desenvolver tratamentos terapêuticos inéditos para transtorno bipolar com o fim de atender a necessidade de tratar eficazmente todos os elementos cruciais nestes transtornos com um único agente terapêutico: referidos agentes inéditos deveriam aliviar sintomas maníacos com um rápido início de ação (atividade antimaníaca), aliviar sintomas de depressão com um

20 rápido início de ação (atividade antidepressiva), prevenir a recorrência de mania e também de sintomas de depressão (atividade estabilizadora do humor).

Canais de íon são proteínas celulares que regulam o fluxo de íons, incluindo potássio, cálcio, cloreto e sódio para dentro e para fora das

25 células. Referidos canais estão presentes em todas as células animais e humanos, e afetam uma variedade de processos incluindo transmissão neuronal, contração muscular, e secreção celular.

Humanos possuem mais de 70 genes que codificam subtipos de canal de potássio (Jentsch *Nature Reviews Neuroscience* 2000, 1, 21-30)

com uma grande diversidade com relação tanto a estrutura como a função. Canais de potássio neuroniais, que são encontrados no cérebro, são responsáveis primariamente pela manutenção de um potencial de membrana negativo em descanso, e também pelo controle da repolarização da membrana após um potencial de ação.

Um subconjunto de genes de canal de potássio é a família KCNQ. Mostrou-se que mutações em quatro de cinco genes de KCNQ são subjacentes a doenças incluindo arritmias cardíacas, surdez e epilepsia (Jentsch *Nature Reviews Neuroscience* 2000, 1, 21-30).

KCNQ1 (KvLQT1) é montado juntamente com o produto do gene KCNE1 (proteína mínima de canal de K(+)) no coração para formar uma corrente de K(+) similar a retificador retardada cardiacamente. Mutações neste canal podem causar uma forma de síndrome QT longa herdada de tipo 1 (LQT1, *long QT type 1*), e também podem estar associadas com uma forma de surdez (Robbins *Pharmacol Ther* 2001, 90, 1-19).

Os genes KCNQ2 e KCNQ3 foram descobertos em 1998 e parecem ser mutados a uma forma herdada de epilepsia conhecida como convulsões neonatais familiares benignas (Rogawski *Trends in Neurosciences* 2000, 23, 393-398). As proteínas codificadas pelos genes KCNQ2 e KCNQ3 encontram-se localizadas nos neurônios piramidais do hipocampo e do córtex humano, regiões do cérebro associadas com a geração de ataques apopléticos e sua propagação (Cooper *et al. Proceedings National Academy of Science USA* 2000, 97, 4914-4919).

KCNQ2 e KCNQ3 são duas subunidades de canal de potássio que formam "correntes M" quando expressos *in vitro*. Mostrou-se que KCNQ5 também contribui para a corrente M em neurônios cultivados do hipocampo (Shah *et al., Journal of Physiology* 2002, 544, 29-37). Mostrou-se também que canais de potássio KCNQ4 apresentam propriedades similares a corrente M quando expressos em linhas de células (Søgaard *et al., American*

Journal of Physiology and Cellular Physiology, 2001, 280, C859-C866). A corrente M é uma corrente de potássio não-inativadora encontrada em muitos tipos de células neuronais. Em cada tipo de célula, ela é dominante no controle da excitabilidade da membrana por ser a única corrente sustentada na
 5 faixa de ação [da] iniciação potencial (Marrion *Annual Review Physiology* 1997, 59, 483-504). A modulação da corrente M possui efeitos drásticos sobre a excitabilidade neuronal, por exemplo, a ativação da corrente reduzirá a excitabilidade neuronal. Abridores destes canais de KCNQ ou ativadores da corrente M, reduzirão a atividade neuronal e, portanto, podem usá-los no
 10 tratamento de ataques apopléticos e outras doenças e transtornos caracterizados pela atividade neuronal excessiva, como hiperexcitabilidade neuronal incluindo transtornos convulsivos, epilepsia, dor neuropática, ansiedade e esquizofrenia.

Considera-se que o gene KCNQ4 codifica o correlato
 15 molecular de canais de potássio encontrados em células ciliadas exteriores da cóclea e em células ciliadas de tipo I do aparelho vestibular, em que mutações podem levar a uma forma de surdez herdada.

KCNQ2 e KCNQ4 também são expressos na *substantia nigra* e área tegumentar ventral (Kharkovets *et al*, 2000 *Proceedings National Academy of Science USA*, 97, 4333-4338), que contêm os corpos celulares de
 20 dois dos principais sistemas dopaminérgicos no cérebro dos sistemas nigroestriatal e mesolímbico, respectivamente. Há um acoplamento funcional entre receptores de dopamina D2 e canais de KCNQ4 quando expressos em oócitos ou células SH-SY5Y (Ljungstrom *et al.*, *European Journal of Physiology*, 2003, 446, 684-694), o que sugere acoplamentos similares *in vivo*
 25 quando o receptor D2 e canais de KCNQ4 são expressos nas mesmas células.

Retigabina (D-23129; etil éster do ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobenzilamino)-fenil)carbâmico) e análogos dos mesmos são divulgados na EP554543. Retigabina é um composto anticonvulsivo com um amplo

espectro e propriedades anticonvulsivas potentes, tanto *in vitro* como *in vivo*. Ela é ativa após administração oral e intraperitoneal em ratos e camundongos em uma faixa de testes anticonvulsivos (Rostock *et al. Epilepsy Research* 1996, 23, 211-223). Em ensaios clínicos, a retigabina mostrou recentemente
 5 eficácia na redução da incidência de ataques apopléticos em pacientes epiléticos (Bialer *et al. Epilepsy Research* 2002, 51, 31-71).

Mostrou-se que a retigabina ativa uma corrente K(+) em células neuroniais e a farmacologia desta corrente induzida apresenta concordância com a farmacologia publicada do canal M. Mostrou-se que a
 10 retigabina também se liga a canais de KCNQ (Wuttke *et al, Molecular Pharmacology*, 2005, 67, 1009-1017). Estes dados sugerem que a ativação de canais de KCNQ é responsável por pelo menos parte da atividade anticonvulsiva deste agente (Wickenden *et al. Molecular Pharmacology* 2000, 58, 591-600) -e que outros agentes que operam pelo mesmo mecanismo
 15 podem ter usos similares.

Mostrou-se que a retigabina suprime o disparo de neurônios dopaminérgicos na área tegumentar ventral *ex vivo* (Hansen *et al., Society for Neuroscience Abstracts*, 2005, 153.11). No entanto, não está claro se este efeito da retigabina se traduz numa inibição *in vivo* dos neurônios
 20 dopaminérgicos na área tegumentar ventral, ou se este efeito está associado com comportamento similar a antipsicótico em animais.

Assim, há um grande desejo por compostos que sejam eficazes no tratamento dos sintomas da esquizofrenia e de doenças e transtornos relacionados, mas que apresentem reduzida propensão de causar, ou que
 25 sejam isentos dos efeitos colaterais comuns a antipsicóticos, que são efeitos colaterais extra-piramidais, elevação da prolactina, ganho de peso, perturbações no metabolismo da glicose e dos lipídios, e problemas cardiovasculares. Adicionalmente há um grande desejo por compostos com um rápido início de ação que sejam eficazes no tratamento da esquizofrenia e

doenças e transtornos referidos. Além disso, existe um grande desejo por compostos que apresentam uma eficácia significativamente maior no tratamento dos sintomas positivos, negativos e cognitivos da esquizofrenia e que possam tratar um maior percentual de pacientes do que os que correntemente se beneficiam de drogas antipsicóticas existentes. Adicionalmente, há um grande desejo por um tratamento em que a adesão possa ser incrementada.

Verificou-se agora com surpresa, pela primeira vez, que compostos que ativam canais de KCNQ são capazes de modular o sistema dopaminérgico *in vivo* e apresentar eficácia nos modelos animais de esquizofrenia que são comumente usados.

Sumário da invenção

Em um primeiro aspecto a presente invenção refere-se a um método para tratar ou reduzir os sintomas de esquizofrenia, sendo que referido método compreende administrar a um hospedeiro que disto necessita uma quantidade eficaz de um composto capaz de incrementar seletivamente o fluxo de íons através de canais de potássio KCNQ.

Em um segundo aspecto, a presente invenção, refere-se a um método para tratar ou reduzir os sintomas de esquizofrenia, sendo que referido método compreende administrar a um hospedeiro que disto necessita uma quantidade eficaz de um composto capaz de incrementar seletivamente o fluxo de íons através de canais de potássio KCNQ e sendo que referido composto capaz de incrementar o fluxo de íons através de canais de potássio KCNQ é eficaz em um modelo preditivo para um potencial antipsicótico de referido composto.

Em um terceiro aspecto a presente invenção refere-se a um método para tratar ou reduzir os sintomas de esquizofrenia, sendo que referido método compreende administrar a um hospedeiro que disto necessita uma quantidade eficaz de um composto capaz de incrementar seletivamente o

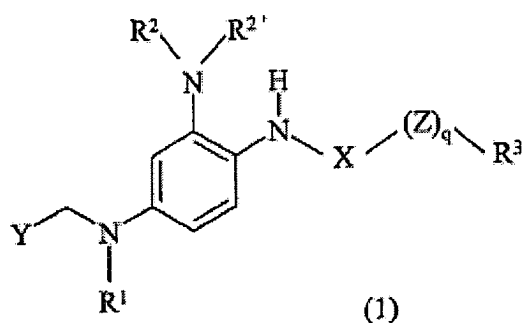
fluxo de íons através de canais de potássio KCNQ e sendo que referido composto não manifesta, em qualquer extensão razoável, quaisquer efeitos colaterais associados com compostos conhecidos para tratar esquizofrenia.

5 Em um quarto aspecto a presente invenção, refere-se a um método para tratar ou reduzir os sintomas de esquizofrenia, sendo que referido método compreende administrar a um hospedeiro que disto necessita uma quantidade eficaz de um composto capaz de incrementar seletivamente o fluxo de íons através de canais de potássio KCNQ e sendo que referido composto é administrado numa quantidade superior a 1 mg/dia.

10 Em um quinto aspecto a presente invenção, refere-se a um método para tratar ou reduzir os sintomas de esquizofrenia, sendo que referido método compreende administrar a um hospedeiro que disto necessita uma quantidade eficaz de um composto capaz de incrementar seletivamente o fluxo de íons através de canais de potássio KCNQ e sendo que referido
15 composto apresenta um rápido início de ação.

Em um sexto aspecto a presente invenção, refere-se a um método para tratar ou reduzir os sintomas de esquizofrenia, sendo que referido método compreende administrar a um hospedeiro que disto necessita uma quantidade eficaz de um composto capaz de incrementar seletivamente o
20 fluxo de íons através de canais de potássio KCNQ sendo que referido composto é um composto de acordo com fórmula 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9,

sendo que fórmula 1 é:



em que

R^1 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, acila, hidróxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila e hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)ila;

5 R^2 e $R^{2'}$ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -Cicloalq(en)ila, arila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, aril- C_{1-6} -alq(en/in)ila, acila, hidróxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila e hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)ila;

10 R^3 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, arila, C_{3-8} -cicloalq(en/in)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, aril- C_{1-6} -alq(en/in)ila, hidróxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila, aril- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, $NR^{10}R^{10'}$ - C_{1-6} -alq(en/in)ila, $NR^{10}R^{10'}$ - C_{3-8} -cicloalq(en)ila e hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)ila; sendo que

15 R^{10} e $R^{10'}$ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, hidróxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila, hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, ciano- C_{1-6} -alq(en/in)ila, ciano- C_{3-8} -cicloalq(en)ila e ciano- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, ou

20 R^{10} e $R^{10'}$ em conjunto com o átomo de nitrogênio a que estão ligados formam um anel saturado ou insaturado com de 4 a 8 membros que contém opcionalmente 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais;

X é CO ou SO_2 ;

Z é O ou NR^4 , sendo que

25 R^4 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, hidróxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila e hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)ila; ou

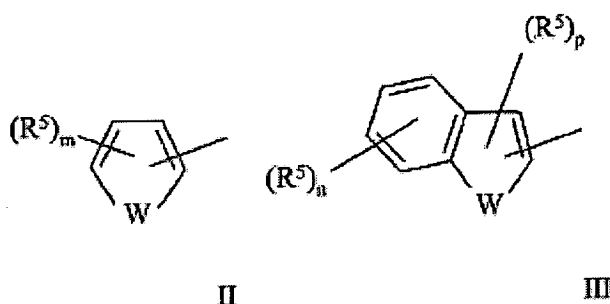
R^3 e R^4 em conjunto com o átomo de nitrogênio a que estão ligados formam um anel saturado ou insaturado com de 4 a 8 membros que

contém opcionalmente 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais, o anel formado por R^3 e R^4 e o átomo de nitrogênio é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados independentemente dentre C_{1-6} -alq(en/in)ila, arila e aril- C_{1-6} -alq(en/in)ila;

5 q é O ou 1;

e

Y representa um heteroarila de fórmula II ou III



sendo que

W é O ou S;

10 m é 0, 1, 2 ou 3;

n é 0, 1, 2, 3 ou 4;

p é 0 ou 1; e

sendo que cada R^5 é selecionado independentemente do grupo que consiste de C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, arila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, aril- C_{1-6} -alq(en/in)ila, acila, halogênio, halo-
 15 C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi, $-CO-NR^6R^6$, ciano, nitro, $-NR^7R^7$, $-S-R^8$, $-SO_2R^8$, SO_2OR^8 ;

sendo que

R^6 e $R^{6'}$ são selecionados independentemente do grupo que
 20 consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila e arila;

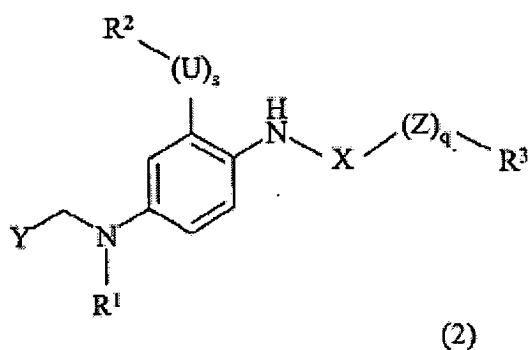
R^7 e R^7 são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, arila e acila; e

R^8 é selecionado do grupo que consiste de C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, arila e $-NR^9R^9$; sendo que

R^9 e R^9 são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila e C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila;

ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis; e

sendo que fórmula 2 é:



sendo que

s é 0 ou 1;

U é O, S, SO_2 , SO_2NR^{11} , CO-O ou $CONR^{11}$; sendo que

R^{11} é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila; ou

R^2 e R^{11} em conjunto com o átomo de nitrogênio formam um anel saturado ou insaturado com de 5 a 8 membros que contém opcionalmente 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais;

q é 0 ou 1;

X é CO ou SO_2 ; com a condição de que q seja O quando X é SO_2 ;

Z é O ou S;

R^1 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, acila, hidróxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila, hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, hidróxi- C_{3-8} -

cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)ila e ciano-C₃₋₈-cicloalq(en/il)-C₁₋₆-alq(en/in)ila;

5 R^2 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, Ar-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, acila, hidróxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halogênio, halo-C₁₋₆-
10 alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano, ciano-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, NR¹⁰R¹⁰ⁱ-C₁₋₆-alq(en/in)ila, NR¹⁰R¹⁰ⁱ-C₃₋₈-cicloalq(en)ila e NR¹⁰R¹⁰ⁱ-C₃₋₈-cicloalquenil-C₁₋₆-alq(en/in)ila; sendo que

R^{10} e R^{10i} são selecionados independentemente do grupo que
15 consiste de hidrogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila,

halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₁₋₆-
20 alq(en/in)ila, ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)ila e ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ou

R^{10} e R^{10i} em conjunto com o átomo de nitrogênio formam um
anel saturado ou insaturado com de 5 a 8 membros que contém opcionalmente
1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais; desde que quando R^2 é halogênio ou ciano,
25 então s é 0; e desde que U seja O ou S quando s é 1 e R^2 seja um átomo de
hidrogênio ou acila;

R^3 é selecionado do grupo que consiste de C₁₋₆-alq(en/in)ila,
C₃₋₈-cicloalq(en)ila, heterocicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-
alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₁₋₆-alq(en/in)il-

heterocicloalq(en)ila, heterocicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, Ar-heterocicloalq(en)ila, Ar-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-heterocicloalq(en)ila, Ar-óxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-carbonil-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi-carbonil-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-carbonil-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, hidróxi-heterocicloalq(en)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, hidróxi-C₁₋₆-alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-heterocicloalq(en)ila, halo-C₁₋₆-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)il-Ar, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-Ar, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)il-Ar, halo-C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)il-Ar, ciano-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, ciano-heterocicloalq(en)ila, ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, ciano-C₁₋₆-alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, acil-C₁₋₆-alq(en/in)ila, acil-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, acil-heterocicloalq(en)ila, acil-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, acil-C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en/in)ila, acil-C₁₋₆-alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, NR¹²R^{12'}, NR¹²R^{12'}-C₁₋₆-alq(en/in)ila opcionalmente substituído, NR¹²R^{12'}-C₃₋₈-cicloalq(en)ila opcionalmente substituído, NR¹²R^{12'}-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila opcionalmente substituído; sendo que

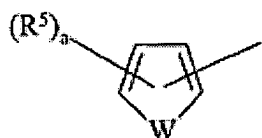
R¹² e R^{12'} são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar,

Ar-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, Ar-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar-heterocicloalq(en)ila, Ar-óxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar-óxi-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, Ar-óxi-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar-óxi-heterocicloalq(en)ila, hidróxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)ila na ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ou

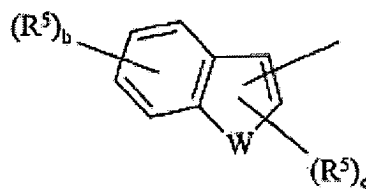
R¹² e R¹²ⁱ em conjunto com o átomo de nitrogênio formam um anel saturado ou insaturado com de 5 a 8 membros que contém opcionalmente 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais; com a condição de que quando R³ é NR¹²R¹²ⁱ então q é 0;

e

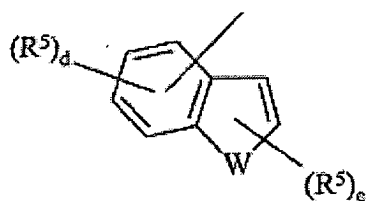
Y representa um grupo de fórmula XXIV, XXV, XXVI, XXII, XXVIII, XXXXI ou XXXXII:



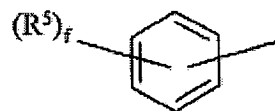
XXIV



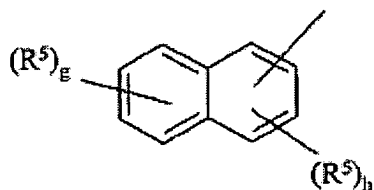
XXV



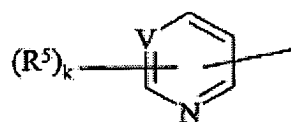
XXVI



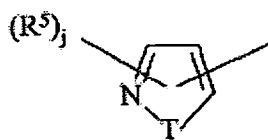
XXVII



XXVIII



XXXXI



XXXXII

ou

sendo que

a linha representa uma ligação que liga o grupo representado por Y ao átomo de carbono;

W é O ou S;

5 V é N, C ou CH;

T é N, NH ou O;

a é 0, 1, 2 ou 3;

b é 0, 1, 2, 3 ou 4;

c é 0 ou 1;

10 d é 0, 1, 2 ou 3;

e é 0, 1 ou 2;

f é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

g é 0, 1, 2, 3 ou 4;

h é 0, 1, 2 ou 3;

15 j é 0, 1 ou 2;

k é 0, 1, 2 ou 3; e

cada R^5 é selecionado independentemente do grupo que consiste de a C_{1-6} -

20 alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -
alq(en/in)ila, Ar, Ar- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, Ar- C_{3-8} -
cicloalq(en)ila, C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar-óxi, Ar-óxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar-óxi- C_{3-8} -
cicloalq(en)ila, C_{1-6} -alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, Ar-óxi- C_{3-8} -
cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, acila, C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi, C_{3-8} -
cicloalq(en)ilóxi, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi, C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi-
25 carbonila, halogênio, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, halo- C_{3-}

$_8$ -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, $-\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$,

ciano, ciano- C_{1-6} -alq(en/in)ila, ciano- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, ciano- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, $\text{NR}^7\text{R}^{7'}$, $\text{S}-\text{R}^8$ e SO_2R^8 , ou dois R^5 adjacentes em conjunto com o grupo aromático formam um anel com de 5 a 8

5 membros que contém opcionalmente um ou dois heteroátomos;

R^6 e $\text{R}^{6'}$ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila e Ar;

10 R^7 e $\text{R}^{7'}$ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar, heterocicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, heterocicloalq(en)il- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, heterocicloalq(en)il- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, heterocicloalq(en)il-Ar e acila; ou

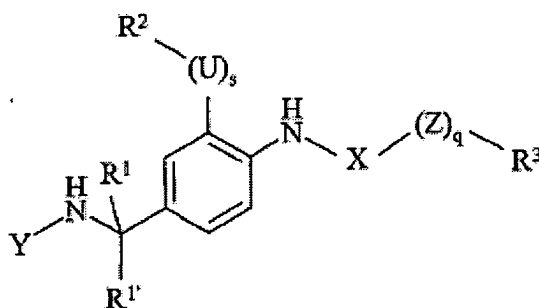
15 R^7 e $\text{R}^{7'}$ em conjunto com o átomo de nitrogênio formam um anel saturado ou insaturado com de 5 a 8 membros que contém opcionalmente 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais; e

R^8 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar e $-\text{NR}^9\text{R}^{9'}$; sendo que R^9 e $\text{R}^{9'}$ são selecionados independentemente do grupo que

20 consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila e C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila;

ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis; e

sendo que fórmula 3 é:



(3)

sendo que

U é O, S ou $\text{NR}^{2'}$

s é 0 ou 1;

X é CO ou SO_2 ;

5 Z é O, S ou NR^4 , sendo que R^4 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$, $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)il-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, hidróxi- $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$ e hidróxi- $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$;

q é 0 ou 1;

10 R^1 e $\text{R}^{1'}$ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$, $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)il-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, acila, hidróxi- $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, hidróxi- $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$, halo- $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$ e halo- $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$;

15 R^2 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$, $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)il-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, Ar, Ar- $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, Ar- $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$, acila, hidróxi- $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, hidróxi- $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$, halo- $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, halo- $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$ e ciano; desde que quando R^2 é halogênio ou ciano, então s é 0;

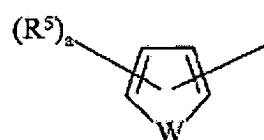
20 quando s é 1 e U é $\text{NR}^{2'}$ então $\text{R}^{2'}$ é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$, $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)il-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, Ar, Ar- $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, Ar- $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$, acila, hidróxi- $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, hidróxi- $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$, halo- $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$ e halo- $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$; ou R^2 e $\text{R}^{2'}$ em conjunto
25 formam um anel saturado ou insaturado com de 5 a 8 membros que contém opcionalmente um heteroátomo adicional;

R^3 é selecionado do grupo que consiste de $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$, $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)il-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, Ar, Ar- $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, Ar- $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$, hidróxi- $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, hidróxi- $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$;

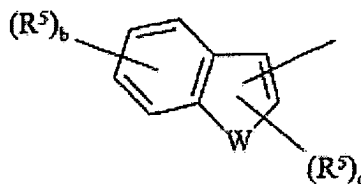
cicloalq(en)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila e halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila;

e

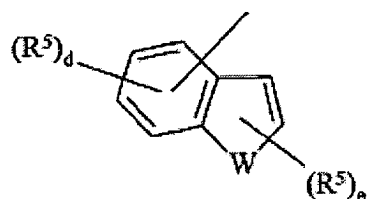
Y representa um grupo de fórmulas VI, VII, VIII, IX ou XXX:



VI



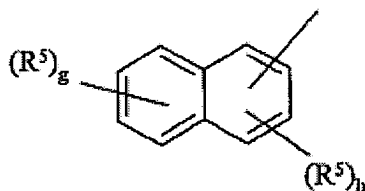
VII



VIII



IX



XXX

sendo que

5 a linha representa uma ligação que liga o grupo representado por Y ao átomo de nitrogênio;

W é O ou S;

a é 0, 1, 2 ou 3;

b é 0, 1, 2, 3 ou 4;

10 c é 0 ou 1;

d é 0, 1, 2 ou 3;

e é 0, 1 ou 2;

f é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

g é 0, 1, 2, 3 ou 4;

15 h é 0, 1, 2 ou 3; e

cada R⁵ é selecionado independentemente do grupo que consiste de um C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, Ar, C₃₋₈-cicloalq(en)il-

C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar- C_{1-6} -alq(en/in)ila, acila, C_{1-6} -alq(an/en/in)ilóxi, halogênio, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila, $-\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, ciano, nitro, $-\text{NR}^7\text{R}^{7'}$, $-\text{S}-\text{R}^8$, $-\text{SO}_2\text{R}^8$ e SO_2OR^8 , ou dois substituintes em conjunto formam um anel saturado ou insaturado com de 5 a 8 membros que contém opcionalmente um ou dois heteroátomos;

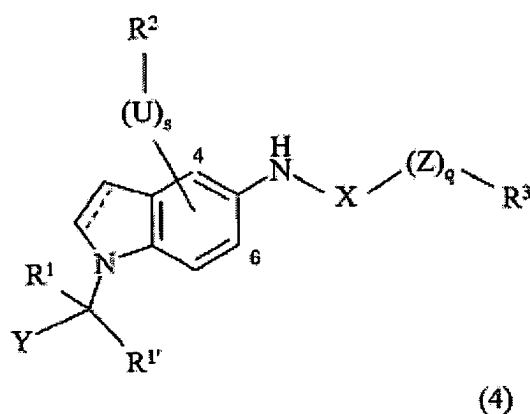
R^6 e $\text{R}^{6'}$ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila e Ar;

R^7 e $\text{R}^{7'}$ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar e acila; e

R^8 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar e $-\text{NR}^9\text{R}^9$; sendo que

R^9 e $\text{R}^{9'}$ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila e C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila; com as condições de que quando R^5 é SO_2OR^8 então R^8 não é $-\text{NR}^9\text{R}^{9'}$ e quando R^5 é SO_2R^8 , então R^8 não é um átomo de hidrogênio;

ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis; e
sendo que fórmula 4 é:



sendo que

a linha tracejada representa uma ligação opcional;

R^1 e $R^{1'}$ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, hidróxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila, hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, ciano- C_{1-6} -alq(en/in)ila, ciano- C_{3-8} -cicloalq(en)ila e ciano- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila; ou

R^1 e $R^{1'}$ em conjunto com o átomo de carbono a que estão formam um anel saturado ou insaturado com de 3 a 8 membros que contém opcionalmente 1 ou 2 heteroátomos;

s é 0 ou 1;

U é O, NR^{11} , S, SO_2 , SO_2NR^{11} , CO-O ou CO- NR^{11} ; sendo que R^{11} é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila; ou R^2 e R^{11} em conjunto com o átomo de nitrogênio a que estão ligados formam um anel saturado ou insaturado com de 4 a 8 membros que contém opcionalmente 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais;

R^2 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar, Ar- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, Ar- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, acila, hidróxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila, hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halogênio, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, ciano, ciano- C_{1-6} -alq(en/in)ila, ciano- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, ciano- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, $-NO_2$, $NR^{10}R^{10'}$ - C_{1-6} -alq(en/in)ila, $NR^{10}R^{10'}$ - C_{3-8} -cicloalq(en)ila e $NR^{10}R^{10'}$ - C_{3-8} -cicloalquenil- C_{1-6} -alq(en/in)ila; sendo que

R^{10} e $R^{10'}$ são selecionados independentemente do grupo que

consiste de hidrogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)ila e ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ou

R¹⁰ e R¹⁰ⁱ em conjunto com o átomo de nitrogênio a que estão ligados formam um anel saturado ou insaturado com de 4 a 8 membros que contém opcionalmente 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais;

10 com a condição de que quando R² é NO₂, halogênio ou ciano então s é 0; e

com a condição de que quando R² é um átomo de hidrogênio ou acila e s é 1 então U é NR¹¹, O ou S;

15 sendo que o grupo -(U)_s-R² é ligado na posição 4 ou 6 do indol ou indolina;

q é 0 ou 1;

Z é O ou S;

X é CO ou SO₂; com a condição de que q seja 0 quando X é SO₂;

20 R³ é selecionado do grupo que consiste de C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, heterocicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₁₋₆-alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, Ar, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, Ar-heterocicloalq(en)ila, Ar-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-heterocicloalq(en)ila, Ar-óxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-carbonil-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi-carbonil-C₁₋₆-

alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-carbonil-C₁₋₆-
 alq(en/in)ila, hidróxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, hidróxi-
 heterocicloalq(en)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₁₋₆-
 alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, hidróxi-C₁₋₆-alq(en/in)il-
 5 heterocicloalq(en)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-
 heterocicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₁₋₆-
 alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila,
 halo-C₁₋₆-alq(en/in)il-Ar, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-Ar, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-
 C₁₋₆-alq(en/in)il-Ar, halo-C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)il-Ar, ciano-C₁₋₆-
 10 alq(en/in)ila, ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, ciano-heterocicloalq(en)ila, ciano-C₃₋₈-
 cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)ila,
 ciano-C₁₋₆-alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, acil-C₁₋₆-alq(en/in)ila, acil-C₃₋₈-
 cicloalq(en)ila, acil-heterocicloalq(en)ila, acil-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-
 alq(en/in)ila, acil-C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, acil-C₁₋₆-alq(en/in)il-
 15 heterocicloalq(en)ila e -NR¹²R^{12'}, NR¹²R^{12'}-C₁₋₆-alq(en/in)ila opcionalmente
 substituído, NR¹²R^{12'}-C₃₋₈-cicloalq(en)ila opcionalmente substituído,
 NR¹²R^{12'}-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila opcionalmente substituído;
 sendo que

R¹² e R^{12'} são selecionados independentemente do grupo que
 20 consiste de hidrogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-
 cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar-C₃₋₈-
 cicloalq(en)ila, Ar-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₁₋₆-
 alq(en/in)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, hidróxi-

C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila,
 25 halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₁₋₆-
 alq(en/in)ila, ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)ila e ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-
 alq(en/in)ila, ou

R¹² e R^{12'} em conjunto com o átomo de nitrogênio a que estão
 ligados formam um anel saturado ou insaturado com de 4 a 8 membros que

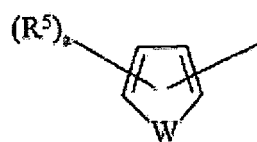
contém opcionalmente 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais;

com a condição de que quando R^3 é $NR^{12}R^{12'}$ então q é 0;

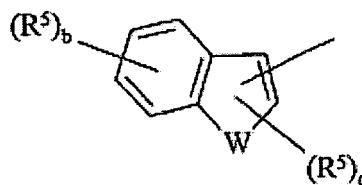
e

Y representa um grupo de fórmula II, III, IV, V, VI, XXX e

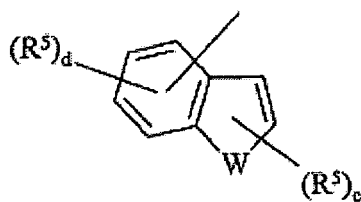
5 XXXI:



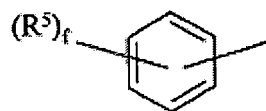
II



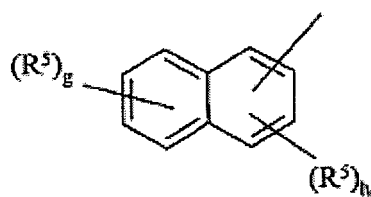
III



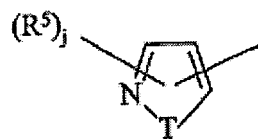
IV



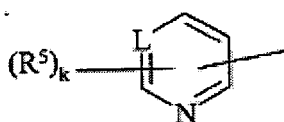
V



VI



XXX



XXXI

ou

sendo que

a linha representa uma ligação que liga o grupo representado

por Y ao átomo de carbono;

W é O ou S;

T é N, NH ou O;

L é N, C ou CH;

a é 0, 1, 2 ou 3;

b é 0, 1, 2, 3 ou 4;

c é 0 ou 1;

10

d é 0, 1, 2 ou 3;

e é 0, 1 ou 2;

f é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

g é 0, 1, 2, 3 ou 4;

5 h é 0, 1, 2 ou 3;

j é 0, 1, 2 ou 3; com a condição de que quando T é um átomo de nitrogênio, então j é 0, 1, 2 ou 3; e quando T é NH ou um átomo de oxigênio, então j é 0, 1 ou 2;

k é 0, 1, 2, 3 ou 4; e

10 cada R^5 é selecionado independentemente do grupo que consiste de um C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar, Ar- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar-tio, Ar-óxi, acila, C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi, C_{3-8} -cicloalq(en)ilóxi, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi, halogênio, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, -CO-NR⁶R^{6'}, ciano, ciano- C_{1-6} -alq(en/in)ila, ciano- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, ciano- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, -NR⁷R^{7'}, -S-R⁸ e -SO₂R⁸, ou dois R^5 adjacentes em conjunto com o grupo aromático a que estão ligados formam um anel com de 4 a 8 membros que contém
15 opcionalmente um ou dois heteroátomos;

20 R^6 e $R^{6'}$ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila e Ar;

R^7 e $R^{7'}$ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar e acila;
25

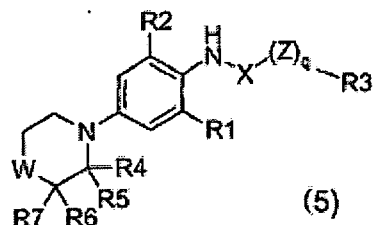
e

R^8 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar e -NR⁹R^{9'}; sendo que R^9 e $R^{9'}$ são selecionados independentemente do grupo que

consiste de hidrogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila e C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila; desde que quando R⁸ é -NR⁹R^{9'}, então R⁵ não é -S-R⁸;

ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis; e

5 onde fórmula 5 é:



sendo que

q é 0 ou 1;

W é O ou S;

X é CO;

10 Z é O;

R1 é selecionado do grupo que consiste de halogênio, ciano, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-

C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi, C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi e

15 C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi;

R2 é selecionado do grupo que consiste de halogênio, ciano, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi, C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi, fenila opcionalmente substituído e piridila opcionalmente substituído; sendo que fenila e piridila são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes que são independentemente halogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila ou C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila;

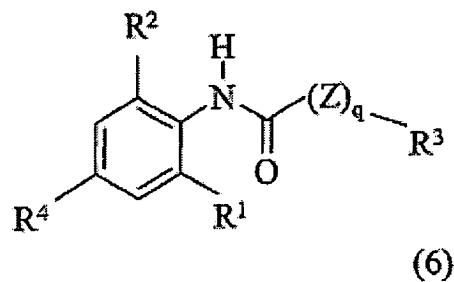
20 R3 é selecionado do grupo que consiste de C₁₋₁₀-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)ila,

Ar-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, Ar-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila e Ar; e

cada um de R₄, R₅, R₆ e R₇ é selecionado independentemente do grupo que consiste de hidrogênio e Ar;

ou seus sais farmacologicamente aceitáveis; e

5 sendo que fórmula 6 é:



sendo que

Z é O ou S;

e

q é 0 ou 1;

10 e

cada um de R¹ e R² é selecionado independentemente do grupo

que consiste de halogênio, ciano, amino, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-

heterocicloalq(en)ila, arila, Heteroarila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-

15 cicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-

cicloalq(en)ilóxi, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi, C₃₋₈-

heterocicloalq(en)ilóxi;

e

R³ é selecionado do grupo que consiste de C₁₋₈-alq(en/in)ila,

20 C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, aril-C₁₋₆-

alq(en/in)ila, aril-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, aril-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila,

C₃₋₈-heterocicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-

heterocicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Heteroaril-C₁₋₆-alq(en/in)ila,

Heteroaril-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, Heteroatil-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila,

25 amino-C₁₋₆-alq(en/in)ila, amino-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, amino-C₃₋₈-

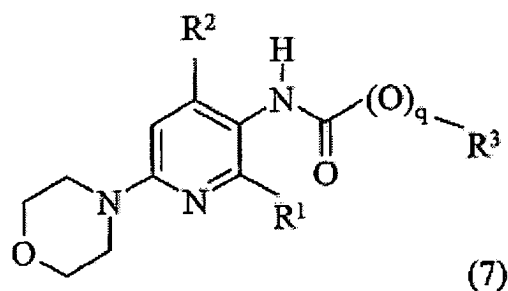
cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila e halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila; e

- 5 R⁴ é selecionado do grupo que consiste de halogênio, ciano, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-heterocicloalq(en)ila, arila, Heteroarila, aril-C₁₋₆-alq(en/in)ila, aril-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, aril-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, aril-C₃₋₈-heterocicloalq(en)ila, halo-halo-C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-heterocicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, NR⁵R⁶ e R⁷NH-C₁₋₆-alq(en/in)ila; sendo que R⁵ e R⁶ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, aril-C₁₋₆-alq(en/in)ila, aril-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, aril-C₃₋₈-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Heteroaril-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Heteroaril-C₃₋₈-cicloalq(en)ila e Heteroaril-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila com a condição de

- 15 que R⁵ e R⁶ não sejam hidrogênio ao mesmo tempo; e R⁷ é selecionado do grupo que consiste de C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, arila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, aril-C₁₋₆-alq(en/in)ila, aril-C₃₋₈-cicloalq(en)ila e Heteroarila;

ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis; e

sendo que fórmula 7 é:



sendo que:

q é 0 ou 1;

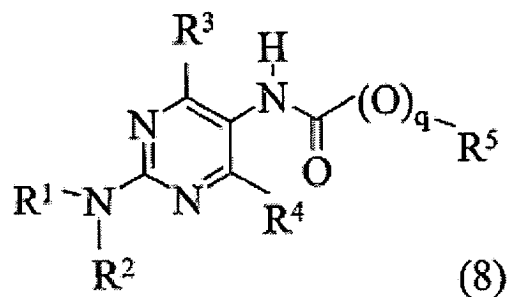
cada um de R^1 e R^2 é selecionado independentemente do grupo que consiste de halogênio, ciano, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -Cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi, C_{3-8} -cicloalq(en)ilóxi e C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi; e

R^3 é selecionado do grupo que consiste de C_{1-8} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, aril- C_{3-8} -cicloalq(en)ila opcionalmente substituído, aril- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila opcionalmente substituído, C_{1-6} -alq(en/in)il- C_{3-8} -heterocicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -heterocicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -heterocicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Heteroaril- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Heteroaril- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, Heteroaril- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, NR^4R^5 - C_{1-6} -alq(en/in)ila, NR^4R^5 - C_{3-8} -cicloalq(en)ila, NR^4R^5 - C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ilóxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)ila e halo- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila; sendo que

cada um de R^4 e R^5 é selecionado independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila e C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila;

ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis; e

sendo que fórmula 8 é:



sendo que: q é 0 ou 1;

R^1 e R^2 são selecionados independentemente do grupo que

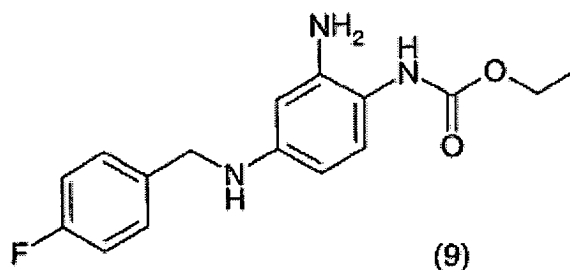
consiste de hidrogênio e aril-C₁₋₆-alq(en/in)ila opcionalmente substituído, desde que R¹ e R² não sejam ambos hidrogênio, ou R¹ e R² em conjunto com o átomo de nitrogênio a que estão ligados formam um anel com de 5 a 7 membros contendo opcionalmente um heteroátomo adicional;

5 R³ e R⁴ são selecionados independentemente dentre hidrogênio, halogênio, ciano, amino, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi, C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi e halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi, desde que R³ e R⁴ não sejam ambos hidrogênio;

10 R⁵ é selecionado do grupo que consiste de C₁₋₁₀-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, aril-C₁₋₆-alq(en/in)ila opcionalmente substituído e arila opcionalmente substituído;

ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis; e

15 sendo que fórmula 9 é:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em um sétimo aspecto a presente invenção refere-se ao uso de um abridor seletivo de canal de potássio KCNQ para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de esquizofrenia.

20 em um oitavo aspecto a presente invenção refere-se a um método de triagem de um composto que é um abridor seletivo de canal de KCNQ e que é capaz de apresentar um potencial antipsicótico compreendendo as etapas de:

a. triar para um abridor de KCNQ;

25 b. contra-triar contra outros canais e/ou receptores, e

c. testar o composto em um modelo preditivo para um potencial antipsicótico.

Em um nono aspecto a presente invenção refere-se a um método para tratar ou reduzir os sintomas de depressão, transtorno bipolares, depressão bipolar ou depressão importante, sendo que referido método compreende administrar a um hospedeiro que disto necessita uma quantidade eficaz de um composto capaz de incrementar seletivamente o fluxo de íons através de canais de potássio KCNQ.

Em um décimo aspecto a presente invenção refere-se a um método para tratar ou reduzir os sintomas de esquizofrenia, sendo que referido método compreende administrar a um hospedeiro que disto necessita uma quantidade eficaz de um composto capaz de incrementar seletivamente o fluxo de íons através de canais de potássio KCNQ e um ou mais compostos antipsicóticos, por exemplo Asenapina, Blonanserina, Iloperidona, Paliperidona, Bifeprunox, Lurasidona, Ocaperidona, Talnetant, ACP 104, SLV 310, ACR 16, YKP 1358, GW 773812, RGH 188, SLV 314, Y-931, BL 1020, Cloropromazina, Levomepromazina, Promazina, Acepromazina, Triflupromazina, Ciamemazina, Cloroproetazina, Dixirazina, Flufenazina, Perfenazina, Procloroperazina, Tiopropazato, Trifluoperazina, Acetofenazina, Tioproperazina, Butaperazina, Perazina, Periciazina, Tioridazina, Mesoridazina, Pipotiazina, Haloperidol, Trifluoperidol, Melperona, Moperona, Pipamperona, Bromoperidol, Benperidol, Droperidol, Fluanisona, Oxypertina, Molindona, Sertindol, Ziprasidona, Flupentixol, Clopentixol, Cloroprotixeno, Tiotixeno, Zuclopentixol, Fluspirileno, Pimozida, Penfluridol, Loxapina, Clozapina, Olanzapina, Quetiapina, Sulpirida, Sultoprida, Tiaprida, Remoxiprida, Amisulprida, Veraliprida, Levosulpirida, Protipendila, Risperidona, Clotiapina, Mosapramina, Zotepina ou Aripiprazol.

Descrição da invenção

O perfil farmacológico dos compostos da invenção é altamente

inédito em comparação com compostos antipsicóticos existentes e, portanto, poderia-se esperar ser isenta dos efeitos colaterais induzidos por estas drogas. Adicionalmente, compostos que ativam canais de KCNQ podem apresentar um rápido início de ação. Adicionalmente, o mecanismo de ação que é distinto e inédito pode apresentar eficácia significativamente maior no tratamento dos sintomas positivos, dos negativos e dos cognitivos da esquizofrenia, e pode tratar um percentual maior de pacientes do que os que correntemente se beneficiam de drogas antipsicóticas existentes. Adicionalmente, é possível melhorar a adesão. Adicionalmente, compostos que ativam canais de KCNQ também apresentam utilidade aperfeiçoada no tratamento de depressão ou de transtorno bipolar. Portanto, eles poderiam oferecer um avanço significativo no tratamento de esquizofrenia, depressão, transtorno bipolar e doenças e transtornos referidos.

Em uma concretização, a invenção refere-se a um método em que sintomas positivos de esquizofrenia são reduzidos, sendo que referidos sintomas positivos cobrem uma porção de características psicóticas incluindo um ou mais dentre, mas sem limitação, alucinações (tipicamente auditivas), delírios, transtornos do pensamento, distorções ou exageros na linguagem e comunicação, fala desorganizada, comportamento desorganizado, comportamento catatônico e agitação.

Em outra concretização, a invenção refere-se a um método em que sintomas negativos de esquizofrenia são reduzidos, sendo que referidos sintomas negativos referem-se tipicamente a uma síndrome caracterizada por um ou mais dentre, mas sem limitação, afeto embotado, afasia, aversão social, anedonia (falta de prazer), avaliação (restrições na iniciação de comportamento voltado para o objetivo), abstinência emocional, dificuldade de pensamento abstrato, falta de espontaneidade, pensamento estereotipificado, alogia (restrições da fluência e produtividade do pensamento e da fala) e déficit de atenção.

Em outra concretização adicional, a invenção refere-se a um método em que sintomas cognitivos de esquizofrenia são reduzidos, sendo que referidos sintomas cognitivos referem-se a, embora sem limitação, disfunção em muitos domínios de cognição incluindo atenção, memória e
5 função executiva.

Em outra concretização adicional, a invenção refere-se a um método em que um ou mais de sintomas positivos, negativos e cognitivos da esquizofrenia são reduzidos.

Em outra concretização adicional, a invenção refere-se a um
10 método em que os sintomas de um ou mais dos subtipos de esquizofrenia selecionados do grupo que consiste do subtipo catatônico, do subtipo paranóide, do subtipo paranóide e do subtipo residual são reduzidos.

Em outra concretização adicional, a invenção refere-se a um
15 método em que referido composto capaz de incrementar seletivamente o fluxo de íons através de canais de potássio KCNQ é eficaz em um modelo preditivo para um potencial antipsicótico de referido composto.

Em outra concretização adicional, a invenção refere-se a um
20 método em que referido modelo é selecionado do grupo que consiste do teste de hiperatividade aguda induzida por estimulante, do teste de hiperatividade sensibilizada induzida com anfetamina, do teste de evitação condicionada, do teste de disparo espontâneo de células DA mesolímbicas e do teste de nado forçado ao camundongo.

Em outra concretização adicional, a invenção refere-se a um
25 método em que referido composto é eficaz em mais de um modelo preditivo para um potencial antipsicótico de referido composto.

Em outra concretização adicional, a invenção refere-se a um método em que referido composto não manifesta, em qualquer grau razoável, quaisquer efeitos colaterais associados com o mecanismo de ação de compostos conhecidos para tratamento de esquizofrenia.

Em outra concretização adicional, a invenção refere-se a um método em que referidos efeitos colaterais associados com compostos conhecidos para tratamento de esquizofrenia são mediados diretamente por meio de modulação do receptor de dopamina D2.

5 Em outra concretização adicional, a invenção refere-se a um método em que referido composto é administrado numa quantidade acima de 1 mg/dia.

10 Em outra concretização adicional, a invenção refere-se a um método em que referido composto é administrado numa quantidade acima de 5 mg/dia, acima de 10 mg/dia ou acima de 50 mg/dia.

Em outra concretização adicional, a invenção refere-se a um método em que referida quantidade é administrada uma vez ao dia ou mais de uma vez ao dia.

15 Em outra concretização adicional, a invenção refere-se a um método em que referido composto apresenta um rápido início de ação.

Em outra concretização adicional, a invenção refere-se a um método em que os sintomas de esquizofrenia são reduzidos mais rapidamente do que compostos conhecidos para tratar referidos sintomas de esquizofrenia.

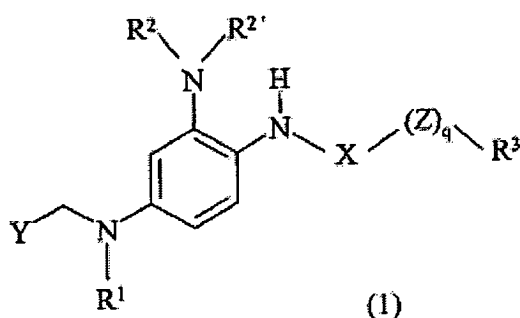
20 Em outra concretização adicional, a invenção refere-se a um método em que os referidos sintomas de esquizofrenia são reduzidos após duas semanas, de preferência, após uma semana, sendo ainda mais preferido dentro de uma semana, ainda mais preferido após dois dias, sendo ainda mais preferido dentro de dois dias e, da forma mais preferível, após um dia.

25 Em outra concretização adicional, a invenção refere-se a tratamento agudo.

Em outra concretização adicional, a invenção refere-se a tratamento de longo prazo.

Em outra concretização adicional, a invenção refere-se a um método em que referido composto é um composto de acordo com fórmula 1,

2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9, sendo que fórmula 1 é:



sendo que

R^1 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, acila, hidróxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila e hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)ila;

R^2 e $R^{2'}$ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, arila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, aril- C_{1-6} -alq(en/in)ila, acila, hidróxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila e hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)ila;

R^3 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, arila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, aril- C_{1-6} -alq(en/in)ila, hidróxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila, aril- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, $NR^{10}R^{10i}$ - C_{1-6} -alq(en/in)ila, $NR^{10}R^{10i}$ - C_{3-8} -cicloalq(en)ila e hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)ila; sendo que

R^{10} e R^{10i} são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, hidróxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila, hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, hidróxi- C_{3-8} -

cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, ciano- C_{1-6} -alq(en/in)ila, ciano- C_{3-8} -cicloalq(en)ila e ciano- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, ou

R^{10} e R^{10i} em conjunto com o átomo de nitrogênio a que estão ligados formam um anel saturado ou insaturado com de 4 a 8 membros que

contém opcionalmente 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais;

X é CO ou SO₂;

Z é O ou NR⁴, sendo que

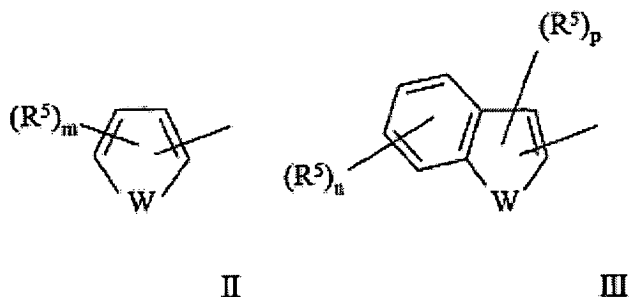
5 R⁴ é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-Cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila e hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)ila; ou

10 R³ e R⁴ em conjunto com o átomo de nitrogênio a que estão ligados formam um anel saturado ou insaturado com de 4 a 8 membros que contém opcionalmente 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais, o anel formado por R³ e R⁴ e o átomo de nitrogênio é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados independentemente dentre C₁₋₆-alq(en/in)ila, arila e aril-C₁₋₆-alq(en/in)ila;

q é 0 ou 1;

e

15 Y representa um heteroarila de fórmula II ou III



sendo que

W é O ou S;

m é 0, 1, 2 ou 3;

n é 0, 1, 2, 3 ou 4;

20 p é 0 ou 1; e

cada R⁵ é selecionado independentemente do grupo que consiste de C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, arila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, aril-C₁₋₆-alq(en/in)ila, acila, halogênio, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi, -CO-NR⁶R^{6'}, ciano, nitro, -NR⁷R^{7'}, -S-R⁸, -SO₂R⁸,

SO₂OR⁸;

sendo que

R⁶ e R^{6'} são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila e arila;

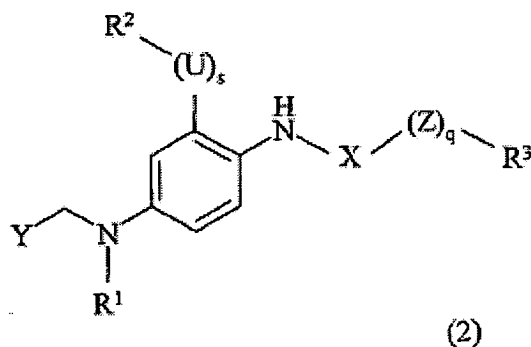
R⁷ e R^{7'} são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, arila e acila; e

R⁸ é selecionado do grupo que consiste de C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, arila e -NR⁹R^{9'}; sendo que

R⁹ e R^{9'} são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila e C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila;

ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis; e

sendo que fórmula 2 é:



sendo que

s é 0 ou 1;

U é O, S, SO₂, SO₂NR¹¹, CO-O ou CONR¹¹; sendo que

R¹¹ é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila; ou

R² e R¹¹ em conjunto com o átomo de nitrogênio formam um anel saturado ou insaturado com de 5 a 8 membros que contém opcionalmente

1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais;

q é 0 ou 1;

X é CO ou SO₂; com a condição de que q seja 0 quando X é

SO₂;

5 Z é O ou S;

R¹ é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₆-
 alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, acila,
 hidróxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, hidróxi-C₃₋₈-
 cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-
 10 cicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₁₋₆-
 alq(en/in)ila, ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)ila e ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-
 alq(en/in)ila;

R² é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₆-
 alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar, Ar-
 15 C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, Ar-C₃₋₈-Cicloalq(en)il-C₁₋₆-
 alq(en/in)ila, acila, hidróxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)ila,
 hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halogênio, halo-C₁₋₆-
 alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-
 alq(en/in)ila, ciano, ciano-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, ciano-
 20 C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, NR¹⁰R¹⁰ⁱ-C₁₋₆-alq(en/in)ila, NR¹⁰R¹⁰ⁱ-C₃₋₈-
 cicloalq(en)ila e NR¹⁰R¹⁰ⁱ-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila; sendo que

R¹⁰ e R¹⁰ⁱ são selecionados independentemente do grupo que
 consiste de hidrogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-
 cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₃₋₈-
 25 cicloalq(en)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₁₋₆-
 alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-
 alq(en/in)ila, ciano-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)ila e ciano-C₃₋₈-
 cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ou

R¹⁰ e R¹⁰ⁱ em conjunto com o átomo de nitrogênio formam um

anel saturado ou insaturado com de 5 a 8 membros que contém opcionalmente 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais; desde que quando R^2 é halogênio ou ciano então s é 0; e desde que U seja O ou S quando s é 1 e R^2 é um átomo de hidrogênio ou acila;

- 5 R^3 é selecionado do grupo que consiste de C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, heterocicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{1-6} -alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, heterocicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar, Ar- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, Ar-heterocicloalq(en)ila, Ar- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar- C_{1-6} -alq(en/in)il- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, Ar- C_{1-6} -alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -Cicloalq(en)ilóxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi-heterocicloalq(en)ila, Ar-óxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar- C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi-carbonil- C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ilóxi-carbonil- C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi-carbonil- C_{1-6} -alq(en/in)ila, hidróxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila, hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, hidróxi-heterocicloalq(en)ila, hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, hidróxi- C_{1-6} -alq(en/in)il- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, hidróxi- C_{1-6} -alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, halo-heterocicloalq(en)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{1-6} -alq(en/in)il- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, halo- C_{1-6} -alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, halo- C_{1-6} -alq(en/in)il-Ar, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)il-Ar, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)il-Ar, halo- C_{1-6} -alq(en/in)il- C_{3-8} -Cicloalq(en)il-Ar, ciano- C_{1-6} -alq(en/in)ila, ciano- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, ciano-heterocicloalq(en)ila, ciano- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, ciano- C_{1-6} -alq(en/in)il- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, ciano- C_{1-6} -alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, acil- C_{1-6} -alq(en/in)ila, acil- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, acil-heterocicloalq(en)ila, acil- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, acil- C_{1-6} -alq(en/in)il- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, acil- C_{1-6} -alq(en/in)il-
- 10
- 15
- 20
- 25

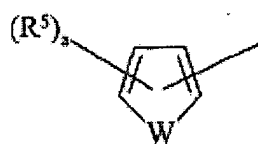
heterocicloalq(en)ila, $\text{NR}^{12}\text{R}^{12_1}$, $\text{NR}^{12}\text{R}^{12_1}\text{-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$ opcionalmente substituído, $\text{NR}^{12}\text{R}^{12_1}\text{-C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$ opcionalmente substituído, $\text{NR}^{12}\text{R}^{12_1}\text{-C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)il-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$ opcionalmente substituído; sendo que

5 R^{12} e R^{12_1} são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$, $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)il-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, Ar, $\text{Ar-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, $\text{Ar-C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$, $\text{Ar-C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)il-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, Ar-heterocicloalq(en)ila, $\text{Ar-óxi-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, $\text{Ar-óxi-C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$,
10 $\text{Ar-óxi-C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)il-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, $\text{Ar-óxi-heterocicloalq(en)ila}$, $\text{hidróxi-C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$, $\text{hidróxi-C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)il-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, $\text{halo-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, $\text{halo-C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$, $\text{halo-C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)il-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, $\text{ciano-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, $\text{ciano-C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$ e $\text{ciano-C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)il-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, ou

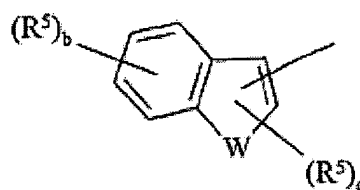
15 R^{12} e R^{12_1} em conjunto com o átomo de nitrogênio formam um anel saturado ou insaturado com de 5 a 8 membros que contém opcionalmente 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais; com a condição de que quando R^3 é $\text{NR}^{12}\text{R}^{12_1}$ então q é 0;

e

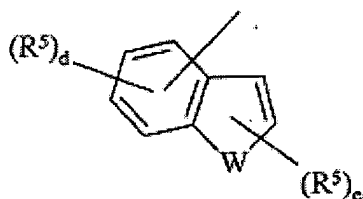
20 Y representa um grupo de fórmula XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXXXI ou XXXXII:



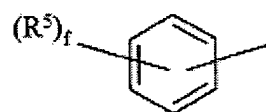
XXIV



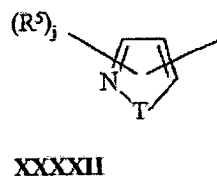
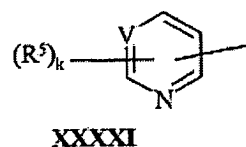
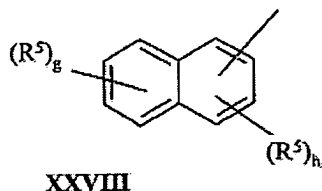
XXV



XXVI



XXVII



ou

sendo que

a linha representa uma ligação que liga o grupo representado por Y ao átomo de carbono;

W é O ou S;

5 V é N, C ou CH;

T é N, NH ou O;

a é 0, 1, 2 ou 3;

b é 0, 1, 2, 3 ou 4;

c é 0 ou 1;

10 d é 0, 1, 2 ou 3;

e é 0, 1 ou 2;

f é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

g é 0, 1, 2, 3 ou 4;

h é 0, 1, 2 ou 3;

15 j é 0, 1 ou 2;

k é 0, 1, 2 ou 3; e

cada R^5 é selecionado independentemente do grupo que consiste

de um C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila,

Ar, Ar- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, Ar- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -

20 alq(en/in)ila, Ar-óxi, Ar-óxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar-óxi- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{1-6} -

alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, Ar-óxi- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila,

acila, C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi, C_{3-8} -cicloalq(en)ilóxi, alq(en/in)ilóxi, C_{1-6} -

alq(en/in)ilóxi-carbonila, halogênio, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{3-8} -

cicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, -CO-NR⁶R^{6'},

ciano, ciano-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, NR⁷R^{7'}, S-R⁸ e SO₂R⁸, ou dois R⁵ adjacentes em conjunto com o grupo aromático formam um anel com de 5 a 8

5 membros que contém opcionalmente um ou dois heteroátomos;

R⁶ e R^{6'} são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila e Ar;

R⁷ e R^{7'} são selecionados independentemente do grupo que

10 consiste de hidrogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar, heterocicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, heterocicloalq(en)il-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, heterocicloalq(en)il-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, heterocicloalq(en)il-Ar e acila; ou

R⁷ e R^{7'} em conjunto com o átomo de nitrogênio formam um

15 anel saturado ou insaturado com de 5 a 8 membros que contém opcionalmente 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais; e

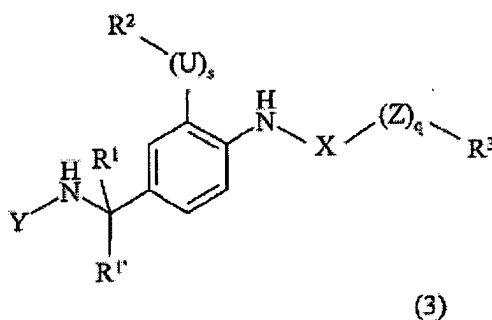
R⁸ é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar e -NR⁹R^{9'}; sendo que

R⁹ e R^{9'} são selecionados independentemente do grupo que

20 consiste de hidrogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila e C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila;

ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis; e

sendo que fórmula 3 é:



sendo que

U é O, S ou NR²;

s é 0 ou 1;

X é CO ou SO₂;

5 Z é O, S ou NR⁴, sendo que R⁴ é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila e hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)ila;

$q \in \{0, 1\}$;

10 R¹ e R¹ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, acila, hidróxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila e halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila;

15 R^2 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ax, Ar- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, acila, hidróxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila, hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)ila e ciano; desde que quando R^2 é halogênio ou ciano, então s é 0;

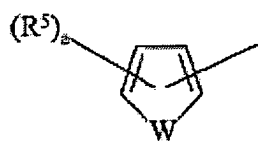
quando s é 1 e U é NR^{2'} então R^{2'} é selecionado do grupo que
consiste de hidrogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-
cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar-C₃₋₈-
cicloalq(en)ila, acila, hidróxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)ila,
halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila e halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila; ou R² e R^{2'} em conjunto
formam um anel saturado ou insaturado com de 5 a 8 membros que contém
opcionalmente um heteroátomo adicional;

R³ é selecionado do grupo que consiste de C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar-C₃₋₈-

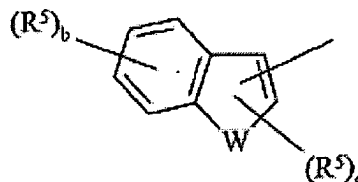
cicloalq(en)ila, hidróxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila e halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila;

e

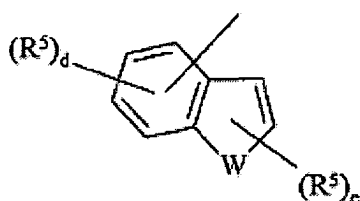
Y representa um grupo de fórmulas VI, VII, VIII, IX ou XXX:



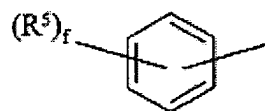
VI



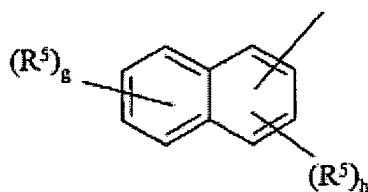
VII



VIII



IX



XXX

5

sendo que

a linha representa uma ligação que liga o grupo representado por Y ao átomo de nitrogênio;

W é O ou S;

a é 0, 1, 2 ou 3;

10

b é 0, 1, 2, 3 ou 4;

c é 0 ou 1;

d é 0, 1, 2 ou 3;

e é 0, 1 ou 2;

f é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

15

g é 0, 1, 2, 3 ou 4;

h é 0, 1, 2 ou 3; e

cada R⁵ é selecionado independentemente do grupo que

consiste de a C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, Ar, C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)ila, acila, C₁₋₆-alq(an/en/in)ilóxi, halogênio, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, -CO-NR⁶R^{6'}, ciano, nitro, -NR⁷R^{7'}, -S-R⁸, -SO₂R⁸ e SO₂OR⁸, ou dois substituintes em conjunto formam um anel saturado ou insaturado com de 5 a 8 membros que contém opcionalmente um ou dois heteroátomos;

R⁶ e R^{6'} são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila e Ar;

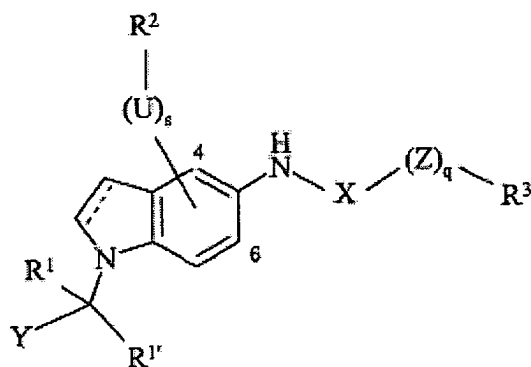
10 R⁷ e R^{7'} são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar e acila; e

15 R⁸ é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar e -NR⁹R^{9'}; sendo que

20 R⁹ e R^{9'} são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila e C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila; com as condições de que, quando R⁵ é SO₂OR⁸, então R⁸ não é -NR⁹R^{9'} e quando R⁵ é SO₂R⁸, então R⁸ não é um átomo de hidrogênio;

ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis; e

sendo que fórmula 4 é:



(4)

sendo que

a linha tracejada representa uma ligação opcional;

R^1 e $R^{1'}$ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, hidróxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila, hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, ciano- C_{1-6} -alq(en/in)ila, ciano- C_{3-8} -cicloalq(en)ila e ciano- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila; ou R^1 e $R^{1'}$ em conjunto com o átomo de carbono a que estão formam um anel saturado ou insaturado com de 3 a 8 membros que contém opcionalmente 1 ou 2 heteroátomos;

s é 0 ou 1;

U é O, NR^{11} , S, SO_2 , SO_2NR^{11} , CO-O ou CO- NR^{11} ; sendo que R^{11} é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila; ou R^2 e R^{11} em conjunto com o átomo de nitrogênio a que estão ligados formam um anel saturado ou insaturado com de 4 a 8 membros que contém opcionalmente 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais;

R^2 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar, Ar- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, Ar- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, acila, hidróxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila, hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halogênio, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, ciano, ciano- C_{1-6} -alq(en/in)ila, ciano- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, ciano- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, $-NO_2$, $NR^{10}R^{10'}$ - C_{1-6} -alq(en/in)ila, $NR^{10}R^{10'}$ - C_{3-8} -cicloalq(en)ila e $NR^{10}R^{10'}$ - C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila; sendo que

R^{10} e $R^{10'}$ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -

cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)ila e ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ou

R¹⁰ e R¹⁰ⁱ em conjunto com o átomo de nitrogênio a que estão ligados formam um anel saturado ou insaturado com de 4 a 8 membros que contém opcionalmente 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais;

com a condição de que quando R² é NO₂, halogênio ou ciano então s é 0; e com a condição de que quando R² é um átomo de hidrogênio ou acila e s é 1 então U é NR¹¹, O ou S;

sendo que o grupo -(U)_s-R² é ligado na posição 4 ou 6 do indol ou indolina;

q é 0 ou 1;

Z é O ou S;

X é CO ou SO₂; com a condição de que q seja 0 quando X é SO₂;

R³ é selecionado do grupo que consiste de C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, heterocicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₁₋₆-alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, Ar, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, Ar-heterocicloalq(en)ila, Ar-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, alq(en/in)ilóxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-carbonil-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi-carbonil-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-carbonil-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, hidróxi-heterocicloalq(en)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₁₋

6-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, hidróxi-C₁₋₆-alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-heterocicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)il-Ar, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-Ar, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)il-Ar, halo-C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)il-Ar, ciano-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, ciano-heterocicloalq(en)ila, ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, ciano-C₁₋₆-alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, acil-C₁₋₆-alq(en/in)ila, acil-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, acil-heterocicloalq(en)ila, alq(en/in)ila, acil-C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, heterocicloalq(en)ila e -NR¹²R¹²ⁱ, NR¹²R¹²ⁱ-C₁₋₆-alqu(en/in)ila opcionalmente substituído, NR¹²R¹²ⁱ-C₃₋₈-cicloalq(en)ila opcionalmente substituído, NR¹²R¹²ⁱ-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila opcionalmente substituído; sendo que

15 R^{12} e $R^{12'}$ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar, Ar- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, Ar- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, hidróxi-

20 C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila,
halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₁₋₆-
alq(en/in)ila, ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)ila e ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-
alq(en/in)ila, ou

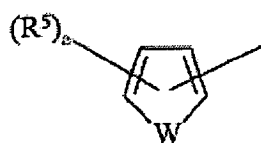
R¹² e R^{12'}, em conjunto com o átomo de nitrogênio a que estão
25 ligados formam um anel saturado ou insaturado com de 4 a 8 membros que
contém opcionalmente 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais;

com a condição de que quando R^3 é $NR^{12}R^{12}$, então q é 0;

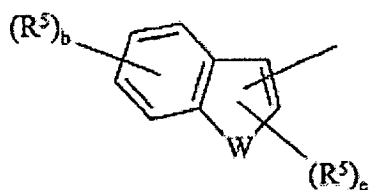
e

Y representa um grupo de fórmula II, III, IV, V, VI, XXX e

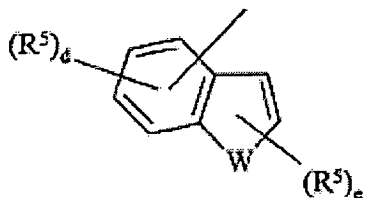
XXXI:



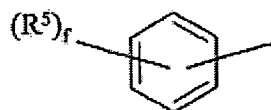
II



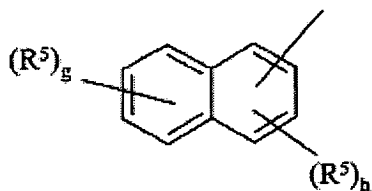
III



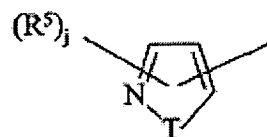
IV



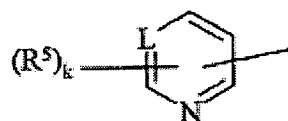
V



VI



XXX



XXXI

ou

sendo que

a linha representa uma ligação que liga o grupo representado

por Y ao átomo de carbono;

5

W é O ou S;

T é N, NH ou O;

L é N, C ou CH;

a é 0, 1, 2 ou 3;

b é 0, 1, 2, 3 ou 4;

10

c é 0 ou 1;

d é 0, 1, 2 ou 3;

e é 0, 1 ou 2;

f é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

g é 0, 1, 2, 3 ou 4;

h é 0, 1, 2 ou 3;

j é 0, 1, 2 ou 3; com a condição de que quando T é um átomo de nitrogênio, então j é 0, 1, 2 ou 3; e quando T é NH ou um átomo de
5 oxigênio, então j é 0, 1 ou 2;

k é 0, 1, 2, 3 ou 4; e

cada R^5 é selecionado independentemente do grupo que consiste de a C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar, Ar- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar-tio, Ar-óxi, acila, C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi, C_{3-8} -cicloalq(en)ilóxi, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi, halogênio, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, -CO-NR⁶R^{6'}, ciano, ciano- C_{1-6} -alq(en/in)ila, ciano- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, ciano- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, -NR⁷R^{7'}, -S-R⁸ e -SO₂R⁸, ou dois R^5 adjacentes, em conjunto com o grupo aromático a
10 que estão ligados, formam um anel com de 4 a 8 membros que contém opcionalmente um ou dois heteroátomos;

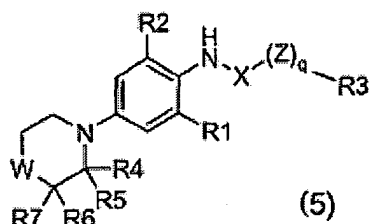
R^6 e $R^{6'}$ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -Cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila e Ar;

20 R^7 e $R^{7'}$ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar e acila;

e

R^8 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar e -NR⁹R^{9'}; sendo que R^9 e $R^{9'}$ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila e C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila; desde que quando R^8 é -NR⁹R^{9'} então R^5 não é -S-R⁸;

ou seus sais farmacologicamente aceitáveis; e
sendo que fórmula 5 é:



sendo que

q é 0 ou 1;

5 W é O ou S;

X é CO;

Z é O;

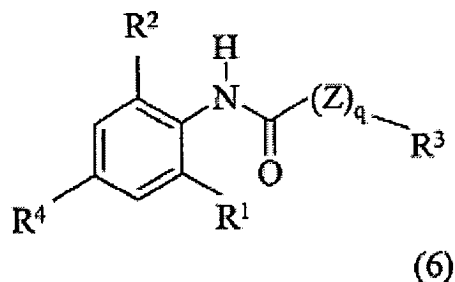
R1 é selecionado do grupo que consiste de halogênio, ciano,
C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila,
10 halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-
C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi, C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi e
C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi;

R2 é selecionado do grupo que consiste de halogênio, ciano,
C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila,
15 halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-
alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi, C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-
alq(en/in)ilóxi, fenila opcionalmente substituído e piridila opcionalmente
substituído; sendo que fenila e piridila são opcionalmente substituídos por um
ou mais substituintes que são, independentemente, halogênio, C₁₋₆-
20 alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila ou C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila;

R3 é selecionado do grupo que consiste de C₁₋₁₀-alq(en/in)ila,
C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)ila,
Ar-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, Ar-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila e Ar; e

cada um de R4, R5, R6 e R7 é selecionado independentemente
25 do grupo que consiste de hidrogênio e Ar;

ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis; e
sendo que fórmula 6 é:



sendo que

Z é O ou S;

5

e

q é 0 ou 1;

e cada um de R¹ e R² é selecionado independentemente do

grupo que consiste de halogênio, ciano, amino, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-
cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-

10 heterocicloalq(en)ila, arila, Heteroarila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-
cicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi,
C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi, C₃₋₈-
heterocicloalq(en)ilóxi; e

R³ é selecionado do grupo que consiste de C₁₋₈-alq(en/in)ila,

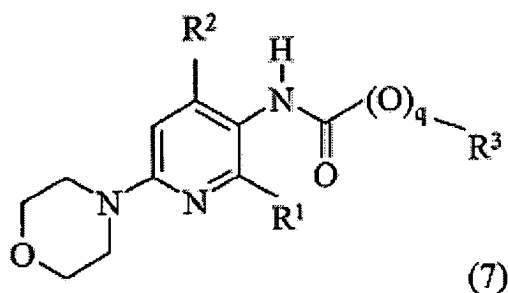
15 C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, aril-C₁₋₆-
alq(en/in)ila, aril-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, aril-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila,
C₃₋₈-heterocicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-
heterocicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Heteroaril-C₁₋₆-alq(en/in)ila,
Heteroaril-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, Heteroaril-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-

20 alq(en/in)ila, amino-C₁₋₆-alq(en/in)ila, amino-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, amino-C₃₋₈-
cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-
cicloalq(en)ilóxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-C₁₋₆-
alq(en/in)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila e halo-C₃₋₈-
cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila; e

R^4 é selecionado do grupo que consiste de halogênio, ciano, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -heterocicloalq(en)ila, arila, Heteroarila, aril- C_{1-6} -alq(en/in)ila, aril- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, aril- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, aril- C_{3-8} -heterocicloalq(en)ila, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{1-6} -alq(en/in)il- C_{3-8} -heterocicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, NR^5R^6 e R^7NH - C_{1-6} -alq(en/in)ila; sendo que R^5 e R^6 são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, Axil- C_{1-6} -alq(en/in)ila, aril- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, aril- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Heteroaril- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Heteroaril- C_{3-8} -cicloalq(en)ila e Heteroaril- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila com a condição de que R^5 e R^6 não sejam hidrogênio ao mesmo tempo; e R^7 é selecionado do grupo que consiste de C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, arila, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, aril- C_{1-6} -alq(en/in)ila, aril- C_{3-8} -cicloalq(en)ila e Heteroarila;

ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis; e

sendo que fórmula 7 é:



sendo que:

q é 0 ou 1;

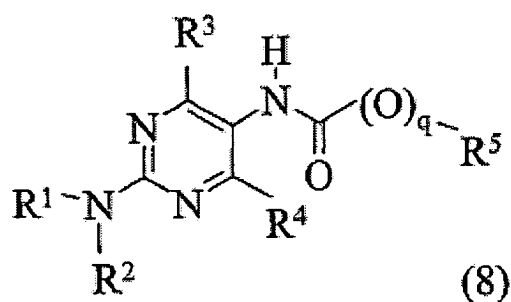
cada um de R^1 e R^2 é selecionado independentemente do grupo que consiste de halogênio, ciano, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{3-8} -

cicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi, C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi e C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi; e

R³ é selecionado do grupo que consiste de C₁₋₈-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, aril-C₁₋₆-alq(en/in)ila
 5 opcionalmente substituído, aril-C₃₋₈-cicloalq(en)ila opcionalmente substituído, aril-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila opcionalmente substituído, C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-heterocicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-C₃₋₈-heterocicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Heteroaril-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Heteroaril-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, Heteroaril-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-
 10 alq(en/in)ila, NR⁴R⁵-C₁₋₆-alq(en/in)ila, NR⁴R⁵-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, NR⁴R⁵-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila e halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila; sendo que cada um
 15 de R⁴ e R⁵ é selecionado independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila e C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila;

ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis; e

sendo que fórmula 8 é:



20 sendo que: q é 0 ou 1;

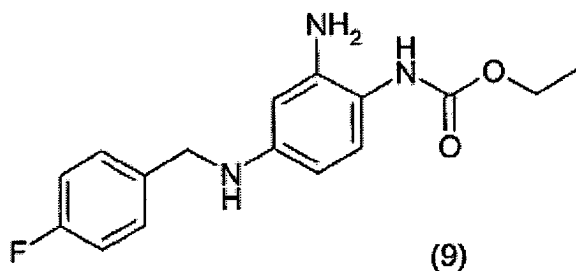
R¹ e R² são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio e opcionalmente substituído desde que R¹ e R² não sejam ambos hidrogênio, ou R¹ e R² em conjunto com o átomo de nitrogênio a que estão ligados formam um anel com de 5 a 7 membros contendo

opcionalmente um heteroátomo adicional;

R^3 e R^4 são selecionados independentemente dentre hidrogênio, halogênio, ciano, amino, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi, C_{3-8} -cicloalq(en)ilóxi, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)ilóxi e halo- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi, desde que R^3 e R^4 não sejam ambos hidrogênio;

R^5 é selecionado do grupo que consiste de C_{1-10} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, aril- C_{1-6} -alq(en/in)ila opcionalmente substituído e arila opcionalmente substituído;

ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis; e
sendo que fórmula 9 é:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em outra concretização adicional, a invenção refere-se a um método sendo que o composto é selecionado do grupo que consiste de:

Etil éster do ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobenzilamino)-fenil)carbâmico;

2-Ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida;

N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida;

N-(4,6-dimetil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-2-(4-fluorohenil)-acetamida;

(2,6-Difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida do ácido hexanóico;

2-Ciclopentil-N-(4,6-dimetil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-

acetamida;

N-(2-bromo-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-

propionamida;

N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,3-dimetil-

5 butiramida;

etil éster do ácido [2-amino-4-(2,4,6-trimetil-benzilamino)-

fenil]-carbâmico; e

2-Ciclopentil-N-(2-metóxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-

acetamida.

10

O termo "canal de potássio de KCNQ" refere-se a canais de potássio homomérico ou heteromérico constituídos de pelo menos uma subunidade de um dos canais de KCNQ selecionados do grupo de KCNQ2, KCNQ3, KCNQ4 e KCNQ5.

15

O termo "um composto capaz de incrementar seletivamente o fluxo de íons através de canais de potássio KCNQ" refere-se a compostos que abrem um canal de potássio de KCNQ, mas não em qualquer grau significativo diferente daquele de canais de potássio e, de preferência, não em qualquer grau significativo modulam quaisquer outros canais de receptores.

20

O termo "modular" ou "modulação" com relação a um canal ou um receptor refere-se a um efeito antagonista ou agonista em referido canal ou receptor.

25

O termo "potencial antipsicótico" com relação a um composto refere-se a um composto que tem o potencial de tratar ou reduzir um ou mais sintomas de um transtorno psicótico. Um transtorno do tipo referido é a esquizofrenia.

O termo "tratamento" como usado aqui em conexão com uma doença ou transtornos também inclui qualquer prevenção, inibição e melhora conforme o caso.

O termo "tratamento agudo" refere-se à introdução ou

reintrodução de um composto de acordo com a invenção para aliviar (ou pelo menos aliviar) uma exacerbação da psicose.

O termo "tratamento de longo prazo" refere-se a manutenção ou tratamento de longo prazo.

5 O termo "hospedeiro" refere-se a qualquer mamífero. O hospedeiro, como um humano, a ser tratado com um composto de acordo com a invenção pode ser eficazmente qualquer sujeito da população humana, do sexo masculino ou feminino, que pode ser classificado entre crianças, adultos, ou idosos. Qualquer um destes grupos de pacientes refere-se a uma
10 concretização da invenção.

O termo "quantidade eficaz" refere-se à quantidade/dose de um composto ou composição farmacêutica que é suficiente para produzir uma resposta eficaz (i.e., uma resposta biológica ou clínica de um tecido, sistema, animal ou humano investigado por um pesquisador, veterinário, médico
15 clínico ou outro clínico) quando da administração a um sujeito. A "quantidade eficaz" varia dependendo, *inter alia*, da doença e sua gravidade, e da idade, peso, condição física, e responsividade do sujeito a ser tratado.

Um potencial de um composto para tratar transtornos antipsicóticos, em que um composto do tipo referido é capaz de controlar
20 comportamento psicótico agitado, aliviar estados psicóticos agudos, reduzir sintomas psicóticos, e exercer um efeito acalmador, é suportado por testes comportamentais *in vivo* que reflitam comportamento parecido com antipsicótico, como inibição da hiperatividade induzida por estimulante, inibição de uma resposta sensibilizada (hiperatividade) à anfetamina, e
25 inibição de respostas de evitação condicionadas.

Um potencial de um composto para tratar os sintomas positivos da esquizofrenia, onde sintomas positivos é definido como um conjunto de sintomas de esquizofrenia compreendendo formação de delírio e alucinações (viscerais, visuais, auditivas), é suportado por testes

comportamentais

in vivo que refletem comportamento similar a antipsicótico, como inibição de hiperatividade induzida com estimulante, inibição de uma resposta sensibilizada (hiperatividade) a anfetamina, resposta de evitação condicionada.

Um potencial de um composto para tratar os sintomas negativos da esquizofrenia, sendo que sintomas negativos é definido como um conjunto de sintomas de esquizofrenia compreendendo desarmonia emocional e comportamento regressivo, é suportado por efeitos positivos no teste de nado forçado, um teste comportamental *in vivo* que reflete comportamento similar a antidepressivo.

Um potencial de um composto para início rápido da eficácia terapêutica é definido como o potencial de um composto para exercer um início rápido da eficácia terapêutica clínica, i.e. um início mais rápido do que o observado com compostos usados clinicamente em uma dada área de indicação, é suportado por avaliações eletrofísicas *in vivo* da taxa de disparo espontâneo de células de dopamina na área tegumentar ventral, mostrando efeitos inibidores do composto (em oposição a efeitos inibidores, apenas após dosagem crônica).

Ausência de efeitos colaterais relacionados com antagonismo de D2 é definida como evitação de efeitos colaterais relacionados com receptor de D2 dada a falta de envolvimento direto de receptores de D2 no mecanismo de ação dos compostos mencionados.

Potencial de transtorno antibipolar é definido como um potencial para tratar transtorno bipolar, um transtorno afetivo importante que é caracterizado por oscilações graves de humor (mania e/ou depressão) e uma tendência a remissão e recorrência.

Potencial antimaníaco é definido como um potencial para tratar mania, uma parte do espectro de episódio de transtorno bipolar, que é

suportado por testes comportamentais *in vivo* que refletem comportamento similar a antimaníaco, como inibição de hiperatividade induzida com estimulante e inibição de uma resposta sensibilizada (hiperatividade) a anfetamina.

5 Potencial anti-depressão bipolar é definido como um potencial para tratar depressão bipolar, uma parte do espectro de episódio de transtorno bipolar que é suportado por efeitos positivos no teste de nado forçado, um teste comportamental *in vivo* que reflete comportamento similar a antidepressivo.

10 Potencial antidepressivo é definido como um potencial para tratar pacientes que sofrem de depressão importante, sendo que isto é suportado por efeitos positivos no teste de nado forçado, um teste comportamental *in vivo* que reflete comportamento similar a antidepressivo.

15 O teste de hiperatividade aguda induzida com estimulante é definido como um teste *in vivo* que envolve ratos que recebem uma injeção s.c. aguda de sulfato de anfetamina ocasionando atividade locomotora incrementada (comportamento similar a psicótico) que pode ser revertida por meio de compostos antipsicóticos e anti-maníacos.

20 O teste de hiperatividade induzida com sensibilização por anfetamina é definido como um teste *in vivo* envolvendo camundongos que foram tratados intermitentemente com anfetamina e, portanto, tornam-se sensibilizados (resposta de atividade locomotora exagerada) a doses subseqüentes de sulfato de anfetamina. A resposta exagerada pode ser revertida por compostos antipsicóticos e anti-maníacos.

25 O teste de disparo espontâneo de células de DA mesolímbico é definido como um teste *in vivo* envolvendo ratos anestesiados, sendo que se avalia a taxa de disparo espontâneo de neurônios de dopamina na área tegumentar ventral.

O teste de nado forçado é definido como um teste *in vivo*

envolvendo camundongos, sendo que o tempo dispendido imóveis enquanto imersos em água é avaliado durante um curto período experimental (minutos). Compostos antidepressivos reduzem este comportamento.

5 Compostos de acordo com fórmula 1 podem ser preparados como descrito no WO2004/058739.

Compostos de acordo com fórmula 2 podem ser preparados como descrito no WO2004/082677.

Compostos de acordo com fórmula 3 podem ser preparados como descrito no WO2004/080950.

10 Compostos de acordo com fórmula 4 podem ser preparados como descrito no WO2004/096767.

Compostos de acordo com fórmula 5 podem ser preparados como descrito no WO2005/087754.

15 Compostos de acordo com fórmula 6 podem ser preparados como descrito no WO2006/029623.

Compostos de acordo com fórmula 7 podem ser preparados como descrito no WO2006/092143.

20 Compostos de acordo com fórmula 8 podem ser preparados como descrito no PCT/DK06/050039.

O composto de acordo com fórmula 9 pode ser preparado como descrito na EP554543.

25 Em outra concretização, a invenção refere-se a um composto de acordo com fórmula 1, sendo que referido composto é seleccionado do grupo de:

Etil éster do ácido {2-amino-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-metil-amino]-fenil}-carbâmico;

etil éster do ácido {2-amino-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbâmico;

etil éster do ácido {2-amino-4-[(5-metil-tiofen-2-ilmetil)-metil-amino]-fenil}-carbâmico;

etil éster do ácido {2-amino-4-[(5-bromo-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbâmico;

5 etil éster do ácido {2-amino-4-[(6-cloro-3-metóxi-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbâmico;

etil éster do ácido {2-amino-4-[(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbâmico;

10 etil éster do ácido {2-amino-4-[(5-metil-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbâmico;

etil éster do ácido {2-amino-4-[(4-bromo-3-metóxi-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbâmico;

Etil éster do ácido {2-amino-4-[(5-fenil-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbâmico;

15 etil éster do ácido {2-amino-4-[(3-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbâmico;

etil éster do ácido (2-amino-4-{[4-(4-cloro-benzenossulfonil)-3-metil-tiofen-2-ilmetil]-amino}-fenil)-carbâmico;

20 etil éster do ácido {2-amino-4-[(3-metil-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbâmico;

etil éster do ácido {2-amino-4-[(5-fluoro-benzofuran-3-ilmetil)-amino]-fenil}-carbâmico;

etil éster do ácido {2-amino-4-[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbâmico;

25 etil éster do ácido {2-amino-4-[(4-bromo-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbâmico;

etil éster do ácido {2-amino-4-[(5-etil-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbâmico;

etil éster do ácido {2-amino-4-[(tiofen-3-ilmetil)-amino]-

fenil}-carbâmico;

etil éster do ácido {2-amino-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-etil-amino]-fenil}-carbâmico;

5 etil éster do ácido {2-amino-4-[(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-amino]-fenil}-carbâmico;

etil éster do ácido {2-amino-4-[(5-dimetil-amino-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-amino]-fenil}-carbâmico;

etil éster do ácido {2-amino-4-[(5-dimetil-amino-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbâmico;

10 etil éster do ácido {2-amino-4-[(5-fluoro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbâmico;

propil éster do ácido {2-amino-4-[(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbâmico;

15 propil éster do ácido {2-amino-4-[(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-amino]-fenil}-carbâmico;

N-{2-amino-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)amino]fenil}-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida; e

N-{2-amino-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)amino]fenil}-3,3-dimetil-butiramida,

20 ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

Em outra concretização, a invenção refere-se a um composto de acordo com fórmula 2, sendo que referido composto é selecionado do grupo de:

25 Propil éster do ácido {4-[(benzofuran-2-ilmetil)-amino]-2-metilfenil}-carbâmico;

etil éster do ácido {4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-metilfenil}-carbâmico;

etil éster do ácido {4-[(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-metilfenil}-carbâmico;

etil éster do ácido {2-metil-4-[(5-fenil-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbâmico;

etil éster do ácido [4-(4-isopropil-benzilamino)-2-metilfenil]-carbâmico;

5 propil éster do ácido [4-(4-fluoro-benzilamino)-2-metilfenil]-carbâmico;

propil éster do ácido (4-{[4-(4-cloro-benzenossulfonil)-3-metil-tiofen-2-ilmetil]-amino}-2-metilfenil)-carbâmico;

10 propil éster do ácido {4-[(5-metil-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-metilfenil}-carbâmico;

propil éster do ácido {4-[(5-bromo-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-metilfenil}-carbâmico;

propil éster do ácido {4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-metilfenil}-carbâmico;

15 propil éster do ácido {4-[(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-metilfenil}-carbâmico;

propil éster do ácido {2-metil-4-[(5-fenil-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbâmico;

20 propil éster do ácido [4-(4-isopropil-benzilamino)-2-metilfenil]-carbâmico;

etil éster do ácido {4-[(5-bromo-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-clorofenil}-carbâmico;

etil éster do ácido {4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-clorofenil}-carbâmico;

25 etil éster do ácido {4-[(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-clorofenil}-carbâmico;

etil éster do ácido [2-cloro-4-(4-isopropil-benzilamino)-fenil]-carbâmico;

propil éster do ácido [2-cloro-4-(4-fluoro-benzilamino)-fenil]-

carbâmico;

propil éster do ácido 2-cloro-4-{[4-(4-cloro-benzenossulfonil)-3-metil-tiofen-2-ilmetil]-amino}-fenil)-carbâmico;

propil éster do ácido {4-[(5-metil-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-

5 Clorofenil}-carbâmico;

propil éster do ácido (4-[(5-bromo-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-clorofenil)-carbâmico;

propil éster do ácido {2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbâmico;

10 propil éster do ácido {4-[(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-clorofenil}-carbâmico;

propil éster do ácido {4-[(benzofuran-2-ilmetil)-amino]-2-clorofenil}-carbâmico;

etil éster do ácido {4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-

15 cianofenil}-carbâmico;

metil éster do ácido {4-[(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-metoxifenil}-carbâmico;

isopropil éster do ácido {4-[(5-bromo-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-metoxifenil}-carbâmico;

20 propil éster do ácido {4-[(4-fluoro-benzil)-(metil)amino]-2-metoxifenil}-carbâmico;

propil éster do ácido [4-(benzo[b]tiofen-2-ilmetil-(metil)amino)-2-metóxi-fenil]-carbâmico;

propil éster do ácido {4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-metóxi-fenil}-carbâmico;

25 (metil)amino]-2-metóxi-fenil}-carbâmico;

propil éster do ácido {4-[(5-bromo-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-metóxi-fenil}-carbâmico;

propil éster do ácido {2-metóxi-4-[metil-(5-metil-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbâmico;

etil éster do ácido {4-[(4-fluorobenzil)-(metil)-amino]-2-isopropoxifenil}-carbâmico;

etil éster do ácido [4-(3-fluorobenzilamino)-2-metoxifenil]-carbâmico;

5 etil éster do ácido [4-(4-isopropil-benzilamino)-2-metoxifenil]-carbâmico;

etil éster do ácido {2-metóxi-4-[(3-metiltiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbâmico;

10 etil éster do ácido [4-(2,4-difluorobenzilamino)-2-metoxifenil]-carbâmico;

etil éster do ácido [2-ciclopentilóxi-4-(4-metoxibenzilamino)-fenil]-carbâmico;

etil éster do ácido [2-ciclopentilóxi-4-(3-fluoro-2-metilbenzilamino)-fenil]-carbâmico;

15 etil éster do ácido [4-(3-fluoro-2-metilbenzilamino)-2-fenetiloxifenil]-carbâmico;

etil éster do ácido [2-benzilóxi-4-(3-fluoro-2-metilbenzilamino)-fenil]-carbâmico;

20 etil éster do ácido [2-benzilóxi-4-(4-metilsulfanilbenzilamino)-fenil]-carbâmico;

etil éster do ácido {4-[(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-amino]-2-ciclopentiloxifenil}-carbâmico;

etil éster do ácido [4-(3-fluoro-2-metilbenzilamino)-2-isopropoxifenil]-carbâmico;

25 etil éster do ácido [2-benzilóxi-4-(3-metoxibenzilamino)-fenil]-carbâmico;

etil éster do ácido {4-[(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-2-isopropoxifenil}-carbâmico;

propil éster do ácido {4-[(5-bromo-tiofen-2-ilmetil)-amino]-

fenil}-carbâmico;

propil éster do ácido {4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbâmico;

etil éster do ácido [2-ciano-4-(4-isopropilbenzilamino)-fenil]-carbâmico;

propil éster do ácido {4-[(5-bromo-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-metilfenil}-carbâmico;

propil éster do ácido {4-[(4-isopropilbenzil)-(metil)amino]-2-metilfenil}-carbâmico;

propil éster do ácido {2-metil-4-[metil-(4-trifluorometil-benzil)-amino]-fenil}-carbâmico;

propil éster do ácido {2-metil-4-[metil-(4-metilsulfanil-benzil)-amino]-fenil}-carbâmico;

etil éster do ácido {4-[(4-t-butil-benzil)-(metil)amino]-2-clorofenil}-carbâmico;

etil éster do ácido {2-cloro-4-[metil-(4-trifluorometil-benzil)-amino]-fenil}-carbâmico;

etil éster do ácido {2-cloro-4-[metil-(4-metilsulfanil-benzil)-amino]-fenil}-carbâmico;

propil éster do ácido {4-[(5-bromo-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-clorofenil}-carbâmico;

propil éster do ácido {2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-carbâmico;

propil éster do ácido {4-[(4-t-butil-benzil)-(metil)amino]-2-clorofenil}-carbâmico;

propil éster do ácido {2-cloro-4-[metil-(4-trifluorometil-benzil)-amino]-fenil}-carbâmico;

etil éster do ácido {4-[(5-bromo-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-trifluorometil-fenil}-carbâmico;

etil éster do ácido {4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-trifluorometil-fenil}-carbâmico;

etil éster do ácido {4-[(4-isopropil-benzil)-(metil)amino]-2-trifluorometil-fenil}-carbâmico;

5 etil éster do ácido {4-[(4-t-butil-benzil)-(metil)amino]-2-trifluorometil-fenil}-carbâmico;

etil éster do ácido {4-[metil-(4-trifluorometil-benzil)-amino]-2-trifluorometil-fenil}-carbâmico;

10 etil éster do ácido {4-[metil-(4-metilsulfanil-benzil)-amino]-2-trifluorometil-fenil}-carbâmico;

propil éster do ácido {4-[(5-bromo-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-trifluorometil-fenil}-carbâmico;

propil éster do ácido {4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-trifluorometil-fenil}-carbâmico;

15 propil éster do ácido {4-[(4-isopropil-benzil)-(metil)amino]-2-trifluorometil-fenil}-carbâmico;

propil éster do ácido {4-[(4-t-butil-benzil)-(metil)amino]-2-trifluorometil-fenil}-carbâmico;

20 propil éster do ácido {4-[Metil-(4-trifluorometil-benzil)-amino]-2-trifluorometil-fenil}-carbâmico;

propil éster do ácido {4-[metil-(4-metilsulfanil-benzil)-amino]-2-trifluorometil-fenil}-carbâmico;

propil éster do ácido {4-[(5-bromo-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-cianofenil}-carbâmico;

25 propil éster do ácido {4-[(4-t-butil-benzil)-(metil)amino]-2-cianofenil}-carbâmico;

propil éster do ácido {2-ciano-4-[metil-(4-trifluorometil-benzil)-amino]-fenil}-carbâmico;

propil éster do ácido {2-bromo-4-[(5-bromo-tiofen-2-ilmetil)-

(metil)amino]-fenil}-carbâmico;

propil éster do ácido {2-bromo-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-

(metil)amino]-fenil}-carbâmico;

propil éster do ácido {2-bromo-4-[(4-isopropilbenzil)-

5 (metil)amino]-fenil}-carbâmico;

propil éster do ácido {2-bromo-4-[(4-t-butil-benzil)-

(metil)amino]-fenil}-carbâmico;

propil éster do ácido {2-bromo-4-[metil-(4-trifluorometil-

benzil)-amino]-fenil}-carbâmico;

10 propil éster do ácido [2-iodo-4-(4-isopropil-benzilamino)-
fenil]-carbâmico;

propil éster do ácido [4-(4-t-butil-benzilamino)-2-iodofenil]-

carbâmico;

propil éster do ácido [2-iodo-4-(4-trifluorometil-benzilamino)-

15 fenil]-carbâmico;

propil éster do ácido [2-iodo-4-(4-metilsulfanil-benzilamino)-

fenil]-carbâmico;

propil éster do ácido {2-iodo-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-

benzilamino]-fenil}-carbâmico;

20 etil éster do ácido {4-[(5-bromo-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-
trifluorometil-fenil}-carbâmico;

etil éster do ácido {4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-

trifluorometil-fenil}-carbâmico;

etil éster do ácido [4-(4-t-butil-benzilamino)-2-trifluorometil-

25 fenil]-carbâmico;

etil éster do ácido [4-(4-metilsulfanil-benzilamino)-2-

trifluorometil-fenil]-carbâmico;

propil éster do ácido {4-[(5-bromo-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-

trifluorometil-fenil}-carbâmico;

propil éster do ácido [4-(4-isopropilbenzilamino)-2-trifluorometil-fenil]-carbâmico;

propil éster do ácido [4-(4-t-butil-benzilamino)-2-trifluorometil-fenil]-carbâmico;

5 propil éster do ácido [2-trifluorometil-4-(4-trifluorometil-benzilamino)-fenil]-carbâmico;

propil éster do ácido [4-(4-dimetilamino-benzilamino)-2-trifluorometil-fenil]-carbâmico;

10 propil éster do ácido [4-(4-metilsulfanil-benzilamino)-2-trifluorometil-fenil]-carbâmico;

propil éster do ácido {4-[(5-bromo-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-cianofenil}-carbâmico;

propil éster do ácido {4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-cianofenil}-carbâmico;

15 propil éster do ácido [2-ciano-4-(4-trifluorometil-benzilamino)-fenil]-carbâmico;

propil éster do ácido {2-bromo-4-[(5-bromo-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbâmico;

20 propil éster do ácido {2-bromo-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbâmico;

propil éster do ácido [2-bromo-4-(4-isopropilbenzilamino)-fenil]-carbâmico;

propil éster do ácido [2-bromo-4-(4-t-butil-benzilamino)-fenil]-carbâmico;

25 propil éster do ácido [2-bromo-4-(4-trifluorometil-benzilamino)-fenil]-carbâmico;

propil éster do ácido [2-bromo-4-(4-metilsulfanil-benzilamino)-fenil]-carbâmico;

N-{4-[(5-bromo-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-metoxifenil}-

butiramida;

N-{4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-metoxifenil}-

butiramida;

N-[4-(4-isopropilbenzilamino)-2-metoxifenil]-butiramida;

5

N-[4-(4-t-butil-benzilamino)-2-metoxifenil]-butiramida;

N-[2-metóxi-4-(4-trifluorometil-benzilamino)-fenil]-

butiramida;

propil éster do ácido {4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-furan-2-il-fenil}-carbâmico;

10

propil éster do ácido [2-furan-2-il-4-(4-isopropilbenzilamino)-fenil]-carbâmico;

propil éster do ácido [5-(4-fluorobenzilamino)-bifenil-2-il]-carbâmico;

propil éster do ácido {5-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-bifenil-2-il}-carbâmico;

15

propil éster do ácido [5-(4-isopropilbenzilamino)-bifenil-2-il]-carbâmico;

N-{2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-2-fenilacetamida;

20

N-{2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-

3,3-dimetilbutiramida;

N-{2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-

3-fenilpropionamida;

N-{2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-

25

butiramida;

{2-cloro-4-[(5-Cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-

amida do ácido pentanóico;

{2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-

amida do ácido ciclopropanocarboxílico;

- {2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-
amida do ácido ciclobutanocarboxílico;
- {2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-
amida do ácido ciclopentanocarboxílico;
- 5 {2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-
amida do ácido ciclohexanocarboxílico;
- N-{2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-metil)amino]-fenil}-2-
tiofen-2-il-acetamida;
- N-{2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-
10 2-(3-metóxi-fenil)-acetamida;
- N-{2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-
2-(4-cloro-fenil)-acetamida;
- N-{2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-
2-(4-metóxi-fenil)-acetamida;
- 15 N-{2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-
2-(4-fluoro-fenil)-acetamida;
- N-{2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-
3-cicloexilpropionamida;
- N-{2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-2,2-
20 dimetilpropionamida;
- N-{2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-2-
fenoxiacetamida;
- N-{2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-2-
fenilacetamida;
- 25 N-{2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-3,3-
dimetilbutiramida;
- N-{2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-
butiramida;
- {2-cloro-4-[(5-Cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-amida do

ácido pentanóico;

{2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-amida do

ácido ciclopropanocarboxílico;

{2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-amida do

5 ácido ciclobutanocarboxílico;

{2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-amida do

ácido ciclopentanocarboxílico;

{2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-amida do

ácido cicloexanocarboxílico;

10 N-{2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-2-
tiofen-2-il-acetamida;

N-{2-cloro-4-[(5-Cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-2-(3-
metoxifenil)-acetamida;

15 N-{2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-2-(4-
clorofenil)-acetamida;

N-{2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-2-(4-
metoxifenil)-acetamida;

N-{2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-2-(4-
fluorofenil)-acetamida;

20 {2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-amida do
ácido 2,3-diidro-benzo[1,4]dioxino-6-carboxílico;

{2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-amida do
ácido 2,3-diidro-benzofuran-5-carboxílico;

25 N-{2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-3-
cicloexilpropionamida;

N-{4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-metil-fenil}-
2,2-dimetilpropionamida;

N-{4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-metil-fenil}-
2-fenilacetamida;

- N-{4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-metil-fenil}-
3,3-dimetilbutiramida;
- N-{4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-metil-fenil}-
3-fenilpropionamida;
- 5 N-{4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-metil-fenil}-
butiramida;
- 2,2,2-Tricloro-N-{4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-
2-metil-fenil}-acetamida;
- {4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-metil-fenil}-
10 amida do ácido ciclopropanocarboxílico;
- {4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-metilfenil}-
amida do ácido ciclobutanocarboxílico;
- {4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-metilfenil}-
amida do ácido ciclopentanocarboxílico;
- 15 {4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-metilfenil}-
amida do ácido cicloexanocarboxílico;
- N-{4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-metilfenil}-2-
tiofen-2-il-acetamida;
- N-{4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-metilfenil}-2-
20 (3-metoxifenil)-acetamida;
- metil éster do ácido N-{4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-
(metil)amino]-2-metilfenil}-malonâmico;
- 2-(4-clorofenil)-N-{4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-
(metil)amino]-2-metilfenil}-acetamida;
- 25 N-{4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-metilfenil}-2-
(4-metoxifenil)-acetamida;
- N-{4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-metilfenil}-2-
(4-fluorofenil)-acetamida;
- N-{4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-metilfenil}-3-

cicloexilpropionamida;

fenil éster do ácido {2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-carbâmico;

5 benzil éster do ácido {2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-carbâmico;

isobutil éster do ácido {2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-carbâmico;

butil éster do ácido {2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-carbâmico;

10 hexil éster do ácido {2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-carbâmico;

4-nitrobenzil éster do ácido {2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-carbâmico;

15 but-3-enil éster do ácido {2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-carbâmico;

but-2-enil éster do ácido {2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-carbâmico;

2,2-dimetilpropil éster do ácido {2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-carbâmico;

20 2-clorobenzil éster do ácido {2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-carbâmico;

3-cloropropil éster do ácido {2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-carbâmico;

25 2-benziloxietil éster do ácido {2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-carbâmico;

3-{2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-1-metil-1-propil-uréia;

1-{2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-3-(2-fluorofenil)-uréia;

- N-{2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-
2,2,2-trifluoroacetamida;
- N-{2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-2,2,2-
trifluoroacetamida;
- 5 N-{5-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-4'-dimetilamino-
bifenil-2-il}-2-(4-fluorofenil)-acetamida;
- N-{2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-
2-(4-clorofenil)-acetamida;
- etil éster do ácido [4-(3-fluoro-4-trifluorometil-benzilamino)-
10 2-metilfenil]-carbâmico;
- 2-(4-fluorofenil)-N-{2-metil-4-[(6-p-toliloxipiridin-3-ilmetil)-
amino]-fenil}-acetamida;
- N-[2-metil-4-(4-trifluorometil-benzilamino)-fenil]-butiramida;
- 2-(4-fluorofenil)-N-{2-metil-4-[(6-trifluorometilpiridin-3-
15 ilmetil)-amino]-fenil}-acetamida;
- {4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-metilfenil}-
amida do ácido pentanóico;
- 3,3-dimetil-N-{2-metil-4-[(6-p-toliloxipiridin-3-ilmetil)-
amino]-fenil}-butiramida;
- 20 etil éster do ácido [2-metil-4-(4-trifluorometil-benzilamino)-
fenil]-carbâmico;
- N-{2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-
2-(4-clorofenil)-propionamida;
- etil éster do ácido [4-(4-cloro-benzilamino)-2-metilfenil]-
25 carbâmico;
- propil éster do ácido {4-[(6-metóxi-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-
amino]-2-metilfenil}-carbâmico;
- etil éster do ácido {4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-
quinolin-3-il-fenil]-carbâmico;

propil éster do ácido {4-[(5-dimetilamino-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-metilfenil}-carbâmico;

3,3-dimetil-N-{2-metil-4-[(6-trifluorometilpiridin-3-ilmetil)-amino]-fenil}-butiramida;

5 N-(4-{[6-(4-cianofenóxi)--piridin-3-ilmetil]-amino}-2-metilfenil)-2-(4-fluorofenil)-acetamida;

S-etil éster do ácido {2-benzilóxi-4-[(4-fluorobenzil)-(metil)amino]-fenil}-tiocarbâmico;

10 S-etil éster do ácido {2-ciclopentilóxi-4-[(4-fluorobenzil)-(metil)amino]-fenil}-tiocarbâmico;

N-{4-[(6-cloropiridin-3-ilmetil)-amino]-2-metilfenil}-2-(4-fluorofenil)-acetamida;

propil éster do ácido {4-[(7-dimetilamino-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-metilfenil}-carbâmico;

15 1-{2-ciclopentilóxi-4-[(4-fluorobenzil)-(metil)amino]-fenil}-3-etil-uréia;

[2-metil-4-(4-trifluorometil-benzilamino)-fenil]-amida do ácido 2-amino-4-metil-pentanóico;

20 etil éster do ácido {4-[(6-metóxi-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-metilfenil}-carbâmico;

[2-metil-4-(4-trifluorometil-benzilamino)-fenil]-amida do ácido 2-amino-4-metil-pentanóico;

2-(4-fluorofenil)-N-{2-metil-4-[(4-metil-2-fenilpirimidin-5-ilmetil)-amino]-fenil}-acetamida;

25 3,3-dimetil-N-{2-metil-4-[(2-fenilpirimidin-5-ilmetil)-amino]-fenil}-butiramida;

etil éster do ácido {4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-piridin-3-il-fenil}-carbâmico;

[2-metil-4-(4-trifluorometil-benzilamino)-fenil]-amida do

ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico;

etil éster do ácido {4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-piridin-4-il-fenil}-carbâmico;

N-[2-metil-4-(4-trifluorometil-benzilamino)-fenil]-2-piperidin-1-il-acetamida;

N-(4-{[5-(4-clorofenóxi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil]-amino}-2-metilfenil)-2,2-dimetilpropionamida;

2,2-dimetil-N-{2-metil-4-[(6-fenoxipiridin-3-ilmetil)-amino]-fenil}-propionamida;

N-[2-metil-4-(4-trifluorometil-benzilamino)-fenil]-2-pirrolidin-1-il-acetamida;

etil éster do ácido [4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-(6-metoxipiridin-3-il)-fenil]-carbâmico;

metil éster do ácido 4-[(3-metil-4-propoxycarbonilamino-fenilamino)-metil]-benzóico;

N-[2-metil-4-(4-trifluorometil-benzilamino)-fenil]-2-morfolin-4-il-acetamida;

2,2-dimetil-N-{2-metil-4-[(3-metil-5-fenilisoxazol-4-ilmetil)-amino]-fenil}-propionamida;

etil éster do ácido {4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-iodofenil}-carbâmico;

N-{4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-iodofenil}-2-(4-fluorofenil)-acetamida;

e etil éster do ácido {4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-quinolin-5-il-fenil}-carbâmico,

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

Em outra concretização, a invenção refere-se a um composto de acordo com fórmula 3, sendo que referido composto é selecionado do grupo de:

- etil éster do ácido {2-amino-4-[(4-t-butilfenilamino)-metil]-fenil}-carbâmico;
- etil éster do ácido (2-amino-4-fenilaminometil-fenil)-carbâmico;
- 5 etil éster do ácido [2-amino-4-(naftalen-2-ilaminometil)-fenil]-carbâmico;
- etil éster do ácido [2-amino-4-(p-tolilamino-metil)-fenil]-carbâmico;
- etil éster do ácido {2-amino-4-[(4-trifluorometilfenilamino)-metil]-fenil}-carbâmico;
- 10 etil éster do ácido {2-amino-4-[(4-clorofenilamino)-metil]-fenil}-carbâmico;
- etil éster do ácido {2-amino-4-[(3-fluorofenilamino)-metil]-fenil}-carbâmico;
- 15 etil éster do ácido {2-amino-4-[(4-fluorofenilamino)-metil]-fenil}-carbâmico;
- etil éster do ácido {2-amino-4-[(2-fluorofenilamino)-metil]-fenil}-carbâmico;
- etil éster do ácido [2-amino-4-(bifenil-4-ilaminometil)-fenil]-carbâmico;
- 20 etil éster do ácido {2-amino-4-[(2,4-difluorofenilamino)-metil]-fenil}-carbâmico;
- etil éster do ácido {2-amino-4-[(4-metoxifenilamino)-metil]-fenil}-carbâmico;
- 25 etil éster do ácido {2-amino-4-[(4-cicloexilfenilamino)-metil]-fenil}-carbâmico;
- etil éster do ácido [2-amino-4-(indan-5-ilaminometil)-fenil]-carbâmico;
- etil éster do ácido {2-amino-4-[(4-isopropilfenilamino)-metil]-

fenil}-carbâmico;

etil éster do ácido {2-amino-4-[(4-butilfenilamino)-metil]-
fenil}-carbâmico;

5 etil éster do ácido {2-amino-4-[(4-cloro-3-
fluorofenilainino)metil]fenil} carbâmico;

etil éster do ácido {2-amino-4-[(2,4-
diclorofenilamino)metil]fenil} carbâmico;

etil éster do ácido {2-amino-4-[(2,3-
diclorofenilamino)metil]fenil} carbâmico;

10 etil éster do ácido {2-amino-4-[(3,5-
diclorofenilamino)metil]fenil} carbâmico;

etil éster do ácido {2-amino-4-[(3,4-
diclorofenilamino)metil]fenil} carbâmico;

15 etil éster do ácido {2-amino-4-[(3-
trifluorometilfenilamino)metil]fenil} carbâmico;

etil éster do ácido {2-amino-4-[(3-fluoro-4-
trifluorometilfenilamino)metil]fenil} carbâmico;

etil éster do ácido {2-amino-4-[(3,4-
difluorofenilamino)metil]fenil} carbâmico;

20 etil éster do ácido {2-amino-4-[(4-
cianofenilamino)metil]fenil} carbâmico;

etil éster do ácido {2-amino-4-[(4-fluoro-3-
trifluorometilfenilamino)metil]fenil} carbâmico;

25 etil éster do ácido {2-amino-4-[(3-cloro-4-
metilfenilamino)metil]fenil} carbâmico;

etil éster do ácido {2-amino-4-[(3-
clorofenilamino)metil]fenil} carbâmico;

etil éster do ácido [2-amino-4-(m-
tolilaminometil)fenil]carbâmico;

etil éster do ácido {2-amino-4-[1-(4-clorofenilamino)etil]fenil}carbâmico;

etil éster do ácido {2-amino-4-[1-(4-trifluorometilfenilamino)etil]fenil}carbâmico;

5 N-{2-amino-4-[(3-fluorofenilamino)metil]fenil}-2,2-dimetilpropionamida;

etil éster do ácido {4-[(4-clorofenilamino)metil]fenil}carbâmico;

10 etil éster do ácido {4-[(4-trifluorometilfenilamino)metil]fenil}carbâmico;

etil éster do ácido {4-[1-(4-clorofenilamino)etil]fenil}carbâmico;

etil éster do ácido {4-[(4-fluorofenilamino)metil]-2-metilfenil}carbâmico;

15 etil éster do ácido {4-[(4-clorofenilamino)metil]-2-metilfenil}carbâmico;

etil éster do ácido {2-metil-4-[(4-trifluorometilfenilamino)metil]fenil}carbâmico;

20 etil éster do ácido {4-[(3,4-difluorofenilamino)metil]-2-metilfenil}carbâmico;

etil éster do ácido {4-[(3-fluorofenilamino)metil]-2-metilfenil}carbâmico;

etil éster do ácido {2-cloro-4-[(4-clorofenilamino)metil]fenil}carbâmico;

25 etil éster do ácido {2-cloro-4-[(4-trifluorometil-fenilamino)-metil]-fenil}-carbâmico;

etil éster do ácido {2-cloro-4-[(4-fluorofenilamino)metil]fenil}carbâmico;

etil éster do ácido {2-cloro-4-[(3-

fluorofenilamino)metil]fenil}carbâmico;

etil éster do ácido {2-cloro-4-[(3,4-diclorofenilamino)metil]fenil}carbâmico;

etil éster do ácido {2-cloro-4-[(4-Cloro-3-fluorofenilamino)metil]fenil}carbâmico;

5 etil éster do ácido {4-[(4-clorofenilamino)metil]-2-fluorofenil}carbâmico;

etil éster do ácido {4-[(4-cloro-3-fluorofenilamino)metil]-2-fluorofenil}carbâmico;

10 etil éster do ácido {2-fluoro-4-[(4-trifluorometilfenilamino)metil]fenil}carbâmico;

etil éster do ácido {4'-dimetilamino-5-[(3-fluorofenilamino)metil]bifenil-2-il}carbâmico;

15 etil éster do ácido {4'-dimetilamino-5-[(4-trifluorometilfenilamino)metil]bifenil-2-il}carbâmico;

etil éster do ácido {4'-cloro-5-[(3-fluorofenilamino)metil]bifenil-2-il}carbâmico;

etil éster do ácido {4'-cloro-5-[(4-trifluorometilfenilamino)metil]bifenil-2-il}carbâmico;

20 N-{4-[(4-clorofenilamino)metil]fenil}butiramida;

N-{4-[(3,4-diclorofenilamino)metil]fenil}butiramida;

N-{4-[(4-cloro-3-fluorofenilamino)metil]fenil}butiramida;

N-{4[(4-fluoro-fenilamino)metil]-2-metilfenil}butiramida;

N-{4[(3-fluorofenilamino)metil]-2-metilfenil}butiramida;

25 N-{4-[(4-clorofenilamino)metil]-2-metilfenil} butiramida;

N-{4-[(3,4-diclorofenilamino)metil]-2-metilfenil}butiramida;

N-{4-[(4-cloro-3-fluorofenilamino)metil]-2-

metilfenil}butiramida;

N-{2-cloro-4-[(4-trifluorometilfenilamino)metil]fenil}

butiramida;

N-{2-cloro-4-[(4-fluorofenilamino)metil]fenil}butiramida;

N-{2-cloro-4-[(3-fluorofenilamino)metil]fenil}butiramida;

N-{2-cloro-4-[(4-clorofenilamino)metil]fenil}butiramida;

5 N-{2-cloro-4-[(3,4-diclorofenilamino)metil]fenil}butiramida;

N-{2-cloro-4-[(4-cloro-3-fluorofenilamino)metil]fenil}

butiramida;

N-{2-fluoro-4-[(3-fluorofenilamino)metil]fenil} butiramida;

N-{4-[(4-clorofenilamino)metil]-2-fluorofenil}butiramida;

10 N-{2-fluoro-4-[(4-

trifluorometilfenilamino)metil]fenil}butiramida;

N-{4-[(3,4-diclorofenilamino)metil]-2-fluorofenil} butiramida;

e N-{4-[(4-cloro-3-fluorofenilamino)metil]-2-fluorofenil}

butiramida ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

15 Em outra concretização, a invenção refere-se a um composto de acordo com fórmula 4, sendo que referido composto é seleccionado do grupo de:

N-[4-cloro-1-(4-trifluorometilbenzil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-3,3-dimetilbutiramida;

20 N-[4-cloro-1-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-3,3-dimetilbutiramida;

propil éster do ácido [1-(4-fluorobenzil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-carbâmico;

N-[1-(4-fluorobenzil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-C-fenil-

25 methanesulfonamida;

4-fluoro-N-[1-(4-fluorobenzil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-

benzamida;

N-[1-(4-fluorobenzil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-3,3-

dimetilbutiramida;

N-[1-(4-fluorobenzil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-2-tiofen-2-ilacetamida;

N-[1-(4-fluorobenzil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-2-(4-fluorofenil)-acetamida;

5 3-[1-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-1,1-diisopropiluréia;

[1-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-amida do ácido morfolino-4-carboxílico;

10 [1-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-amida do ácido pirrolidino-1-carboxílico;

2-benziloxietil éster do ácido [1-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-carbâmico;

3-[1-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-1-metil-1-propiluréia;

15 t-butil éster do ácido [1-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-carbâmico;

N-[1-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-C-fenil-metanossulfonamida;

20 [1-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-amida do ácido butano-1-sulfônico;

N-[1-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-4-fluorobenzamida;

N-[1-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-2,2-dimetilpropionamida;

25 N-[1-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-2-fenoxiacetamida;

N-[1-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-3,3-dimetilbutiramida;

N-[1-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-

butiramida;

[1-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-amida do ácido ciclopentanocarboxílico;

N-[1-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-2-

5 tiofen-2-ilacetamida;

N-[1-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-

isonicotinamida;

N-[1-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-4-

dimetilaminobenzamida;

10 N-[1-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-2-(4-fluorofenil)-acetamida;

N-[1-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-6-

trifluorometilnicotinamida;

1-t-butil-3-[1-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-diidro-1H-indol-5-

15 il]-uréia;

1-[1-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-3-

etiluréia;

1-benzil-3-[1-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-diidro-1H-indol-5-

il]-uréia;

20 1-[1-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-3-fenetiluréia;

1-[1-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-3-

tiofen-2-iluréia;

1-[1-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-3-

25 tiofen-3-iluréia;

propil éster do ácido [1-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-carbâmico;

2,2-dimetil-N-[6-nitro-1-(4-trifluorometilbenzil)-2,3-diidro-

1H-indol-5-il]-propionamida;

N-[1-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-6-nitro-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-2,2-dimetilpropionamida;

2-(4-fluorofenil)-N-[6-nitro-1-(4-trifluorometilbenzil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-acetamida;

5 N-[1-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-6-nitro-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-2-(4-fluorofenil)-acetamida;

N-[1-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-6-nitro-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-3,3-dimetilbutiramida;

10 N-[6-amino-1-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-3,3-dimetilbutiramida;

N-[6-amino-1-(4-trifluorometilbenzil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-2,2-dimetilpropionamida;

N-[6-amino-1-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-2,2-dimetilpropionamida;

15 N-[6-amino-1-(4-trifluorometilbenzil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-2-(4-fluorofenil)-acetamida;

N-[6-amino-1-(4-trifluorometilbenzil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-3,3-dimetilbutiramida;

20 N-[6-amino-1-(4-fluorobenzil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-3,3-dimetilbutiramida;

N-[6-amino-1-(3-fluoro-4-trifluorometilberizil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-3,3-dimetilbutiramida;

N-[1-(5-clorotiofen-2-ilmetil-1H-indol-5-il)-3,3-dimetilbutiramida;

25 N-[6-bromo-1-(4-trifluorometilbenzil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-3,3-dimetilbutiramida;

N-[6-bromo-1-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-3,3-dimetilbutiramida;

N-[1-(4-clorobenzil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-3,3-

dimetilbutiramida;

3,3-dimetil-N-[1-(4-trifluorometilbenzil)-2,3 -diidro-1H-indol-5-il]-butiramida;

N-[1-(4-isopropilbenzil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-3,3-

5 dimetilbutiramida;

N-[1-(3-fluoro-4-trifluorometilbenzil)-2,3-diidro-1H-indol-5-

il]-3,3-dimetilbutiramida;

N-[1-(6-clorobenzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-2,3-diidro-1H-indol-

5-il]-3,3-dimetilbutiramida;

10 N-[1-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-3,3-dimetilbutiramida;

N-[1-(2-cloro-5-trifluorometilbenzil)-2,3-diidro-1H-indol-5-

il]-3,3-dimetilbutiramida;

N-{1-[5-(4-clorofenóxi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil]-2,3-

15 diidro-1H-indol-5-il}-3,3-dimetilbutiramida;

3,3-dimetil-N-[1-(6-p-tolilóxi-piridin-3-ilmetil)-2,3-diidro-1H-

indol-5-il]-butiramida;

N-{1-[6-(4-clorofenilsulfanil)-piridin-3-ilmetil]-2,3-diidro-1H-

indol-5-il}-3,3-dimetilbutiramida;

20 N-{1-[6-(4-cianofenóxi)--piridin-3-ilmetil]-2,3-diidro-1H-indol-5-il}-3,3-dimetilbutiramida;

3,3-dimetil-N-[1-(6-trifluorometilpiridin-3-ilmetil)-2,3-diidro-

1H-indol-5-il]-butiramida;

3,3-dimetil-N-[1-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-2,3-diidro-

25 1H-indol-5-il]-butiramida;

N-[1-(6-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-ilmetil)-2,3-diidro-1H-

indol-5-il]-3,3-dimetilbutiramida;

3,3-dimetil-N-[1-(6-fenoxipiridin-3-ilmetil)-2,3-diidro-1H-

indol-5-il]-butiramida;

3,3-dimetil-N-[1-(3-metil-5-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-butiramida;

N-(1-benzo[b]tiofen-2-ilmetil-2,3 -diidro-1H-indol-5-il)-3,3-dimetilbutiramida;

5 N-{1-[1-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-2,3-diidro-1H-indol-5-il}-3,3-dimetilbuliramida;

3,3-dimetil-N-[1-(5-metiltioplien-2-ilmetil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-butiramida;

10 3,3-dimetil-N-[1-(4-pirrol-1-il-benzil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-butiramida;

N-[1-(4-clorobenzil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-2-(4-fluorofenil)-acetamida;

2-(4-fluorofenil)-N-[1-(4-trifluorometilbenzil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-acetamida;

15 2-(4-fluorofenil)-N-[1-(4-isopropilbenzil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-acetamida;

2-(4-fluorofenil)-N-[1-(3-fluoro-4-trifluorometilbenzil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-acetamida;

20 N-[1-(6-clorobenzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-2-(4-fluorofenil)-acetamida;

N-[1-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-2-(4-fluorofenil)-acetamida;

N-[1-(2-cloro-5-trifluorometilbenzil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-2-(4-fluorofenil)-acetamida;

25 N-{1-[5-(4-clorofenóxi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil]-2,3-diidro-1H-indol-5-il}-2-(4-fluorofenil)-acetamida;

N-{1-[6-(4-cianofenóxi)-piridin-3-ilmetil]-2,3-diidro-1H-indol-5-il}-2-(4-fluorofenil)-acetamida;

2-(4-fluorofenil)-N-[1-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-2,3-

diidro-1H-indol-5-il]-acetamida;

N-[1-(6-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-ilmetil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-2-(4-fluorofenil)-acetamida;

2-(4-fluorofenil)-N-[1-(6-fenoxipiridin-3-ilmetil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-acetamida;

N-(1-Benzo[b]tiofen-2-ilmetil-2,3-diidro-1H-indol-5-il)-2-(4-fluorofenil)-acetamida;

2-(4-fluorofenil)-N-{1-[1-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-2,3-diidro-1H-indol-5-il}-acetamida;

2-(4-fluorofenil)-N-[1-(5-metiltiofen-2-ilmetil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-acetamida;

e 2-(4-fluorofenil)-N-[1-(4-pirrol-1-il-benzil)-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-acetamida,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em outra concretização, a invenção referem-se a um composto de acordo com fórmula 5, sendo que referido composto é selecionado do grupo de:

N-(2-bromo-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida;

2-ciclopentil-N-(2-bromo-6-trifluorometil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida;

N-(2-bromo-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida;

N-(2-cloro-6-ciano-4-morfolin-4-il-fenil)-3-cicloexil-propionamida;

2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-tiomorfolin-4-il-fenil)-acetamida;

2-ciclopentil-N-[2,6-dimetil-4-(2-fenil-morfolin-4-il)-fenil]-acetamida;

- 2-ciclopentil-N-[2,6-dimetil-4-(2-fenil-tiomorfolin-4-il)-fenil]-acetamida;
- 2-ciclopentil-N-[2,6-dimetil-4-(3-piridin-3-il-tiomorfolin-4-il)-fenil]-acetamida;
- 5 2-ciclopentil-N-{2,6-dimetil-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-tiomorfolin-4-il]-fenil}-acetamida;
- N-{4-[2-(2-cloro-fenil)-tiomorfolin-4-il]-2,6-dimetil-fenil}-2-ciclopentil-acetamida;
- 2-biciclo[2.2.1]hept-2-il-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida;
- 10 2-cicloexil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida;
- 3-(3,4-difluoro-fenil)-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-propionamida;
- 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida;
- 15 benzil éster do ácido (2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-carbâmico;
- 2-(4-cloro-fenil)-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida;
- (2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida do ácido 2,3-diidro-
- 20 benzofuran-2-carboxílico;
- 3-cicloexil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-propionamida;
- 3-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-propionamida;
- 25 N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida;
- N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-tiofen-2-il-acetamida;
- N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida;
- (2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida do ácido hexanóico;

- 2-cicloetil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida;
benzil éster do ácido (2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-
carbâmico;
- 2-cloro-benzil éster do ácido (2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-
5 fenil)-carbâmico;
(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida do ácido 3,5,5-
trimetil-hexanóico;
(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida do ácido octanóico;
(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida do ácido heptanóico;
- 10 N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-fenil-acetamida;
2-(3,4-dicloro-fenil)-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-
acetamida;
2-(4-alilóxi-3-cloro-fenil)-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-
fenil)-acetamida;
- 15 N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-
acetamida;
N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-naftalen-2-il-
acetamida;
3-(3-cloro-fenil)-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-
- 20 propionamida;
N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-(3,4-dimetil-fenil)-
acetamida;
2-(3-bromo-fenil)-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-
acetamida;
- 25 2-(3-cloro-fenil)-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-
acetamida;
N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-p-tolil-acetamida;
N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-m-tolil-acetamida;
2-(3,4-difluoro-fenil)-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-

acetamida;

N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-(3-fluoro-fenil)-

acetamida;

N-(2-bromo-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-3-cicloexil-

5 propionamida;

N-(2-bromo-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-2-(3-

fluoro-fenil)-acetamida;

N-(2-bromo-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-

propionamida;

10

N-(2-bromo-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-butiramida;

N-(2-cloro-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-2-(3-fluoro-

fenil)-acetamida;

N-(2-cloro-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-2-

ciclopentil-acetamida;

15

2-ciclopentil-N-{2,6-dimetil-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-

morfolin-4-il]-fenil}-acetamida;

N-{4-[2-(2-cloro-fenil)-morfolin-4-il]-2,6-dimetil-fenil}-2-

ciclopentil-acetamida;

2-ciclopentil-N-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-morfolin-4-il]-2,6-

20

dimetil-fenil}-acetamida;

2-(2-cloro-fenil)-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-

acetamida;

(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida do ácido pentanóico;

(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida do ácido 4-metil-

25

pentanóico;

2-ciclopent-2-enil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-

acetamida;

(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida do ácido 5-metil-

hexanóico;

- (2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida do ácido 3-metil-pentanóico;
- (2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida do ácido hex-5-enóico;
- 5 (2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida do ácido 3-etil-pentanóico;
- 2-ciclopentil-N-(4-morfolin-4-il-2-piridin-3-il-6-trifluorometil-fenil)-acetamida;
- 2-ciclopentil-N-(5-morfolin-4-il-3-trifluorometil-bifenil-2-il)-
- 10 acetamida;
- 2-ciclopentil-N-(4'-fluoro-5-morfolin-4-il-3-trifluorometil-bifenil-2-il)-acetamida;
- 2-ciclopentil-N-(4'-metil-5-morfolin-4-il-3-trifluorometil-bifenil-2-il)-acetamida;
- 15 2-ciclopentil-N-(3'-metil-5-morfolin-4-il-3-trifluorometil-bifenil-2-il)-acetamida;
- 2-ciclopentil-N-(3',4'-difluoro-5-morfolin-4-il-3-trifluorometil-bifenil-2-il)-acetamida;
- 2-(4-fluoro-fenil)-N-(4-morfolin-4-il-2-piridin-3-il-6-
- 20 trifluorometil-fenil)-acetamida;
- 2-ciclopentil-N-(2,6-dietil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida;
- 2-ciclopentil-N-(2,6-diisopropil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida;
- 2-ciclopentil-N-(2,6-difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida;
- 25 (2,6-difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida do ácido hexanóico;
- N-(2,6-Difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida;
- N-(2,6-difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-2-(3-fluoro-fenil)-acetamida;
- 2-ciclopent-2-enil-N-(2,6-difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-

acetamida;

2-biciclo[2.2.1]hept-2-il-N-(2,6-difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida;

5 2-biciclo[2.2.1]hept-2-il-N-(2-metil-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-acetamida;

(2-metil-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-amida do 5-metil-pentanóico;

(2-metil-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-amida do ácido 5-metil-hexanóico;

10 2-ciclopent-2-enil-N-(2-metil-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-acetamida;

2-ciclopentil-N-(2-metil-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-acetamida;

15 (2-metil-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-amida do ácido hexanóico;

3,3-dimetil-N-(2-metil-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-butiramida;

2-(3,4-difluoro-fenil)-N-(2-metil-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-acetamida;

20 (2-metóxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida do ácido hexanóico;

2-ciclopentil-N-(2-metóxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida;

25 N-(2-metóxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida;

2-(3,4-difluoro-fenil)-N-(2-metóxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida;

2-ciclopent-2-enil-N-(2-metóxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida;

2-(3-fluoro-fenil)-N-(2-metóxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-
acetamida;

2-biciclo[2.2.1]hept-2-il-N-(2-metóxi-6-metil-4-morfolin-4-il-
fenil)-acetamida;

5 (2-metóxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida do ácido 4-
metil-pentanóico;

(2-metóxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida do ácido 5-
metil-hexanóico;

10 N-(2-cloro-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-(3-fluoro-fenil)-
acetamida;

e N-(2-cloro-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-ciclopentil-
acetamida,

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

15 Em outra concretização, a invenção refere-se a um composto
de acordo com fórmula 6, sendo que referido composto é selecionado do
grupo de:

(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-amida do ácido hexanóico,
N-(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida,
N-(2-bromo-4,6-dimetil-fenil)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida,

20 N-(2-bromo-4,6-dimetil-fenil)-3,3-dimetil-butiramida,
N-(2-bromo-4,6-dimetil-fenil)-2-ciclopentil-acetamida,
N-(2-bromo-4,6-dicloro-fenil)-3,3-dimetil-butiramida,
N-(2-bromo-4,6-dicloro-fenil)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida,
N-(2-bromo-4,6-dicloro-fenil)-2-ciclopentil-acetamida,

25 (4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-amida do ácido heptanóico,
(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-amida do ácido
cicloexanocarboxílico,

N-(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-2-tiofen-2-il-acetamida,

(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-amida do ácido 2-fenil-

ciclopropanocarboxílico,

- 5 N-(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-acetamida,
 (4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-amida do ácido pentanóico,
 (4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-amida do ácido octanóico,
 N-(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-2-ciclopentil-acetamida,
 2-biciclo[2.2.1]hept-2-il-N-(2,4-difluoro-6-morfolin-4-il-
 fenil)-acetamida,
 (S)-2-amino-N-{2,6-dimetil-4-[metil-(4-trifluorometil-benzil)-
 amino]-fenil}-3-metil-butiramida,
 10 {2,6-dimetil-4-[metil-(4-trifluorometil-benzil)-amino]-fenil}-
 amida do ácido (S)-2-amino-4-metil-pentanóico,
 etil éster do ácido (4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-carbâmico,
 propil éster do ácido (4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-carbâmico,
 N-(2-amino-4-bromo-6-metil-fenil)-3,3-dimetil-butiramida,
 15 2-ciclopentil-N-{2,6-dimetil-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-
 pirrolidin-1-il]-fenil}-acetamida,
 N-(4-azepan-1-il-2,6-dimetil-fenil)-2-ciclopentil-acetamida,
 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-pirrol-1-il-fenil)-acetamida,
 N-(3'-amino-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-2-(4-fluoro-fenil)-
 20 acetamida,
 N-(4'-dimetilamino-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-2-(4-fluoro-fenil)-
 acetamida,
 N-(2,4-dimetil-6-quinolin-3-il-fenil)-2-(4-fluoro-fenil)-
 acetamida,
 25 2-(4-fluoro-fenil)-N-(4'-hidróxi-3'-metóxi-3,5-dimetil-bifenil-
 2-il)-acetamida,
 2-(4-fluoro-fenil)-N-(3'-hidróxi-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-
 acetamida,
 2-(4-fluoro-fenil)-N-(2'-metanossulfonilamino-3,5-dimetil-

bifenil-2-il)-acetamida,

N-(4'-isopropil-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-3,3-dimetil-

butiramida,

2-ciclopentil-N-(3,5-dimetil-bifenil-2-il)-acetamida,

5 N-(4'-fluoro-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-2-(4-fluoro-fenil)-

acetamida,

N-(3,5-dimetil-3',5'-bis-trifluorometil-bifenil-2-il)-2-(4-fluoro-

fenil)-acetamida,

N-(3'-acetilamino-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-2-(4-fluoro-fenil)-

10 acetamida,

2-(4-fluoro-fenil)-N-(2'-metóxi-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-

acetamida,

N-(3,5-dimetil-4'-vinil-bifenil-2-il)-2-(4-fluoro-fenil)-

acetamida,

15 N-(3'-ciano-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-2-(4-fluoro-fenil)-

acetamida,

N-(3,5-dimetil-3'-trifluorometóxi-bifenil-2-il)-2-(4-fluoro-

fenil)-acetamida,

N-[2-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-4,6-dimetil-fenil]-2-

20 (4-fluoro-fenil)-acetamida,

N-[2,4-dimetil-6-(2,2,5-trimetil-2,3-diidro-benzofuran-7-il)-

fenil]-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida,

N-[2,6-dimetil-4-(4-trifluorometil-benzilamino)-fenil]-

acetamida,

25 N-{2,6-dimetil-4-[metil-(4-trifluorometil-benzil)-amino]-

fenil}-acetamida,

propil éster do ácido 4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2,6-

dimetil-fenil}-carbâmico,

propil éster do ácido [4-(4-fluoro-benzilamino)-2,6-dimetil-

fenil]-carbâmico,

propil éster do ácido [2,6-dimetil-4-(4-trifluorometil-benzilamino)-fenil]-carbâmico,

propil éster do ácido [4-(3-fluoro-4-trifluorometil-benzilamino)-2,6-dimetil-fenil]-carbâmico,

{2,6-dimetil-4-[(4-metil-2-fenil-pirimidin-5-ilmetil)-amino]-fenil}-carbâmico ACID propil éster,

propil éster do ácido {2,6-dimetil-4-[(6-p-tolilóxi-piridin-3-ilmetil)-amino]-fenil}-carbâmico,

propil éster do ácido {4-[(6-metóxi-piridin-3-ilmetil)-amino]-2,6-dimetil-fenil}-carbâmico,

propil éster do ácido {4-[(3-fluoro-4-trifluorometil-benzil)-metil-amino]-2,6-dimetil-fenil}-carbâmico,

2-ciclopentil-N-[2,6-dimetil-4-(4-trifluorometil-benzilamino)-fenil]-acetamida,

2-ciclopentil-N-{2,6-dimetil-4-[metil-(4-trifluorometil-benzil)-amino]-fenil}-acetamida,

2-ciclopentil-N-{2,6-dimetil-4-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-fenil}-acetamida,

N-{2,6-dimetil-4-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-fenil}-3,3-dimetil-butiramida,

N-{2-bromo-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-6-trifluorometil-fenil}-3-cicloexil-propionamida,

etil éster do ácido {4-[(3-fluoro-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-carbâmico,

etil éster do ácido {2,6-dimetil-4-[(4-trifluorometil-fenilamino)-metil]-fenil}-carbâmico,

2-ciclopentil-N-{4-[(3-fluoro-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-acetamida,

N-{4-[(3-cloro-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-2-ciclopentil-acetamida,

2-ciclopentil-N-(4-[(3-metóxi-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil)-acetamida,

5 N-{4-[(4-cloro-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-2-ciclopentil-acetamida,

2-ciclopentil-N-{4-[(3,4-difluoro-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-acetamida,

10 2-ciclopentil-N-{2,6-dimetil-4-[(4-trifluorometil-fenilamino)-metil]-fenil}-acetamida,

2-ciclopentil-N-[2,6-dimetil-4-(p-tolilamino-metil)-fenil]-acetamida,

2-ciclopentil-N-{2,6-dimetil-4-[(3-trifluorometil-fenilamino)-metil]-fenil}-acetamida,

15 2-ciclopentil-N-{4-[(3,5-difluoro-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-acetamida,

propil éster do ácido {4-[(4-fluoro-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-carbâmico,

20 propil éster do ácido {4-[(4-cloro-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-carbâmico,

propil éster do ácido {2,6-dimetil-4-[(4-trifluorometil-fenilamino)-metil]-fenil}-carbâmico,

propil éster do ácido {4-[(3,5-difluoro-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-carbâmico,

25 propil éster do ácido {4-[(3-fluoro-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-carbâmico,

N-(4-bromo-2-metil-6-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida,

propil éster do ácido {4-[(4-metoxifenilamino)-metil]-2,6-

dimetilfenil}-carbâmico,

[2,6-dimetil-4-(4-trifluorometilbenzilamino)-fenil]-amida do
ácido (R)-2-amino-4-metilpentanóico,

{4-[(4-clorofenilamino)-metil]-2,6-dimetilfenil}-amida do
5 ácido pentanóico,

2-(4-clorofenil)-N-{4-[(4-clorofenilamino)-metil]-2,6-
dimetilfenil}-acetamida,

2-metoxietil éster do ácido {2,6-dimetil-4-[(4-
trifluorometilfenilamino)-metil]-fenil}-carbâmico,

10 N-{4-[(5-cloro-piridin-2-ilamino)-metil]-2,6-dimetilfenil}-2-
ciclopentilacetamida,

2-ciclopentil-N-{4-[(2,6-diCloro-piridin-4-ilamino)-metil]-2,6-
dimetilfenil}-acetamida,

N-{2-cloro-6-metil-4-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-
15 amino]-fenil}-2-(3-fluoro-fenil)-acetamida,

N-[2-cloro-6-trifluorometil-4-(4-trifluorometilbenzilamino)-
fenil]-2-ciclopentilacetamida,

etil éster do ácido [2-amino-6-metil-4-(4-
trifluorometilbenzilamino)-fenil]-carbâmico,

20 3,3-dimetil-N-[2-metil-6-morfolin-4-il-4-(4-
trifluorometilbenzilamino)-fenil]-butiramida,

2-ciclopentil-N-{2,6-dicloro-4-[(4-fluoro-fenilamino)-metil]-
fenil}-acetamida,

25 2-ciclopentil-N-{2,6-dicloro-4-[(5-trifluorometilpiridin-2-
ilamino)-metil]-fenil}-acetamida,

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

Em outra concretização, a invenção refere-se a um composto
de acordo com fórmula 7, sendo que referido composto é selecionado do
grupo de:

benzil éster do ácido (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-carbâmico;

2-cloro-benzil éster do ácido (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-carbâmico;

5 2-(4-cloro-fenil)-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida;

(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida do ácido 2-fenil-ciclopropanocarboxílico;

10 N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-tiofen-2-il-acetamida;

3-cicloexil-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionamida;

isobutil éster do ácido (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-carbâmico;

15 3-(3-cloro-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionamida;

N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(3,5-dimetil-plienil)-acetamida;

20 N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3-p-tolil-propionamida;

2-(3-cloro-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida;

2-(3,4-diclorofenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida;

25 N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-tiofen-3-il-acetamida;

N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-p-tolil-acetamida;

2-(3-bromo-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-

acetamida;

N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida;

N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-fenil-acetamida;

5 (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida do ácido 3,5,5-trimetil-hexanóico;

(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida do ácido octanóico;

N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-naftalen-2-il-

10 acetamida;

(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida do ácido heptanóico;

N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(3,4-dimetil-fenil)-acetamida;

15 2-cicloex-1-enil-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida;

N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(4-metóxi-3-metil-fenil)-acetamida;

N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(4-metóxi-fenil)-

20 acetamida;

N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3-(4-metóxi-fenil)-propionamida;

N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-m-tolil-

acetamida;

25 N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida;

N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,3-dimetil-

butiramida;

N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(3-fluoro-fenil)-

acetamida;

2-biciclo[2.2.1]hept-2-il-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida;

2-(3,4-difluoro-fenil)-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida;

(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida do ácido 4-metil-pentanóico;

2-ciclopent-2-enil-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida;

2-cicloexil-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida;

(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida do ácido 5-metil-hexanóico;

2-ciclopentil-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida;

3-ciclopentil-N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionamida;

e (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida do ácido hexanóico;

N-(4-cloro-2-metóxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-ciclopentilacetamida;

N-(2-cloro-4-metóxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-ciclopentilacetamida;

N-(2-cloro-4-metóxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,3-dimetilbutiramida;

N-(4-cloro-2-metóxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,3-dimetilbutiramida;

N-(4-cloro-2-metóxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionamida ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

Em outra concretização, a invenção refere-se a um composto de acordo com fórmula 8, sendo que referido composto é selecionado do grupo de:

- 5 N-[4-amino-6-metil-2-(4-trifluorometilbenzilamino)-
pirimidin-5-il]-2-ciclopentilacetamida,
N-[4-amino-6-metil-2-(4-trifluorometilbenzilamino)-
pirimidin-5-il]-3,3-dimetilbutiramida,
N-[4-amino-6-metil-2-(4-trifluorometilbenzilainino)-
pirimidin-5-il]-2-(4-fluorofenil)-acetamida,
10 [4-amino-6-metil-2-(4-trifluorometilberizilamino)-pirimidin-5-
il]-amida do ácido hexanóico,
N-[4-amino-6-metil-2-(4-trifluorometilbenzilamino)-
pirimidin-5-il]-2-(3-clorofenil)-acetamida,
2-ciclopentil-N-(4,6-dimetil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-
15 acetamida,
N-(4,6-dimetil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-3,3-
dimetilbutiramida,
N-(4,6-dimetil-2-morfolin-4-ilpirimidin-5-il)-2-(4-fluorofenil)-
acetamida,
20 2-(3,4-difluorofenil)-N-(4,6-dimetil-2-morfolin-4-ilpirimidin-
5-il)-acetamida,
N-(4,6-dimetil-2-morfolin-4-ilpirimidin-5-il)-2-(3-fluorofenil)-
acetamida e
(4,6-dimetil-2-morfolin-4-ilpirimidin-5-il)-amida do ácido
25 hexanóico, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

Em outra concretização, a presente invenção refere-se a compostos inéditos, que são abridores dos canais de potássio KCNQ.

Em outra concretização da presente invenção, as definições a seguir são aplicadas para fórmula 1:

O termo heteroátomo refere-se a um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

Halogênio significa flúor, cloro, bromo ou iodo.

A expressão C_{1-6} -alq(en/in)ila significa um grupo C_{1-6} -alquila, C_{2-6} -alquenila ou um C_{2-6} -alquinila.

O termo C_{1-6} -alquila refere-se a um grupo alquila ramificado ou não-ramificado apresentando de um a seis átomos de carbono inclusive, incluindo, embora sem limitação, etila, 1-propila, 2-propila, 1-butila, 2-butila, 2-metil-2-propila, 2-2-dimetil-1-propila e 2-metil-1-propila.

De forma similar, C_{2-6} -alquenila e C_{2-6} -alquinila, respectivamente, designam referidos grupos apresentando de dois a seis átomos de carbono, incluindo uma dupla ligação e uma tripla ligação respectivamente, incluindo, embora sem limitação, etenila, propenila, butenila, etinila, propinila e butinila.

A expressão C_{3-8} -cicloalq(en)ila significa um grupo C_{3-8} -cicloalquila ou C_{3-8} -cicloalquenila.

O termo C_{3-8} -cicloalquila designa um carbociclo monocíclico ou bicíclico apresentando de três a oito átomos de C, incluindo, embora sem limitação, ciclopropila, ciclopentila, cicloexila, etc.

O termo C_{3-8} -cicloalquenila designa um carbociclo monocíclico ou bicíclico apresentando de três a oito átomos de C e incluindo uma dupla ligação.

Quando dois substituintes em conjunto com o átomo de nitrogênio a que estão ligados formam um anel saturado ou insaturado com de 4 a 8 membros que contém opcionalmente 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais, então um sistema de anel monocíclico é formado por de 4 a 8 átomos selecionados do átomo de nitrogênio, de 1 a 7 carbonátomos e de 0 a 3 heteroátomos selecionado dentre N, S ou O. Exemplos de referidos sistemas de anel são azetidina, beta-lactama, pirrolidina, piperidina, piperazina,

morfolina, pirrol, oxazolidina, tiazolidina, imidazolidina, tetrazol e pirazol.

O termo arila refere-se a sistemas aromáticos, como piridina, tiazol, oxazol, fenila, naftila, tiofeno e furano, que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes que são, independentemente,
 5 hidróxi, halogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alcóxi, C₃₋₈-alcóxi, acila, nitro ou ciano, -CO-NH-C₁₋₆-alq(en/in)ila, -CO-N(C₁₋₆-alq(en/in)ila)₂, -NH-C₁₋₆-alq(en/in)ila, -N(C₁₋₆-alq(en/in)ila)₂, -S-C₁₋₆-alq(en/in)ila, -SO₂-C₁₋₆-alq(en/in)ila, -SO₂O-C₁₋₆-alq(en/in)ila, -NH₂, -SO₂N(C₁₋₆-alq(en/in)ila)₂ ou -
 10 SO₂NH-C₁₋₆-alq(en/in)ila; ou

dois substituintes adjacentes podem formar, em conjunto com o grupo aromático a que estão ligados, um anel de 4 a 8 membros, que contém opcionalmente um ou dois heteroátomos.

Quando dois substituintes adjacentes formam, em conjunto
 15 com o grupo aromático a que estão ligados, um anel de 4 a 8 membros, que contém opcionalmente um ou dois heteroátomos, então forma-se um sistema de anel com de 4 a 8 átomos selecionados de 3 a 8 átomos de carbono e de 0 a 2 heteroátomos selecionado dentre N, S, ou O. Referidos dois substituintes adjacentes podem formar, juntos:

20 $-(CH_2)_n''-CH_2-$, $-CH=CH-(CH_2)_m''$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_p''$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-(CH_2)_n''-O-$, $-O-(CH_2)_m''-O-$, $-CH_2-O-(CH_2)_p''-O-$, $-CH_2-O-CH_2-O-CH_2-$, $-(CH_2)_n''$, S-, $-S-(CH_2)_m''-S-$, $-CH_2-S-(CH_2)_p''-S-$, $-CH_2-S-CH_2-S-CH_2-$, $-(CH_2)_n''-NH-$, $-NH-(CH_2)_m''-NH-$, $-CH_2-NH-(CH_2)_p''-NH-$, $-CH=CH-NH-$, $-O-(CH_2)_m''-NH-$, $-CH_2-O-(CH_2)_p''-NH-$ ou $-O-(CH_2)_p''-NH-CH_2-$, $-S-(CH_2)_m''-NH-$, $-N=CH-NH-$, $-N=CH-O-$ ou $-N=CH-S-$, sendo que m''
 25 é 1, 2 ou 3, n'' é 2, 3 ou 4 e p'' é 1 ou 2.

Como usado aqui, o termo acila refere-se a formila, C₁₋₆-alq(en/in)ilcarbonila, C₃₋₈-cicloalq(en)ilcarbonila, arilcarbonila, aril-C₁₋₆-alq(en/in)ilcarbonila ou um grupo C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)il-

carbonila, sendo que C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila e arila são como definido acima.

O termo halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila designa C₁₋₆-alq(en/in)ila que é substituído por um ou mais átomos de halogênio, incluindo, embora sem
5 limitação, trifluormetila. De forma similar, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila designa C₃₋₈-cicloalq(en)ila que é substituído por um ou mais átomos de halogênio e halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, designa C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila que é substituído por um ou mais átomos de halogênio.

No termo C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-
10 cicloalq(en)ila e C₁₋₆-alq(en/in)ila são como definido acima.

Adicionalmente, termos como hidróxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, aril-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi, C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi, C₁₋₆-alq(en/in)ilcarbonila,

C₃₋₈-cicloalq(en)ilcarbonila, arilcarbonila, aril-C₁₋₆-
15 alq(en/in)ilcarbonila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilcarbonila, aril-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, ciano-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, NR¹⁰R^{10'}-C₁₋₆-alq(en/in)ila e NR¹⁰R^{10'}-C₃₋₈-cicloalq(en)ila etc. designam grupos em que o
20 C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila e arila são como definido acima.

Em outra concretização da presente invenção, as seguintes definições são aplicadas para a fórmula 2:

O termo heteroátomo refere-se a um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

25 Halogênio significa flúor, cloro, bromo ou iodo.

As expressões C₁₋₆-alq(en/in)ila e C₁₋₆-alq(an/en/in)ila significam um grupo C₁₋₆-alquila, C₂₋₆-alquenila ou um C₂₋₆-alquinila.

O termo C₁₋₆-alquila refere-se a um grupo alquila ramificado ou não ramificado apresentando de um a seis átomos de carbono inclusive,

incluindo, embora sem limitação, metila, etila, 1-propila, 2-propila, 1-butila, 2-butila, 2-metil-2-propila e 2-metil-1-propila.

De forma similar, C₂₋₆-alquenila e C₂₋₆-alquinila, respectivamente, designam referidos grupos apresentando de dois a seis átomos de carbono, incluindo uma dupla ligação e uma tripla ligação respectivamente, incluindo, embora sem limitação, etenila, propenila, butenila, etinila, propinila e butinila.

A expressão C₁₋₃-alq(en/in)ila significa um grupo C₁₋₃-alquila, C₂₋₃-alquenila ou um C₂₋₃-alquinila.

O termo C₁₋₃-alquila refere-se a um grupo alquila ramificado ou não ramificado apresentando de um a três átomos de carbono inclusive, incluindo, embora sem limitação, metila, etila, 1-propila e 2-propila.

De forma similar, C₂₋₃-alquenila e C₂₋₃-alquinila, respectivamente, designam referidos grupos apresentando de dois a três átomos de carbono, incluindo uma dupla ligação e uma tripla ligação respectivamente, incluindo, embora sem limitação, etenila, propenila, etinila e propinila.

As expressões C₃₋₈-cicloalq(en)ila e C₃₋₈-cicloalq(an/en)ila significam um grupo C₃₋₈-cicloalquil-ou cicloalquenila.

O termo C₃₋₈-cicloalquila designa um carbociclo monocíclico ou bicíclico apresentando de três a oito átomos de C, incluindo, embora sem limitação, ciclopropila, ciclopentila, cicloexila, etc.

As expressões C₃₋₆-cicloalq(en)ila e C₃₋₆-cicloalq(an/en)ila significam um grupo C₃₋₆-cicloalquil-ou cicloalquenila.

O termo C₃₋₈-cicloalquila designa um carbociclo monocíclico ou bicíclico apresentando de três a seis átomos de C, incluindo, embora sem limitação, ciclopropila, ciclopentila, cicloexila, etc.

O termo C₃₋₈-cicloalquenila designa um carbociclo monocíclico ou bicíclico apresentando de três a oito átomos de C e incluindo

uma dupla ligação.

O termo heterocicloalq(en)ila designa sistemas de anel monocíclico ou bicíclico, sendo que o anel é formado por de 5 a 8 átomos sendo selecionados do grupo que consiste de átomos de carbono e heteroátomos; com a condição de que um ou dois dos átomos formadores de anel sejam heteroátomos selecionados independentemente. Assim, o termo heterocicloalq(en)ila pode indicar um sistema de anel monocíclico ou bicíclico, sendo que o anel é formado por de 5 a 8 átomos selecionado de 3 a 7 átomos de carbono e 1 ou 2 heteroátomos selecionados dentre N, S, ou O. Exemplos de referidos sistemas de anel compreendem morfolina, pirrolidina, piperidina e piperazina.

O termo halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila designa C₁₋₆-alq(en/in)ila que é substituído por um ou mais átomos de halogênio, incluindo, embora sem limitação, trifluorometila. De forma similar, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila designa C₃₋₈-cicloalq(en)ila que é substituído por um ou mais átomos de halogênio, e halo-heterocicloalq(en)ila designa heterocicloalq(en)ila que é substituído por um ou mais átomos de halogênio.

O termo NR¹⁰R^{10'}-C₁₋₆-alq(en/in)ila designa C₁₋₆-alq(en/in)ila que é substituído por NR¹⁰R^{10'}; NR¹²R^{12'}-C₁₋₆-alq(en/in)ila designa C₁₋₆-alq(en/in)ila que é substituído por NR¹²R^{12'}; e NR⁷R^{7'}-C₁₋₆-alq(en/in)ila designa C₁₋₆-alq(en/in)ila que é substituído por NR⁷R^{7'}. 2-amino-4-metil-pentano é um exemplo de referido grupo, o exemplo não deve ser compreendido como limitante.

O termo NR¹⁰R^{10'}-C₃₋₈-cicloalq(en)ila designa C₃₋₈-cicloalq(en)ila que é substituído por NR¹⁰R^{10'}; NR¹²R^{12'}-C₃₋₈-cicloalq(en)ila designa C₃₋₈-cicloalq(en)ila que é substituído por NR¹²R^{12'}; e NR⁷R^{7'}-C₃₋₈-cicloalq(en)ila designa C₃₋₈-Cicloalq(en)ila que é substituído por NR⁷R^{7'}. 1-amino-ciclopropano é um exemplo de referido grupo, o exemplo não deve ser interpretado como limitante.

O termo $\text{NR}^{10}\text{R}^{10_1}\text{-C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)il-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$ designa $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)il-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$ que é substituído por $\text{NR}^{10}\text{R}^{10_1}$; $\text{NR}^{12}\text{R}^{12_1}\text{-C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)il-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$ designa $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)il-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$ que é substituído por $\text{NR}^{12}\text{R}^{12_1}$; e $\text{NR}^7\text{R}^{7_1}\text{-C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)il-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$ designa $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)il-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$ que é substituído por $\text{NR}^7\text{R}^{7_1}$.

Quando qualquer um de $\text{NR}^{12}\text{R}^{12_1}\text{-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, $\text{NR}^{12}\text{R}^{12_1}\text{-C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$, $\text{NR}^{12}\text{R}^{12_1}\text{-C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)il-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$ é opcionalmente substituído, então qualquer um de $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$, $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)il-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$ é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes sendo independentemente $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$, $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)il-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$ ou Ar.

Como usado aqui, o termo acila refere-se a formila, $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ilcarbonila}$, $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ilcarbonila}$, Ar-carbonila, $\text{Ar-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ilcarbonila}$ ou um grupo $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)il-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ilcarbonila}$, sendo que $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$ e Ar são como definido acima.

Quando dois substituintes em conjunto com um átomo de nitrogênio formam um anel saturado ou insaturado com de 5 a 8 membros que contém opcionalmente um heteroátomo adicional, então um sistema de anel monocíclico é formado por de 5 a 8 átomos, sendo que um ou dois referidos átomos são heteroátomos selecionado dentre N, S, ou O. Exemplos de referidos sistemas de anel compreendem pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, pirrol, oxazolidina, tiazolidina, imidazolidina, azetidina, beta-lactama, tetrazol e pirazol.

Quando dois substituintes adjacentes, em conjunto com um grupo aromático a que estão ligados, formam um anel com de 5 a 8 membros, que contém opcionalmente um ou dois heteroátomos, então um anel é formado por de 5 a 8 átomos selecionados de a 3 a 8 átomos de carbono e de 0

a 2 heteroátomos selecionados dentre N, S, ou O. Referidos dois substituintes adjacentes podem formar, juntos:

5 $-(CH_2)_n''-CH_2-$, $-CH=CH-(CH_2)_m''-$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_p''$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-(CH_2)_n''-O-$, $-O-(CH_2)_m''-O-$, $-CH_2-O-(CH_2)_p''-O-$, $-CH_2-O-CH_2-O-CH_2-$, $-(CH_2)_m''-S-$, $-S-(CH_2)_p''-S-$, $-CH_2-S-(CH_2)_p''-S-$, $-CH_2-S-CH_2-S-CH_2-$, $-(CH_2)_n''-NH-$, $-NH-(CH_2)_m''-NH-$, $-CH_2-NH-(CH_2)_p''-NH-$, $-CH=CH-NH-$, $-(CH_2)_m''-NH-$, $-CH_2-O-(CH_2)_p''-NH-$ ou $-O-(CH_2)_p''-NH-CH_2-$, $-S-(CH_2)_m''-NH-$, $-N=CH-NH-$, $-N=CH-O-$ ou $-N=CH-S-$, sendo que m'' é 1, 2 ou 3, n'' é 2, 3 ou 4 e p'' é 1 ou 2.

10 O termo Ar refere-se a sistemas aromáticos opcionalmente substituídos de 5 a 10 átomos de carbono, sendo que 0, 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono podem ser substituídos por heteroátomos selecionados independentemente dentre N, S, ou O. Exemplos de referidos grupos Ar são fenila opcionalmente substituído, naftila opcionalmente substituído, quinolina
15 opcionalmente substituído, indol opcionalmente substituído, piridina opcionalmente substituído, pirimidina opcionalmente substituído, tiofeno opcionalmente substituído, furano opcionalmente substituído, tiazol opcionalmente substituído e oxazol opcionalmente substituído. Referidos grupos Ar opcionalmente substituídos podem ser substituídos por um ou mais
20 substituintes sendo independentemente hidróxi, halogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi, C_{3-8} -alq(en/in)ilóxi, acila, nitro, ciano, $-CO-NH-C_{1-6}$ -alq(en/in)ila, $-CO-N(C_{1-6}$ -alq(en/in)ila)₂, $-NH_2$, $-NH-C_{1-6}$ -alq(en/in)ila, $-N(C_{1-6}$ -alq(en/in)ila)₂, $S-C_{1-6}$ -alq(en/in)ila, $-SO_2N(C_{1-6}$ -alq(en/in)ila)₂ e $-SO_2NH-C_{1-6}$ -alq(en/in)ila, SO_2-C_{1-6} -alq(en/in)ila e SO_2O-C_{1-6} -alq(en/in)ila; ou dois substituintes adjacentes podem formar, em conjunto com o grupo aromático, um anel com de 5 a 8 membros, que contém
25 opcionalmente um ou dois heteroátomos e que pode ser saturado ou insaturado.

Os termos C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₁₋₆-alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, Ar, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, Ar-heterocicloalq(en)ila, Ar-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi, C₂₋₆-alquenilóxi, C₂₋₆-alquinilóxi, C₃₋₈-Cicloalq(en)ilóxi, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-heterocicloalq(en)ila, Ar-óxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilcarbonila, C₃₋₈-alq(en/in)ilcarbonila, Ar-carbonila, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)ilcarbonila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilcarbonila, -CO-C₁₋₆-alq(en/in)ila, S-C₁₋₆-alq(en/in)ila, SO₂-C₁₋₆-alq(en/in)ila e SO₂O-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-carbonil-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi-carbonil-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-carbonil-C₁₋₆-alq(en/in)ila, acila, acil-C₁₋₆-alq(en/in)ila, acil-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, acil-heterocicloalq(en)ila, acil-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, acil-C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, acil-C₁₋₆-alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, hidróxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, hidróxi-heterocicloalq(en)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, hidróxi-C₁₋₆-alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-heterocicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)il-Ar, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-Ar, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)il-Ar, halo-C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)il-Ar, halo-heterocicloalq(en)il-Ar, ciano-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, ciano-heterocicloalq(en)ila, ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, ciano-C₁₋₆-alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila etc. designam referidos grupos em que o C₁₋₆-

alq(en/in)ila, C₂₋₆-alquenila, C₂₋₆-alquinila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, heterocicloalq(en)ila, Ar, ciano, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-heterocicloalq(en)ila e acila são como definido acima.

Em outra concretização da presente invenção, as seguintes definições são aplicadas para a fórmula 3:

O termo heteroátomo refere-se a um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

Halogênio significa flúor, cloro, bromo ou iodo.

As expressões C₁₋₆-alq(en/in)ila e C₁₋₆-alq(an/en/in)ila significam um grupo C₁₋₆-alquila, C₂₋₆-alquenila ou um C₂₋₆-alquinila.

O termo C₁₋₆-alquila refere-se a um grupo alquila ramificado ou não ramificado apresentando de um a seis átomos de carbono inclusive, incluindo, embora sem limitação, metila, etila, 1-propila, 2-propila, 1-butila, 2-butila, 2-metil-2-propila, 2-2-dimetil-1-propila e 2-metil-1-propila.

De forma similar, C₂₋₆-alquenila e C₂₋₆-alquinila, respectivamente, designam referidos grupos apresentando de dois a seis átomos de carbono, incluindo uma dupla ligação e uma tripla ligação respectivamente, incluindo, embora sem limitação, etenila, propenila, butenila, etinila, propinila e butinila.

As expressões C₁₋₄-alquila e C₁₋₄-alcanila referem-se a um grupo alquila ramificado ou não ramificado apresentando de um a quatro átomos de carbono inclusive, incluindo, embora sem limitação, metila, etila, 1-propila, 2-propila, 1-butila, 2-butila, 2-metil-2-propila e 2-metil-1-propila.

A expressão C₁₋₃-alq(en/in)ila significa um grupo C₁₋₃-alquila, C₂₋₃-alquenila ou um C₂₋₃-alquinila.

O termo C₁₋₃-alquila refere-se a um grupo alquila ramificado ou não ramificado apresentando de um a três átomos de carbono inclusive, incluindo, embora sem limitação, metila, etila, 1-propila e 2-propila.

De forma similar, C₂₋₃-alquenila e C₂₋₃-alquinila,

respectivamente, designam referidos grupos apresentando de dois a três átomos de carbono, incluindo uma dupla ligação e uma tripla ligação respectivamente, incluindo, embora sem limitação, etenila, propenila, etinila e propinila.

5 As expressões C_{3-8} -cicloalq(en)ila e C_{3-8} -cicloalq(an/en)ila significam um grupo C_{3-8} -cicloalquil-ou cicloalquenila.

O termo C_{3-8} -cicloalquila designa um carbociclo monocíclico ou bicíclico apresentando de três a oito átomos de C, incluindo, embora sem limitação, ciclopropila, ciclopentila, cicloexila, etc.

10 As expressões C_{3-6} -cicloalq(en)ila e C_{3-6} -cicloalq(an/en)ila significam um grupo C_{3-6} -cicloalquil-ou cicloalquenila.

O termo C_{3-6} -cicloalquila designa a carbociclo monocíclico ou bicíclico apresentando de três a seis átomos de C, incluindo, embora sem limitação, ciclopropila, ciclopentila, cicloexila, etc.

15 O termo C_{3-8} -cicloalquenila designa a carbociclo monocíclico ou bicíclico apresentando de três a oito átomos de C e incluindo uma dupla ligação.

A expressão C_{5-8} -cicloalq(en)ila significa um grupo C_{5-8} -cicloalquil-ou cicloalquenila.

20 O termo C_{3-8} -cicloalquila designa um carbociclo monocíclico ou bicíclico apresentando de cinco a oito átomos de C, incluindo, embora sem limitação, ciclopentila, cicloexila, etc.

O termo C_{3-8} -cicloalquenila designa um carbociclo monocíclico ou bicíclico apresentando de cinco a oito átomos de C e incluindo uma ou duas duplas ligações.

25 No termo C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila e C_{1-6} -alq(en/in)ila são como definido acima.

O termo Ar refere-se a sistemas aromáticos opcionalmente substituídos com de 5 a 10 átomos de carbono, sendo que 0, 1, 2, 3 ou 4

átomos de carbono podem ser substituídos por heteroátomos selecionados independentemente. Exemplos de referidos grupos Ar são fenila opcionalmente substituído, naftila opcionalmente substituído, tiofeno opcionalmente substituído, furano opcionalmente substituído, tiazol
 5 opcionalmente substituído, piridina opcionalmente substituído, pirimidina opcionalmente substituído, pirrol opcionalmente substituído e oxazol opcionalmente substituído. Ar pode ser substituído por um ou mais substituintes sendo independentemente hidróxi, halogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₁₋₆-
 10 alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(an/en/in)ilóxi, C₃₋₈-alq(an/en/in)ilóxi, acila, ciano, -CO-NH-C₁₋₆-alq(en/in)ila, -CO-N(C₁₋₆-alq(en/in)ila)₂, -NH-C₁₋₆-alq(en/in)ila, -N(C₁₋₆-alq(en/in)ila)₂, -NH₂, -S-C₁₋₆-alq(en/in)ila, -SO₂-C₁₋₆-alq(en/in)ila, -SO₂N(C₁₋₆-alq(en/in)ila)₂, -SO₂NH-C₁₋₆-alq(en/in)ila e -SO₂O-C₁₋₆-alq(en/in)ila; ou dois substituintes podem formar, em conjunto, um anel
 15 saturado ou insaturado com de 5 a 8 membros que contém opcionalmente um ou dois heteroátomos. Referidos dois substituintes formadores de anel podem ser adjacentes e podem formar juntos:

—(CH₂)_{n**}-CH₂-, -CH=CH-(CH₂)_{m**}-, -CH₂-CH=CH-(CH₂)_{p**}-, (CH₂)_{n**}-O-, -O-(CH₂)_{m**}-O-, -CH₂-O-(CH₂)_{p**}-O-, -CH₂-O-CH₂-O-CH₂-,
 20 -(CH₂)_{n**}-S-, -S-(CH₂)_{m**}-S-, -CH₂-S-(CH₂)_{p**}-S-, -CH₂-S-CH₂-S-CH₂-, -(CH₂)_{n**}-NH-, -NH-(CH₂)_{m**}-NH-, -CH₂-NH-(CH₂)_{p**}-NH-, -CH=CH-NH-, -O-(CH₂)_{m**}-NH-, -CH₂-O-(CH₂)_{p**}-NH-ou -O-(CH₂)_{p**}-NH-CH₂-, -S-(CH₂)_{m**}-NH-, -N=CH-NH-, -N=CH-O-ou -N=CH-S-, sendo que m** é 1, 2 ou 3, n** é 2, 3 ou 4 e p** é 1 ou 2.

25 Como usado aqui, o termo acila refere-se a formila, C₁₋₆-alq(en/in)ilcarbonila, C₃₋₈-cicloalq(en)ilcarbonila, Ar-carbonila, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)ilcarbonila ou um grupo C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilcarbonila, sendo que C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila e Ar são como definido acima.

O termo halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila designa C₁₋₆-alq(en/in)ila que é substituído por um ou mais átomos de halogênio, incluindo, embora sem limitação, trifluorometila. De forma similar, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila designa C₃₋₈-cicloalq(en)ila que é substituído por um ou mais átomos de halogênio e halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, designa C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila que é substituído por um ou mais átomos de halogênio.

Os termos hidróxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₃₋₈-alq(en/in)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₁₋₆-alq(an/en/in)ilóxi, C₁₋₄-alcanilóxi, C₂₋₆-alquenilóxi, C₂₋₆-alquinilóxi, C₃₋₈-alq(an/en/in)ilóxi, C₁₋₆-alq(en/in)ilcarbonila, C₃₋₈-alq(en/in)ilcarbonila, Ar-carbonila, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)ilcarbonila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilcarbonila etc. designam referidos grupos em que o C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₂₋₆-alquenila, C₂₋₆-alquinila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila e Ar são como definido acima.

O termo "dois substituintes juntos formam uma anel saturado ou insaturado com de 5 a 8 membros, que contém opcionalmente um ou dois heteroátomos", refere-se a sistemas heterocíclicos ou carbocíclicos aromáticos ou alifáticos, sendo que o anel é formado por de 5 a 8 átomos que podem ser substituídos por um ou mais substituintes, sendo independentemente C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halogênio, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-alq(en/in)ila ou C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila.

Os átomos formadores de anel são selecionados de 3 a 8 átomos de carbono e de 0 a 2 heteroátomos selecionado dentre N, S, ou O. Quando os dois substituintes formadores de anel são ligados ao mesmo átomo de nitrogênio, então referido átomo de nitrogênio torna-se um dos átomos que formam o anel. Quando os substituintes formadores de anel são ligados a um grupo heterocíclico ou carbocíclico aromático ou alifático, então os dois substituintes formadores de anel são ligados convenientemente adjacentes

entre si e o anel formado pelos dois substituintes é fundido ao grupo heterocíclico ou carbocíclico aromático ou alifático. Dois substituintes formadores de anel podem ser representados juntos por:

5 $-(CH_2)_n-CH_2-$, $-CH=CH-(CH_2)_m-$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_p-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_m-O-$, $-CH_2-O-(CH_2)_p-O-$, $-CH_2-O-CH_2-O-CH_2-$, $-(CH_2)_n-S-$, $-S-(CH_2)_m-S-$, $-CH_2-S-(CH_2)_p-S-$, $-CH_2-S-CH_2-S-CH_2-$, $-(CH_2)_n-NH-$, $-NH-(CH_2)_m-NH-$, $-CH_2-NH-(CH_2)_p-NH-$, $-CH=CH-NH-$, $-O-(CH_2)_m-NH-$, $-CH_2-O-(CH_2)_p-NH-$ ou $-O-(CH_2)_p-NH-CH_2-$, $-S-(CH_2)_m-NH-$, $-N=CH-NH-$, $-N=CH-O-$ ou $-N=CH-S-$, sendo que m é 1, 2 ou 3, n é 2, 3 ou 4 e p é 1 ou 2.

Em outra concretização da presente invenção, as definições a seguir são aplicadas para a fórmula 4:

O termo heteroátomo refere-se a um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

15 Halogênio significa flúor, cloro, bromo ou iodo.

As expressões C_{1-6} -alq(en/in)ila e C_{1-6} -alq(an/en/in)ila significam um grupo C_{1-6} -alquila, C_{2-6} -alquenila ou um C_{2-6} -alquinila. O termo C_{1-6} -alquila refere-se a um grupo alquila ramificado ou não ramificado apresentando de um a seis átomos de carbono inclusive, incluindo, embora sem limitação, metila, etila, 1-propila, 2-propila, 1-butila, 2-butila, 2-metil-2-propila e 2-metil-1-propila. De forma similar, C_{2-6} -alquenila e C_{2-6} -alquinila, respectivamente, designam referidos grupos apresentando de dois a seis átomos de carbono, incluindo uma dupla ligação e uma tripla ligação respectivamente, incluindo, embora sem limitação, etenila, propenila, 25 butenila, etinila, propinila e butinila.

A expressão C_{1-3} -alq(en/in)ila significa um grupo C_{1-3} -alquila, C_{2-3} -alquenila ou um C_{2-3} -alquinila. O termo C_{1-3} -alquila refere-se a um grupo alquila ramificado ou não ramificado apresentando de um a três átomos de carbono inclusive, incluindo, embora sem limitação, metila, etila, 1-propila e

2-propila. De forma similar, C_{2-3} -alquenila e C_{2-3} -alquinila, respectivamente, designam referidos grupos apresentando de dois a três átomos de carbono, incluindo uma dupla ligação e uma tripla ligação respectivamente, incluindo, embora sem limitação, etenila, 1-propenila, 2-propenila, 3-propenila, etinila, 1-propinila e 3-propinila.

As expressões C_{3-8} -cicloalq(en)ila e C_{3-8} -cicloalq(an/en)ila significam um grupo C_{3-8} -cicloalquil-ou cicloalquenila. O termo C_{3-8} -cicloalquila designa um carbociclo monocíclico ou bicíclico apresentando de três a oito átomos de C, incluindo, embora sem limitação, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, etc. O termo C_{3-8} -cicloalquenila designa a carbociclo monocíclico ou bicíclico apresentando de três a oito átomos de C e incluindo uma dupla ligação.

As expressões C_{3-6} -cicloalq(en)ila e C_{3-6} -cicloalq(an/en)ila significam um grupo C_{3-6} -cicloalquil-ou cicloalquenila. O termo C_{3-6} -cicloalquila designa um carbociclo monocíclico ou bicíclico apresentando de três a seis átomos de C, incluindo, embora sem limitação, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, etc.

O termo heterocicloalq(en)ila designa um sistema de anel monocíclico ou bicíclico em que o anel é formado por de 4 a 8 átomos seleccionados de 2 a 7 átomos de carbono e 1 ou 2 heteroátomos seleccionado dentre N, S, ou O.

Quando dois substituintes formam, em conjunto com um átomo de carbono a que estão ligados, um anel saturado ou insaturado com de 3 a 8 membros que contém opcionalmente 1 ou 2 heteroátomos, então forma-se um sistema de anel monocíclico por de 3 a 8 átomos seleccionados de 1 a 8 átomos de carbono e de 0 a 2 heteroátomos seleccionados dentre N, S, ou O. Exemplos de referidos sistemas de anel são ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila.

O termo halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila designa C_{1-6} -alq(en/in)ila que é

substituído por de um ou mais átomos de halogênio, incluindo, embora sem limitação, trifluorometila. De forma similar, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila designa C₃₋₈-cicloalq(en)ila que é substituído por de um ou mais átomos de halogênio e halo-heterocicloalq(en)ila designa heterocicloalq(en)ila que é substituído com um ou mais átomos de halogênio.

O termo NR¹²R^{12'}-C₁₋₆-alq(en/in)ila designa C₁₋₆-alq(en/in)ila que é substituído por NR¹²R^{12'}. O termo NR¹²R^{12'}-C₃₋₈-cicloalq(en)ila designa C₃₋₈-cicloalq(en)ila que é substituído por NR¹²R^{12'}. O termo NR¹²R^{12'}-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila designa C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila que é substituído por NR¹²R^{12'}. Quando qualquer um de NR¹²R^{12'}-C₁₋₆-alq(en/in)ila, NR¹²R^{12'}-C₃₋₈-cicloalq(en)ila e NR¹²R^{12'}-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila é opcionalmente substituído, então qualquer um de C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes sendo independentemente C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila ou Ar.

Como usado aqui, o termo acila refere-se a formila, C₁₋₆-alq(en/in)ilcarbonila, C₃₋₈-cicloalq(en)ilcarbonila, Ar-carbonila, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)ilcarbonila ou um grupo C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)il-carbonila, sendo que C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila e Ar são como definido acima.

Quando dois substituintes formam, em conjunto com um átomo de nitrogênio a que estão ligados, um anel saturado ou insaturado com de 4 a 8 membros que contém opcionalmente 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais, então um sistema de anel monocíclico é formado por de 4 a 8 átomos selecionados dentre átomo de nitrogênio, de 1 a 7 átomos de carbono e de 0 a 3 heteroátomos adicionais selecionados dentre N, S, ou O. Exemplos de referidos sistemas de anel são azetidina, beta-lactama, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, pirrol, oxazolidina, tiazolidina,

imidazolidina, azetidina, beta-lactama, tetrazol e pirazol.

Quando dois substituintes adjacentes formam, em conjunto com o grupo aromático a que estão ligados, um anel de 4 a 8 membros, que contém opcionalmente um ou dois heteroátomos, então um sistema de anel é formado por de 4 a 8 átomos selecionados de 3 a 8 átomos de carbono e de 0 a 2 heteroátomos selecionados dentre N, S, ou O. Referidos dois substituintes adjacentes podem formar juntos:

5 $-(CH_2)_n-CH_2-$, $-CH=CH-(CH_2)_m-$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_p-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_m-O-$, $-CH_2-O-(CH_2)_p-O-$, $-CH_2-O-CH_2-O-CH_2-$, $-(CH_2)_n-S-$, $-S-(CH_2)_m-S-$, $-CH_2-S-(CH_2)_p-S-$, $-CH_2-S-CH_2-S-CH_2-$, $-(CH_2)_n-NH-$, $-NH-(CH_2)_m-NH-$, $-CH_2-NH-(CH_2)_p-NH-$, $-CH=CH-NH-$, $-O-(CH_2)_m-NH-$, $-CH_2-O-(CH_2)_p-NH-$ ou $-O-(CH_2)_p-NH-CH_2-$, $-S-(CH_2)_m-NH-$, $-N=CH-NH-$, $-N=CH-O-$ ou $-N=CH-S-$, sendo que m é 1, 2 ou 3, n é 2, 3 ou 4 e p é 1 ou 2.

15 O termo Ar refere-se a sistemas aromáticos opcionalmente substituídos de 5 a 10 átomos de carbono, sendo que 0, 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono podem ser substituídos por heteroátomos selecionados independentemente dentre N, S, ou O. Exemplos de referidos grupos Ar são fenila opcionalmente substituído, naftila opcionalmente substituído, piridina
20 opcionalmente substituído, pirrol opcionalmente substituído, pirimidina opcionalmente substituído, quinolina opcionalmente substituído, indol opcionalmente substituído, tiofeno opcionalmente substituído, furano opcionalmente substituído, tiazol opcionalmente substituído e oxazol opcionalmente substituído. Ar pode ser substituído por um ou mais
25 substituintes sendo independentemente hidróxi, halogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi, C_{3-8} -alq(en/in)ilóxi, acila, nitro ou ciano, $-CO-NH-C_{1-6}$ -alq(en/in)ila, $-CO-N(C_{1-6}-alq(en/in)ila)_2$, $-NH_2$, $-NH-C_{1-6}$ -alq(en/in)ila, $-N(C_{1-6}-alq(en/in)ila)_2$, $-S-C_{1-6}$ -alq(en/in)ila, $-SO_2-C_{1-6}$ -

alq(en/in)ila, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila})_2$ e $-\text{SO}_2\text{NH-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$; ou dois substituintes adjacentes podem formar, juntamente com o grupo aromático a que estão ligados, anel com de 4 a 8 membros, que contém opcionalmente um ou dois heteroátomos e que pode ser saturado ou insaturado.

- 5 Os termos $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)il-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)il-C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$, $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila}$, Ar, Ar- $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, Ar- $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$, Ar-heterocicloalq(en)ila, Ar- $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)il-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, Ar- $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)il-C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$, Ar- $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila}$, $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ilóxi}$, $\text{C}_{2-6}\text{-alquenilóxi}$,
 10 $\text{C}_{2-6}\text{-alquinilóxi}$, $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ilóxi}$, $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ilóxi-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ilóxi-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ilóxi-C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$, $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ilóxi-heterocicloalq(en)ila}$, Ar-óxi- $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, Ar- $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ilóxi-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ilcarbonila}$, $\text{C}_{3-8}\text{-alq(en/in)ilcarbonila}$, Ar-carbonila, Ar- $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ilcarbonila}$, $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)il-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ilcarbonila}$, $-\text{CO-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, $-\text{S-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, $-\text{SO}_2\text{-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$ e $-\text{SO}_2\text{O-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ilóxi-carbonil-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ilóxi-alq(en/in)ila}$, acila, acil- $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, acil- $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$, acil-heterocicloalq(en)ila, acil- $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)il-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, acil- $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)il-C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$, acil- $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila}$, hidróxi- $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, hidróxi- $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$, hidróxi-heterocicloalq(en)ila, hidróxi- $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)il-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, hidróxi- $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)il-C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$, hidróxi- $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila}$, halo- $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, halo- $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$, halo-heterocicloalq(en)ila, halo- $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)il-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, halo- $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)il-C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$, halo- $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila}$, halo- $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)il-Ar}$, halo- $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)il-Ar}$, halo- $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)il-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)il-Ar}$, halo- $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)il-C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)il-Ar}$, halo-heterocicloalq(en)il-Ar, ciano- $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, ciano- $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$,

ciano-heterocicloalq(en)ila, ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, ciano-C₁₋₆-alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila etc. designam referidos grupos em que o C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₂₋₆-alquenila, C₂₋₆-alquinila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, heterocicloalq(en)ila, Ar, ciano, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-heterocicloalq(en)ila e acila são como definido acima.

Em outra concretização da presente invenção, as seguintes definições são aplicadas para a fórmula 5:

O termo heteroátomo refere-se a um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

Halogênio significa flúor, cloro, bromo ou iodo.

A expressão C₁₋₆-alq(en/in)ila significa um grupo C₁₋₆-alquila, C₂₋₆-alquenila ou um C₂₋₆-alquinila. O termo C₁₋₆-alquila refere-se a um grupo alquila ramificado ou não ramificado apresentando de um a seis átomos de carbono inclusive, incluindo, embora sem limitação, metila, etila, 1-propila, 2-propila, 1-butila, 2-butila, 2-metil-2-propila e 2-metil-1-propila. De forma similar, C₂₋₆-alquenila e C₂₋₆-alquinila, respectivamente, designam referidos grupos apresentando de dois a seis átomos de carbono, incluindo uma dupla ligação e uma tripla ligação respectivamente, incluindo, embora sem limitação, etenila, propenila, butenila, etinila, propinila e butinila.

A expressão C₁₋₁₀-alq(en/in)ila significa um grupo C₁₋₁₀-alquila, C₂₋₁₀-alquenila ou um C₂₋₁₀-alquinila. O termo C₁₋₁₀-alquila refere-se a um grupo alquila ramificado ou não ramificado apresentando de um a seis átomos de carbono inclusive, incluindo, embora sem limitação, metila, etila, 1-propila, 2-propila, 1-butila, 2-butila, 1-pentila, 1-hexila, 1-heptila, 1-octila, 1-nonila, 1-decila, 2-metil-2-propila e 2-metil-1-propila. De forma similar, C₂₋₁₀-alquenila e C₂₋₁₀-alquinila, respectivamente, designam referidos grupos apresentando de dois a seis átomos de carbono, incluindo uma dupla ligação e uma tripla ligação respectivamente, incluindo, embora sem limitação, etenila,

propenila, butenila, pentenila, hexenila, heptenila, octenila, nonenila, decenila, etinila; propinila, butinila, pentinila, hexinila, heptinila, octinila, noninila, e decinila.

A expressão C_{3-8} -cicloalq(en)ila significa um grupo C_{3-8} -cicloalquil-ou cicloalquenila. O termo C_{3-8} -cicloalquila designa um carbociclo monocíclico ou bicíclico apresentando de três a oito átomos de C, incluindo, embora sem limitação, ciclopropila, ciclopentila, cicloexila, cicloheptila, ciclooctila, [1.1.1]biciclopentila, biciclo [2.2.1]heptila, [2.2.2]biciclooctila e [3.3.0]biciclooctila, etc. O termo C_{3-8} -cicloalquenila designa um carbociclo monocíclico ou bicíclico apresentando de três a oito átomos de C e incluindo uma dupla ligação.

O termo halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila designa C_{1-6} -alq(en/in)ila que é substituído por um ou mais átomos de halogênio, incluindo, embora sem limitação, trifluorometila. De forma similar, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)ila designa C_{3-8} -cicloalq(en)ila que é substituído por um ou mais átomos de halogênio. Na expressão halo- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila os termos C_{1-6} -alq(en/in)ila e halo- C_{3-8} -cicloalq(en)ila são como definido acima.

Quando dois substituintes adjacentes formam, em conjunto com o grupo aromático a que estão ligados, um anel de 4 a 8 membros, que contém opcionalmente um, dois ou três heteroátomos, então forma-se um sistema de anel com de 4 a 8 átomos selecionados de 4 a 8 átomos de carbono e de 0 a 3 heteroátomos selecionado dentre N, S, ou O. Referidos dois substituintes adjacentes podem formar juntos:

$-(CH_2)_a-CH_2-$, $-CH=CH-(CH_2)_b$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_c$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-(CH_2)_a-O-$, $-O-(CH_2)_b-O-$, $-CH_2-O-(CH_2)_c-O-$, $-CH_2-O-CH_2-O-CH_2-$, $-(CH_2)_a-S-$, $-S-(CH_2)_b-S-$, $-CH_2-S-(CH_2)_c-S-$, $-CH_2-S-CH_2-S-CH_2-$, $-(CH_2)_a-NH-$, $-NH-(CH_2)_b-NH-$, $-CH_2-NH-(CH_2)_c-NH-$, $-CH=CH-NH-$, $-O-(CH_2)_b-NH-$, $-CH_2-O-(CH_2)_c-NH-$ ou $-O-(CH_2)_c-NH-CH_2-$, $-S-(CH_2)_b-NH-$, $-N=CH-NH-$, $-N=CH-O-$ ou $-N=CH-S-$ ou $-N=N-NH-$, sendo que b é 1, 2 ou

3, a é 2, 3 ou 4 e c é 1 ou 2.

O termo Ar refere-se a sistemas aromáticos opcionalmente substituídos com de 5 a 10 átomos de carbono, sendo que 0, 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono podem ser substituídos por heteroátomos selecionados independentemente dentre N, S, ou O. Exemplos de referidos grupos Ar são fenila opcionalmente substituído, naftila opcionalmente substituído, piridina opcionalmente substituído, tiofeno opcionalmente substituído, furano opcionalmente substituído, tiazol opcionalmente substituído, quinolina opcionalmente substituído, indol opcionalmente substituído, 2,3-diidro-
 10 benzofurano opcionalmente substituído, pirimidina opcionalmente substituído, pirrol opcionalmente substituído e oxazol opcionalmente substituído. Ar pode ser substituído por um ou mais substituintes sendo independentemente hidróxi, halogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-
 15 alq(en/in)ilóxi, C₃₋₈-alq(en/in)ilóxi, acila, nitro ou ciano, -CO-NH-C₁₋₆-alq(en/in)ila, -CO-N(C₁₋₆-alq(en/in)ila)₂, -NH₂, -NH-C₁₋₆-alq(en/in)ila, -N(C₁₋₆-alq(en/in)ila)₂, -S-C₁₋₆-alq(en/in)ila, -SO₂-C₁₋₆-alq(en/in)ila, -SO₂N(C₁₋₆-alq(en/in)ila)₂ e -SO₂NH-C₁₋₆-alq(en/in)ila; ou dois substituintes adjacentes podem formar, em conjunto com o grupo aromático a que estão ligados, um
 20 anel de 4 a 8 membros, que contém opcionalmente um, dois ou três heteroátomos. Quando Ar é substituído por CO-NH-C₁₋₆-alq(en/in)ila ou CO-N(C₁₋₆-alq(en/in)ila)₂, então o átomo de carbono do grupo CO é ligado a Ar.

Quando Ar é substituído por NH₂, ou N(C₁₋₆-alq(en/in)ila)₂, então o átomo de nitrogênio é ligado a Ar.

25 Quando Ar é substituído por -S-C₁₋₆-alq(en/in)ila, -SO₂-C₁₋₆-alq(en/in)ila, -SO₂N(C₁₋₆-alq(en/in)ila)₂ ou -SO₂NH-C₁₋₆-alq(en/in)ila, então o átomo de enxofre é ligado a Ar.

O termo acila refere-se a formila, C₁₋₆-alq(en/in)ilcarbonila, C₃₋₈-cicloalq(en)ilcarbonila, Ar-carbonila, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)ilcarbonila ou um

grupo C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)il-carbonila, sendo que C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila e Ar são como definido acima.

Os termos C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar- C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi e C_{3-8} -cicloalq(en)ilóxi; designam referidos grupos em que o C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila e Ar são como definido acima. De maneira análoga, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi designam referidos grupos em que C_{3-8} -cicloalq(en)ila e C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi são como definido acima.

As expressões Ar- C_{3-8} -cicloalq(en)ila e Ar- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila designam referidos grupos em que o C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila e Ar são como definido acima.

Em outra concretização da presente invenção, as seguintes definições são aplicadas para a fórmula 6:

O termo heteroátomo refere-se a um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

Halogênio significa flúor, cloro, bromo ou iodo.

Amino significa NH_2 .

A expressão " C_{1-6} -alq(en/in)ila" significa C_{1-6} -alquila, C_{2-6} -alquenila ou C_{2-6} -alquinila. O termo " C_{1-6} -alquila" refere-se a um grupo alquila ramificado ou não ramificado apresentando de um a seis átomos de carbono inclusive, incluindo, embora sem limitação, metila, etila, prop-1-ila, prop-2-ila, 2-metil-prop-1-ila, 2-metil-prop-2-ila, 2,2-dimetil-prop-1-ila, but-1-ila, but-2-ila, 3-metil-but-1-ila, 3-metil-but-2-ila, pent-1-ila, pent-2-ila, pent-3-ila, hex-1-ila, hex-2-ila e hex-3-ila. O termo " C_{2-6} -alquenila" designa referidos grupos apresentando de dois a seis átomos de carbono e uma dupla ligação, incluindo, embora sem limitação, etenila, propenila, e butenila. O termo " C_{2-6} -alquinila" designa referidos grupos apresentando de dois a seis átomos de carbono e uma tripla ligação, incluindo, embora sem limitação, etinila, propinila e butinila.

A expressão " C_{1-8} -alq(en/in)ila" significa C_{1-8} -alquila, C_{2-8} -alquenila ou C_{2-8} -alquinila. O termo " C_{1-8} -alquila" refere-se a um grupo alquila ramificado ou não ramificado apresentando de um a oito átomos de carbono inclusive, incluindo, embora sem limitação, metila, etila, prop-1-ila, prop-2-ila, 2-metil-prop-1-ila, 2-metil-prop-2-ila, 2,2-dimetil-prop-1-ila, but-1-ila, but-2-ila, 3-metil-but-1-ila, 3-metil-but-2-ila, pent-1-ila, pent-2-ila, pent-3-ila, hex-1-ila, hex-2-ila e hex-3-ila, 1-heptila, 2-heptila, 3-heptila e 4-heptila. O termo " C_{2-8} -alquenila" designa referidos grupos apresentando de dois a oito átomos de carbono e uma dupla ligação, incluindo, embora sem limitação, etenila, propenila, e butenila. O termo " C_{2-8} -alquinila" designa referidos grupos apresentando de dois a oito átomos de carbono e uma tripla ligação, incluindo, embora sem limitação, etinila, propinila e butinila.

A expressão " C_{3-8} -cicloalq(en)ila" significa C_{3-8} -cicloalquila ou C_{3-8} -cicloalquenila. O termo " C_{3-8} -cicloalquila" designa um carbociclo monocíclico ou bicíclico apresentando de três a oito átomos de C, incluindo, embora sem limitação, ciclopropila, ciclopentila, cicloexila, bicicloetila, como 2-biciclo[2.2.1]heptila. O termo " C_{3-8} -cicloalquenila" designa um carbociclo monocíclico ou bicíclico apresentando de três a oito átomos de C e uma dupla ligação, incluindo, embora sem limitação, ciclopropenila, ciclopentenila e ciclohexenila.

O termo " C_{3-8} -heterocicloalq(en)ila" significa C_{3-8} -heterocicloalquila ou C_{3-8} -heterocicloalquenila. O termo " C_{3-8} -heterocicloalquila" designa um sistema de anel monocíclico ou bicíclico, sendo que o anel é formado por de 3 a 8 átomos selecionados de 2 a 7 átomos de carbono e 1 ou 2 heteroátomos selecionados independentemente dentre N, S, ou O.

Exemplos de C_{3-8} -heterocicloalquilas são pirrolidina, azepano, morfolina e piperidina. O termo " C_{3-8} -heterocicloalquenila" designa um sistema de anel monocíclico ou bicíclico com uma dupla ligação, sendo que o

anel é formado por de 3 a 8 átomos selecionados de 2 a 7 átomos de carbono e 1 ou 2 heteroátomos selecionados independentemente dentre N, S, ou O.

O termo Arila refere-se a sistemas aromáticos monocíclicos ou bicíclicos com de 5 a 10 átomos de carbono, incluindo, embora sem limitação, fenila e naftila. Qualquer Arila que é indicado sozinho ou como uma parte de um substituinte maior é opcionalmente substituído e pode, portanto, ser substituído por um ou mais substituintes, como por 0, 1, 2, 3 ou 4 substituintes. Qualquer Arila que é indicado sozinho ou como parte de um substituinte maior pode, portanto, ser substituído por um ou mais substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de amino, halogênio, ciano, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-heterocicloalq(en)ila, C₁₋₆-alquil-C₃₋₈-heterocicloalq(en)ila, hidróxi, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi, C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi, C₁₋₆-alq(en/in)ilamino, di-(C₁₋₆-alq(en/in)il)amino, C₁₋₆-alq(en/in)il-CO-NH-e C₁₋₆-alq(en/in)il-sulfonamida; ou dois substituintes adjacentes podem formar, em conjunto com o grupo arila a que estão ligados, um anel com de 4 a 8 membros, que contém opcionalmente um ou dois heteroátomos e que é opcionalmente substituído por um ou mais grupos C₁₋₆-alq(en/in)ila. Quando dois substituintes adjacentes formam, em conjunto com o grupo arila a que estão ligados, um anel com de 4 a 8 membros, que contém opcionalmente um ou dois heteroátomos, então o sistema de anel é formado por de 4 a 8 átomos selecionados de 3 a 8 átomos de carbono e de 0 a 2 heteroátomos selecionados independentemente dentre N, S, ou O. Referidos dois substituintes adjacentes podem formar juntos: -(CH₂)_n-O-, -O-(CH₂)_m-O-, -CH₂-O-(CH₂)_p-O-, -CH₂-O-CH₂-O-CH₂-, -O-C(CH₃)₂-(CH₂)_m-, -(CH₂)_n-S-, -S-(CH₂)_m-S-, -CH₂-S-(CH₂)_p-S-ou -CH₂-S-CH₂-S-CH₂-, -S-C(CH₃)₂-(CH₂)_m-; sendo que m é 1, 2 ou

3, n é 2, 3 ou 4 e p é 1 ou 2.

O termo "heteroarila" refere-se a sistemas heteroaromáticos monocíclicos ou bicíclicos de 5 a 10 átomos selecionados dentre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9 átomos de carbono e 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos selecionados independentemente dentre N, S, ou O, incluindo, embora sem limitação, piridina, pirrol, pirimidina, quinolina, indol, tiofeno, furano, imidazóis, como 3H-imidazol e 1H-imidazol, triazóis, como [1,2,3]triazol e [1,2,4]triazol, tetrazóis, como 2H-tetrazol e oxazol. Qualquer Heteroarila que é indicado sozinho ou como uma parte de um substituinte maior é opcionalmente substituído e pode, portanto, ser substituído por um ou mais substituintes, como por 0, 1, 2, 3 ou 4 substituintes. Qualquer Heteroarila que é indicado sozinho ou como uma parte de um substituinte maior pode, portanto, ser substituído por um ou mais substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halogênio, ciano, amino, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, arila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi, C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi, C₁₋₆-alq(en/in)il-fenóxi, C₃₋₈-cicloalq(en)il-fenóxi, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)il-fenóxi, amino-fenóxi, halo-fenóxi, ciano-fenóxi, halo-C₁₋₆-alq(en/in)il-fenóxi, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-fenóxi, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)il-fenóxi, C₃₋₈-heterocicloalq(en)il-fenóxi, C₁₋₆-alquil-C₃₋₈-heterocicloalq(en)il-fenóxi, hidróxi-fenóxi, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-fenóxi, C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi-fenóxi, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-fenóxi, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-fenóxi, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi-fenóxi, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-fenóxi, C₁₋₆-alq(en/in)ilamino-fenóxi, di-(C₁₋₆-alq(en/in)il)amino-fenóxi, C₁₋₆-alq(en/in)il-CO-NH-fenóxi e C₁₋₆-alq(en/in)il-sulfonamida-fenóxi.

O termo "halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila" designa C₁₋₆-alq(en/in)ila que é substituído por um ou mais átomos de halogênio, incluindo, embora sem

limitação, trifluorometila e 3,3,3-trifluoro-1-propila. De forma similar, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila designa C₃₋₈-cicloalq(en)ila que é substituído por um ou mais átomos de halogênio e "halo-fenóxi" designa fenóxi que é substituído por um ou mais átomos de halogênio.

5 O termo "amino-C₁₋₆-alq(en/in)ila" designa C₁₋₆-alq(en/in)ila que é substituído por um grupo amino, incluindo, embora sem limitação, 1-amino-2-metil-prop-1-ila e

1-amino-3-metil-but-1-ila. De forma similar, amino-C₃₋₈-cicloalq(en)ila designa C₃₋₈-cicloalq(en)ila que é substituído por um grupo
10 amino e amino-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila designa C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, sendo que C₃₋₈-cicloalq(en)ila é substituído por um grupo amino.

Nas expressões C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-heterocicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-heterocicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, aril-C₁₋₆-alq(en/in)ila, aril-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, aril-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, aril-C₃₋₈-heterocicloalq(en)ila, Heteroaril-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Heteroaril-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, Heteroaril-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-heterocicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi, C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi, C₃₋₈-heterocicloalq(en)ilóxi, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi, amino-C₁₋₆-alq(en/in)ila, amino-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, amino-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, R⁷NH-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilamino, di-(C₁₋₆-alq(en/in)il)amino, C₁₋₆-alq(en/in)il-CO-NH-, C₁₋₆-alq(en/in)il-sulfonamida C₁₋₆-alq(en/in)il-fenóxi, C₃₋₈-cicloalq(en)il-fenóxi, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)il-fenóxi, halo-

fenóxi, halo-C₁₋₆-alq(en/in)il-fenóxi, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-fenóxi, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)il-fenóxi, C₃₋₈-heterocicloalq(en)il-fenóxi, C₁₋₆-alquil-C₃₋₈-heterocicloalq(en)il-fenóxi, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-fenóxi, C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi-fenóxi, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-fenóxi, halo-
 5 C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-fenóxi, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi-fenóxi, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-fenóxi, C₁₋₆-alq(en/in)ilamino-fenóxi, di-(C₁₋₆-alq(en/in)il)amino-fenóxi, C₁₋₆-alq(en/in)il-CO-NH-fenóxi e C₁₋₆-alq(en/in)il-sulfonamida-fenóxi os termos "C₁₋₆-alq(en/in)ila", "C₃₋₈-cicloalq(en)ila", "C₃₋₈-heterocicloalq(en)ila", "Arila", "Heteroarila", "halo-C₁-
 10 ₆-alq(en/in)ila", "halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila", "halo-fenóxi", "amino-C₁₋₆-alq(en/in)ila", "amino-C₃₋₈-cicloalq(en)ila" e "amino-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila" são como definido acima.

Qualquer C₁₋₆-alq(en/in)ila que é indicado sozinho ou como uma parte de um substituinte maior contém independentemente 1, 2, 3, 4, 5 ou
 15 6 átomos de carbono.

Qualquer C₁₋₈-alq(en/in)ila que é indicado sozinho ou como uma parte de um substituinte maior contém independentemente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono.

Qualquer C₃₋₈-cicloalq(en)ila que é indicado sozinho ou como
 20 uma parte de um substituinte maior contém independentemente 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono.

Qualquer C₃₋₈-heterocicloalq(en)ila que é indicado sozinho ou como uma parte de um substituinte maior contém independentemente 2, 3, 4, 5, 6 ou 7 átomos de carbono e 1 ou 2 heteroátomos.

Qualquer Arila que é indicado sozinho ou como uma parte de
 25 um substituinte maior contém independentemente 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono.

Qualquer heteroarila que é indicado sozinho ou como uma parte de um substituinte maior contém independentemente 5, 6, 7, 8, 9 ou 10

átomos selecionados de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9 átomos de carbono e 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos.

Em outra concretização da presente invenção, as seguintes definições são aplicadas para a fórmula 7:

5 O termo "heteroátomo" refere-se a um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

"Halogênio" meio flúor, cloro, bromo ou iodo. "Halo" significa halogênio.

"Ciano" indica

10 $C \equiv N$

que é ligado ao restante da molécula via o átomo de carbono.

A expressão " C_{1-6} -alq(en/in)ila" significa C_{1-6} -alquila, C_{2-6} -alquenila ou C_{2-6} -alquinila.

15 O termo refere-se a um grupo alquila ramificado ou não ramificado apresentando de um a seis átomos de carbono, incluindo, embora sem limitação, metila, etila, prop-1-ila, prop-2-ila, 2-metil-prop-1-ila, 2-metil-prop-2-ila, 2,2-dimetil-prop-1-ila, but-1-ila, but-2-ila, 3-metil-but-1-ila, 3-metil-but-2-ila, pent-1-ila, pent-2-ila, pent-3-ila, hex-1-ila, hex-2-ila e hex-3-ila.

20 O termo " C_{2-6} -alquenila" refere-se a um grupo alquenila ramificado ou não ramificado apresentando de dois a seis átomos de carbono e uma dupla ligação, incluindo, embora sem limitação, etenila, propenila, e butenila.

25 O termo " C_{2-6} -alquinila" refere-se a um grupo alquinila ramificado ou não ramificado apresentando de dois a seis átomos de carbono e uma tripla ligação, incluindo, embora sem limitação, etinila, propinila e butinila.

A expressão " C_{1-8} -alq(en/in)ila" significa C_{1-8} -alquila, C_{2-8} -alquenila ou C_{2-8} -alquinila.

O termo "C₁₋₈-alquila" refere-se a um grupo alquila ramificado ou não ramificado apresentando de um a oito átomos de carbono, incluindo, embora sem limitação, metila, etila, prop-1-ila, prop-2-ila, 2-metil-prop-1-ila, 2-metil-prop-2-ila, 2,2-dimetil-prop-1-ila, but-1-ila, but-2-ila, 3-metil-but-1-ila, 3-metil-but-2-ila, pent-1-ila, pent-2-ila, pent-3-ila, hex-1-ila, hex-2-ila, hex-3-ila, 2-metil-4,4-dimetil-pent-1-ila e hept-1-ila.

O termo "C₂₋₈-alquenila" refere-se a um grupo alquenila ramificado ou não ramificado apresentando de dois a oito átomos de carbono e uma dupla ligação, incluindo, embora sem limitação, etenila, propenila, e butenila.

O termo "C₂₋₈-alquinila" refere-se a um grupo alquinila ramificado ou não ramificado apresentando de dois a oito átomos de carbono e uma tripla ligação, incluindo, embora sem limitação, etinila, propinila e butinila.

A expressão "C₃₋₈-cicloalq(en)ila" significa C₃₋₈-cicloalquila ou C₃₋₈-cicloalquenila.

O termo "C₃₋₈-cicloalquila" designa um carbociclo monocíclico ou bicíclico apresentando de três a oito átomos de carbono, incluindo, embora sem limitação, ciclopropila, ciclopentila, cicloexila, bicicloeptila, como 2-biciclo[2.2.1]heptila.

O termo "C₃₋₈-cicloalquenila" designa um carbociclo monocíclico ou bicíclico apresentando de três a oito átomos de carbono e uma dupla ligação, incluindo, embora sem limitação, ciclopentenila e ciclohexenila.

O termo "C₃₋₈-heterocicloalq(en)ila" significa C₃₋₈-heterocicloalquila ou C₃₋₈-heterocicloalquenila.

O termo "C₃₋₈-heterocicloalquila" designa um sistema de anel monocíclico ou bicíclico, sendo que o anel é formado por de 3 a 8 átomos selecionados de 2 a 7 átomos de carbono e 1 ou 2 heteroátomos selecionados

independentemente dentre átomos de nitrogênio, oxigênio e enxofre.

Exemplos de C₃₋₈-heterocicloalquilas compreendem pirrolidina, azepano, morfolina, piperidina, piperazina e tetraidrofurano.

O termo "C₃₋₈-heterocicloalquenila" designa um sistema de
 5 anel monocíclico ou bicíclico com uma dupla ligação, sendo que o anel é formado por de 3 a 8 átomos selecionados de 2 a 7 átomos de carbono e 1 ou 2 heteroátomos selecionados independentemente dentre átomos de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Exemplos de C₃₋₈-heterocicloalquenilas compreendem diidropirrol, diidrofurano e diidrotiofeno.

10 Quando C₃₋₈-heterocicloalq(en)ila compreende nitrogênio, então C₃₋₈-heterocicloalq(en)ila é ligado ao restante da molécula via um átomo de carbono ou átomo de nitrogênio do anel heterocíclico.

Quando C₃₋₈-heterocicloalq(en)ila não compreende nitrogênio, então C₃₋₈-heterocicloalq(en)ila é ligado ao restante da molécula via um
 15 átomo de carbono do anel heterocíclico.

O termo "halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila" designa C₁₋₆-alq(en/in)ila que é substituído por halogênio, incluindo, embora sem limitação, trifluorometila.

De forma similar, "halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila" designa C₃₋₈-cicloalq(en)ila que é substituído por halogênio, incluindo, embora sem
 20 limitação, clorociclopropano e clorocicloexano.

De forma similar, "halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila" designa halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila sendo ligado ao restante da molécula via C₁₋₆-alq(en/in)ila.

O termo "C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi" designa C₁₋₆-alq(en/in)ila sendo
 25 ligado ao restante da molécula via um átomo de oxigênio.

De forma similar, "C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi" designa C₃₋₈-cicloalq(en)ila sendo ligado ao restante da molécula via um átomo de oxigênio.

Nas expressões "C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila", "Aril-

C₁₋₆-alq(en/in)ila", "Arl-C₃₋₈-cicloalq(en)ila", "Arl-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila", "C₃₋₈-heterocicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila", "C₃₋₈-heterocicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila", "Heteroaril-C₁₋₆-alq(en/in)ila", "Heteroaril-C₃₋₈-cicloalq(en)ila", "Heteroaril-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila", "NR⁴R⁵-C₁₋₆-alq(en/in)ila", "NR⁴R⁵-C₃₋₈-cicloalq(en)ila", "NR⁴R⁵-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila", "C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi",

"C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila", "C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila" e "C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila" os termos "C₁₋₆-alq(en/in)ila", "C₃₋₈-cicloalq(en)ila", "Arla", "C₃₋₈-heterocicloalquenila", "Heteroarila", "C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi" e "C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi" são como definido acima.

O termo "Heteroarila" refere-se a sistemas heteroaromáticos monocíclicos ou bicíclicos que são selecionados do grupo que consiste de piridina, tiofeno, furano, pirrol, pirazol, triazol, tetrazol, oxazol, imidazol, tiazol, benzofurano, benzotiofeno e indol.

O termo Arila designa sistemas aromáticos monocíclicos ou bicíclicos que são selecionados do grupo que consiste de fenila e naftila.

O termo "Arl-C₁₋₆-alq(en/in)ila opcionalmente substituído" designa Aril-C₁₋₆-alq(en/in)ila, sendo que a porção arila é opcionalmente substituído, como por 1, 2 ou 3 substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halogênio, ciano, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi, C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi e C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi.

De forma similar, "Arl-C₃₋₈-cicloalq(en)ila opcionalmente substituído" designa Aril-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, sendo que a porção arila é opcionalmente substituída, como por 1, 2 ou 3 substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halogênio, ciano, C₁₋₆-

alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi, C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi e C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi.

5 De forma similar, "Aril-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila opcionalmente substituído" designa Aril-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, sendo que a porção arila é opcionalmente substituída, como por 1, 2 ou 3 substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halogênio, ciano, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi, C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi e C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi.

Em outra concretização da presente invenção, as seguintes definições são aplicadas para a fórmula 8:

15 O termo "heteroátomo" refere-se a um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

"Halogênio" significa flúor, cloro, bromo ou iodo. "Halo" significa halogênio.

"Ciano" designa

20 $C \equiv N$

que é ligado ao restante da molécula via o átomo de carbono.

"Amino" designa NH₂, que é ligada ao restante da molécula via o átomo de nitrogênio.

25 A expressão "C₁₋₆-alq(en/in)ila" significa C₁₋₆-alquila, C₂₋₆-alquenila ou C₂₋₆-alquinila.

O termo "C₁₋₆-alquila" refere-se a um grupo alquila ramificado ou não ramificado apresentando de um a seis átomos de carbono, incluindo, embora sem limitação, metila, etila, prop-1-ila, prop-2-ila, 2-metil-prop-1-ila, 2-metil-prop-2-ila, 2,2-dimetil-prop-1-ila, but-1-ila, but-2-ila, 3-metil-but-1-

ila, 3-metil-but-2-ila, pent-1-ila, pent-2-ila, pent-3-ila, hex-1-ila, hex-2-ila e hex-3-ila.

O termo "C₂₋₆-alquenila" refere-se a um grupo alquenila ramificado ou não ramificado apresentando de dois a seis átomos de carbono e uma dupla ligação, incluindo, embora sem limitação, etenila, propenila, e butenila.

O termo "C₂₋₆-alquinila" refere-se a um grupo alquinila ramificado ou não ramificado apresentando de dois a seis átomos de carbono e uma tripla ligação, incluindo, embora sem limitação, etinila, propinila e butinila.

A expressão "C₁₋₁₀-alq(en/in)ila" significa C₁₋₁₀-alquila, C₂₋₁₀-alquenila ou C₂₋₁₀-alquinila. O termo "C₁₋₁₀-alquila" refere-se a um grupo alquila ramificado ou não ramificado apresentando de um a dez átomos de carbono, incluindo, embora sem limitação, metila, etila, prop-1-ila, prop-2-ila, 2-metil-prop-1-ila, 2-metil-prop-2-ila, 2,2-dimetil-prop-1-ila, but-1-ila, but-2-ila, 3-metil-but-1-ila, 3-metil-but-2-ila, pent-1-ila, pent-2-ila, pent-3-ila, hex-1-ila, hex-2-ila, hex-3-ila, 2-metil-4,4-dimetil-pent-1-ila e hept-1-ila. O termo "C₂₋₁₀-alquenila" refere-se a um grupo alquenila ramificado ou não ramificado apresentando de dois a dez átomos de carbono e uma dupla ligação, incluindo, embora sem limitação, etenila, propenila, e butenila.

O termo "C₂₋₁₀-alquinila" refere-se a um grupo alquinila ramificado ou não ramificado apresentando de dois a dez átomos de carbono e uma tripla ligação, incluindo, embora sem limitação, etinila, propinila e butinila.

A expressão "C₃₋₈-cicloalq(en)ila" significa C₃₋₈-cicloalquila ou C₃₋₈-cicloalquenila.

O termo "C₃₋₈-cicloalquila" designa a carbociclo monocíclico ou bicíclico apresentando de três a oito átomos de carbono, incluindo, embora sem limitação, ciclopropila, ciclopentila, cicloexila, bicicloeptila, como 2-

biciclo[2.2.1]heptila.

O termo "C₃₋₈-cicloalquenila" designa a carbociclo monocíclico ou bicíclico apresentando de três a oito átomos de carbono e uma dupla ligação, incluindo, embora sem limitação, ciclopentenila e
5 ciclohexenila.

O termo "halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila" designa C₁₋₆-alq(en/in)ila que é substituído por halogênio, incluindo, embora sem limitação, trifluorometila. O termo "halo-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi" designa C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi que é substituído por halogênio, incluindo, embora sem limitação, trifluorometilóxi.

10 De forma similar, "halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila" designa C₃₋₈-cicloalq(en)ila que é substituído por halogênio, incluindo, embora sem limitação, clorociclopropano e Clorocicloexano.

De forma similar, "halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi" designa C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi que é substituído por halogênio, incluindo, embora sem
15 limitação, clorociclopropilóxi e clorocicloexilóxi.

De forma similar, "halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi" designa halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila sendo ligado ao restante da molécula via C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi.

O termo "C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi" designa C₁₋₆-alq(en/in)ila sendo
20 ligado ao restante da molécula via um átomo de oxigênio.

De forma similar, "C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi" designa C₃₋₈-cicloalq(en)ila sendo ligado ao restante da molécula via um átomo de oxigênio.

O termo "arila" designa sistemas aromáticos monocíclicos ou
25 bicíclicos que são selecionados do grupo que consiste de fenila, naftila, tiofeno, furano, benzotiofeno e benzofurano.

O termo "aril-C₁₋₆-alq(en/in)ila opcionalmente substituído" designa aril-C₁₋₆-alq(en/in)ila, sendo que a porção arila é opcionalmente substituída, como por 1, 2 ou 3 substituintes selecionados independentemente

do grupo que consiste de halogênio, ciano, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi, C₃₋₈-Cicloalq(en)ilóxi e C₃₋₈-Cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi.

De forma similar, "arila opcionalmente substituído" designa arila, sendo que o arila é opcionalmente substituído, como por 1, 2 ou 3 substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de halogênio, ciano, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi, C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi e C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi.

Nas expressões "C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila", "aril-C₁₋₆-alq(en/in)ila" e "C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi" os termos "C₁₋₆-alq(en/in)ila", "C₃₋₈-cicloalq(en)ila", "arila" e "C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi" são como definido acima.

A presente invenção compreende qualquer combinação das concretizações indicadas e também qualquer combinação das concretizações indicadas juntamente com qualquer aspecto da invenção.

Os sais da invenção são, de preferência, sais farmaceuticamente aceitáveis. Referidos sais incluem sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, sais de metal farmaceuticamente aceitáveis, sais de amônio e de amônio alquilado.

Os sais farmaceuticamente aceitáveis da invenção são, de preferência, sais de adição de ácido. Os sais de adição de ácido da invenção são, de preferência, sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da invenção formados por ácidos não-tóxicos. Sais de adição de ácido incluem sais de ácidos inorgânicos e também ácidos orgânicos. Exemplos representativos de ácidos inorgânicos vantajosos incluem ácido clorídrico,

bromídrico, iodídrico, sulfúrico, sulfâmico, fosfórico e nítrico e análogos. Exemplos representativos de ácidos orgânicos vantajosos incluem ácido fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiônico, benzóico, cinâmico, cítrico, fumárico, glicólico, láctico, maleico, málico, malônico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, etanossulfônico, tartárico, ascórbico, pamóico, glucônico, citracônico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzóico, glutâmico, bis-metilenossalicílico, metanossulfônico, etanodissulfônico, itacônico, benzenossulfônico, p-toluenossulfônico, ácidos teofilino acéticos, e também as 8-haloteofilinas, por exemplo 8-bromoteofilina e análogos. Exemplos adicionais de sais de adição de ácido orgânicos ou inorgânicos farmaceuticamente aceitáveis incluem os sais farmaceuticamente aceitáveis listados em *J. Pharm. Sci.* 1977,66,2, que é incorporado aqui por referência.

Exemplos de sais de metal incluem sais de lítio, sódio, potássio, magnésio e análogos.

Exemplos de sais de amônio e de amônio alquilado incluem sais de amônio, metil-, dimetil-, trimetil-, etil-, hidroxietil-, dietil-, n-butil-, sec-butil-, t-butil-, tetrametilamônio e análogos.

Também se compreende como sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis os hidratos, que os presentes compostos são capazes de formar.

Os compostos da presente invenção podem apresentar um ou mais centros assimétricos e pretende-se incluir no escopo da invenção quaisquer isômeros ópticos, como isômeros ópticos separados, puros ou parcialmente purificados ou misturas racêmicas dos mesmos.

Adicionalmente, quando uma dupla ligação ou um sistema de anel totalmente ou parcialmente saturado está presente na molécula, podem formar-se isômeros geométricos. Pretende-se que quaisquer isômeros geométricos, como isômeros geométricos separados, puros ou parcialmente

purificados, ou misturas dos mesmos, sejam incluídos no escopo da invenção. Da mesma forma, moléculas apresentando uma ligação com rotação restrita podem formar isômeros geométricos. Estas também devem ser incluídas no escopo da invenção.

5 Adicionalmente, alguns dos compostos da presente invenção podem existir em diferentes formas tautoméricas e pretende-se que quaisquer formas tautoméricas que os compostos são capazes de formar sejam incluídas no escopo da presente invenção.

10 Os compostos desta invenção podem existir em formas não solvatadas e também em formas solvatadas com solventes, como água, etanol e análogos. De uma forma geral, as formas solvatadas são consideradas equivalentes às formadas não solvatadas para os fins desta invenção. Formas racêmicas podem ser resolvidas nos antípodas ópticos por meio de métodos conhecidos, por exemplo, por meio de separação de sais diaestereoméricos
15 dos mesmos com um ácido opticamente ativo, e liberando o composto de amina opticamente ativo por meio de tratamento com uma base. Outro método para resolver racemizados aos antípodas ópticos baseia-se em cromatografia numa matriz opticamente ativa.

20 Compostos racêmicos da presente invenção também podem ser resolvidos a seus antípodas ópticos, p. ex. por meio de cristalização fracionada de sais d ou l (tartaratos, mandelatos ou canforsulfonato). Os compostos da presente invenção também podem ser resolvidos por meio de formação de derivados diaestereoméricos.

25 É possível usar métodos adicionais para a resolução de isômeros ópticos, conhecidos por aqueles com prática na arte. Referidos métodos incluem aqueles discutidos por J. Jaques, A. Collet e S. Wilen em "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley e Sons, New York (1981).

Compostos opticamente ativos também podem ser preparados

a partir de materiais de partida opticamente ativos.

5 A invenção também compreende pró-drogas dos presentes compostos que, ao serem administrados sofrem conversão química por meio de processos metabólicos antes de se tornarem substâncias farmacologicamente ativas.

10 A presente invenção também se refere-se a uma composição farmacêutica. Os compostos da invenção ou sais dos mesmos podem ser administrados sozinhos ou em combinação com carreadores ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis, em doses simples ou múltiplas. As composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser formuladas com carreadores ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis e também com quaisquer outros adjuvantes e excipientes de acordo com técnicas convencionais, como aqueles divulgados em adjuvantes e excipientes de acordo com técnicas convencionais, como aquelas divulgadas em Remington:
15 *The Science and Practice of Pharmacy*, 19^a edição, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

20 As composições podem ser formuladas especificamente para administração por meio de qualquer via vantajosa, como a via oral, retal, nasal, pulmonar, tópica (incluindo bucal e sublingual), transdérmica, intracistérnica, intraperitoneal, vaginal e parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica), sendo que a via oral é preferida. Deve-se considerar que a via preferida dependerá da condição geral e da idade do sujeito a ser tratado, da natureza do transtorno ou doença a ser tratada e do ingrediente ativo selecionado.

25 As composições farmacêuticas formadas por meio de combinação do composto da invenção e dos carreadores farmaceuticamente aceitáveis são então facilmente administradas numa variedade de formas de dosagem apropriadas para as vias de administração divulgadas. As formulações podem ser apresentadas vantajosamente em forma de dosagem

unitária por meio de métodos conhecidos na arte da farmácia.

Os compostos desta invenção são geralmente usados como a substância livre ou como um sal farmacêuticamente aceitável da mesma. Um exemplo é um sal de adição de ácido de um composto apresentando a utilidade da base livre. Quando um composto da invenção contém uma base livre, referidos sais são preparados de uma maneira convencional por meio de tratamento com uma solução ou suspensão de uma base livre da invenção com um equivalente químico de ácido farmacêuticamente aceitável. Exemplos representativos são indicados acima.

Composições farmacêuticas para administração oral podem ser sólidas ou líquidas. Formas de dosagem sólida para administração oral incluem, p. ex., cápsulas, tabletes, drágeas, pílulas, losangos, pós, grânulos e tablete, p. ex., colocados em uma cápsula de gelatina dura em forma de pó ou pellet ou, p. ex., em forma de uma pastilha ou losango. Onde apropriado, composições farmacêuticas para administração oral podem ser preparadas com revestimentos, como revestimentos entéricos, ou podem ser formuladas de forma a proporcionar liberação controlada do ingrediente ativo, como liberação sustentada ou prolongada de acordo com métodos bem conhecidos na arte. Formas de dosagem líquidas para administração oral incluem, p. ex., soluções, emulsões, suspensões, xaropes e elixires.

Formulações da presente invenção vantajosas para administração oral podem ser apresentadas como unidades distintas, como cápsulas ou tabletes, cada uma contendo uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo, e que podem incluir um excipiente vantajoso. Adicionalmente, as formulações oralmente vantajosas pode encontrar-se em forma de um pó ou de grânulos, de uma solução ou suspensão em um líquido aquoso ou não aquoso, ou uma emulsão líquida óleo-em-água ou água-em-óleo.

Carreadores farmacêuticos vantajosos incluem cargas ou

diluentes sólidos inertes, solução aquosa estéril e vários solventes orgânicos. Exemplos de carreadores sólidos compreendem lactose, terra alba, sacarose, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, acácia, estearato de magnésio, ácido esteárico, alquil éteres inferiores de celulose, amido de milho, amido de batata, gomas e análogos. Exemplos de carreadores líquidos compreendem xarope, óleo de amendoim, óleo de oliva, fosfolipídeos, ácidos graxos, aminas de ácido graxo, polioxietileno e água.

O carreador ou diluente podem incluir qualquer material de liberação sustentada conhecido na arte, como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila, sozinho ou misturado com uma cera.

É possível usar quaisquer adjuvantes ou aditivos empregados usualmente para referidos fins, como corantes, flavorizantes, conservantes etc., desde que eles sejam compatíveis com os ingredientes ativos.

A quantidade de carreador sólido pode variar, mas será usualmente de cerca de 25 mg a cerca de 1 g.

Usando-se um carreador líquido, a preparação pode ser em forma de um xarope, emulsão, cápsula de gelatina mole ou líquido injetável estéril, como uma solução ou suspensão líquida aquosa ou não aquosa.

É possível preparar tabletes por meio de mistura do ingrediente ativo com adjuvantes ou diluentes ordinários e, subsequente, comprimindo-se a mistura em uma máquina de tabletização convencional.

Composições farmacêuticas para administração parenteral incluem dispersões, suspensões, emulsões ou soluções injetáveis aquosas e não aquosas estéreis, e também pós estéreis a serem reconstituídos em dispersões ou soluções injetáveis estéreis antes do uso. Formulações injetáveis de depósito também devem ser consideradas como compreendidas no escopo da presente invenção.

Para administração parenteral, é possível usar soluções do composto da invenção em solução aquosa estéril, propileno glicol aquoso,

vitamina e aquosa ou óleo de gergelim ou óleo de amendoim. Se necessário, referidas soluções aquosas deveriam ser tamponadas de maneira vantajosa, e o diluente líquido deveria, primeiramente, ser tornado isotônico com suficiente solução salina ou glicose. As soluções aquosas são particularmente vantajosas para administração intravenosa, intramuscular, subcutânea e intraperitoneal. Os meios aquosos estéreis empregados são, todos, facilmente obteníveis por meio de técnicas convencionais conhecidas por aqueles com prática na arte.

Soluções para injeções podem ser preparadas dissolvendo-se o ingrediente ativo possíveis aditivos em uma parte do solvente para injeção, de preferência, água estéril, ajustando-se a solução ao volume desejado, esterilizando-se a solução e envasando-se a mesma em frascos ou ampolas vantajosas. É possível adicionar qualquer aditivo vantajoso usado convencionalmente na arte, como agentes de tonicidade, conservantes, antioxidantes, etc.

Outras formas de administração vantajosas incluem supositórios, sprays, ungüentos, cremes, géis, inalantes, adesivos dérmicos, implantes, etc.

Uma forma oral típica encontra-se na faixa de cerca de 0,001 a cerca de 100 mg/kg de peso corporal por dia, de preferência, de cerca de 0,01 a cerca de 50 mg/kg de peso corporal por dia, e, de forma mais preferida, de cerca de 0,05 a cerca de 10 mg/kg de peso corporal por dia administrados em uma ou mais dosagens, como de 1 a 3 dosagens. A dosagem exata dependerá da frequência e do modo de administração, do sexo, idade, peso e condição geral do sujeito tratado, da natureza e da gravidade do transtorno ou doença tratado e quaisquer doenças concomitantes a serem tratadas e de outros fatores evidentes para aqueles versados na arte.

As formulações podem ser apresentadas de maneira vantajosa em forma de dosagem unitária por meio de métodos conhecidos por aqueles com prática na arte. Uma forma de dosagem unitária típica para administração

oral uma ou mais vezes por dia, como de 1 a 3 vezes por dia, pode conter de 0,01 a cerca de 1000 mg, como de cerca de 0,01 a 100 mg, de preferência, de cerca de 0,05 a cerca de 500 mg, e, de forma mais preferida, de cerca de 0,5 mg a cerca de 200 mg.

- 5 Para vias parenterais, como administração intravenosa, intratecal, intramuscular e similares, tipicamente doses são da ordem de cerca de metade da dose empregada para administração oral.

Exemplos de receitas típicas para a formulação da invenção são como a seguir:

- 10 1) Tabletes contendo 5,0 mg de um composto da invenção calculado como a base livre:

Composto da invenção	5,0 mg
Lactose	60 mg
Amido de milho	30 mg
Hidroxipropilcelulose	2,4 mg
Celulose microcristalina	19,2 mg
Croscarmelose de sódio Tipo A	2,4 mg
Estearato de magnésio	0,84 mg

- 2) Tabletes contendo 0,5 mg de um composto da invenção calculado como a base livre:

Composto da invenção	0,5 mg
Lactose	46,9 mg
Amido de milho	23,5 mg
Povidona	1,8 mg
Celulose microcristalina	14,4 mg
Croscarmelose de sódio Tipo A	1,8 mg
Estearato de magnésio	0,63 mg

- 3) Xarope contendo, por mililitro:

Composto da invenção	25 mg
Sorbitol	500 mg
Hidroxipropilcelulose	15 mg
Glicerol	50 mg
Metil-parabeno	1 mg
Propil-parabeno	0,1 mg
Etanol	0,005 ml
Flavor	0,05 mg
Sacarina sódica	0,5 mg
Água	até 1 ml

4) Solução para injeção, contendo por mililitro:

Composto da invenção	0,5 mg
Sorbitol	5,1 mg
Ácido acético	0,05 mg
Sacarina sódica	0,5 mg
água	até 1 ml

Seção experimental.

A seguir, apresenta-se sete exemplos de evidência científica em suporte da presente invenção. Todas as verificações listadas são sem precedência, ou seja, não se encontrou material escrito apresentando resultados similares.

Exemplo 1. Eletrofisiologia, rato.

Relatos sugeriram que a inibição do número de neurônios dopaminérgicos espontaneamente ativos na área tegumentar ventral (VTA), i.e. o sistema mesolímbico, em ratos pode contribuir para um potencial antipsicótico de um composto (Chiodo e Bunney 1983, *J. Neurosci.*, 5, 2539-2544). No sistema mesolímbico, todos os neurolépticos aumentam inicialmente a taxa de disparo de neurônios dopaminérgicos (Tung *et al.*, 1991, *J. Neural Transm. Gen Sect.*, 84(1-2), 53-64). Após administração crônica, usualmente referidos neurolépticos diminuem a taxa de disparo a níveis pré-tratamento (Skarsfeldt 1992, *Synapse*, 10, 25-33; White e Wang 1983, *Science*, 221, 1054-1057). Este efeito inibidor sobre neurônios dopaminérgicos, que se acredita ser mediado por um bloqueio de despolarização, é considerado como sendo de significância terapêutica para o efeito antipsicótico de neurolépticos (Grace e Bunney 1986, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 238, 1092-1100). Por inferência, um composto que causa uma diminuição aguda da taxa de disparo espontâneo dos neurônios dopaminérgicos mesolímbicos poderia ser antecipado como apresentando um potencial antipsicótico de início rápido. A presença de subunidades de KCNQ em neurônios de DA na VTA em roedores é bem documentada, mas sua funcionalidade é desconhecida (Saganich *et al.* 2001, *J. Neurosci.*

21(13)4609-4624; Cooper *et al.* 2001, *J. Neurosci.*, 21(24)9529-9540). Conseqüentemente, estudou-se *in vivo* se abridores de KCNQ poderiam inibir agudamente atividade espontânea de neurônios de DA na VTA.

Sujeitos. Usou-se ratos Wistar machos (Harlan, Países Baixos) pesando de 270 a 340 g. Os animais foram alojados em um ciclo de 12 horas de luz/escuridão em condições controladas para temperatura ambiente regular ($21\pm 2^{\circ}\text{C}$) e umidade regular ($55\pm 5\%$) com alimento e água potável disponíveis *ad libitum*.

Procedimento experimental. Os ratos foram anestesiados com uma injeção intraperitoneal de hidrato de cloral (400 mg/kg). Inseriu-se então um cateter de veia femural para injeções anestésicas suplementares (100 mg/kg) e administração de droga. Animais foram então montados em uma matriz estereotática, o crânio foi exposto, e perfurou-se um orifício (0,5 x 0,5 cm) acima da área tegumentar ventral.

Realizou-se registros de células simples extracelulares empregando eletrodos extraídos de capilares de vidro e enchidos com 2 % de Pontamina Sky Blue em NaCl 2 M. A ponta do eletrodo foi quebrada sob controle de microscópio, dando uma impedância de 2,0 -8,0 M Ω a 135 Hz. O eletrodo foi então introduzido no cérebro, com o um microimpulsor [microdrive] hidráulico, objetivado para as seguintes coordenadas: 5,5 -5,0 mm posterior a Bregma; 0,5 -0,9 mm lateral à linha mediana. Potenciais de ação extracelulares foram amplificados, discriminados e monitorados em um osciloscópio e um audiomonitor. Picos discriminados foram coletados e analisados usando o programa [software] Spike 2 (Cambridge Electronic Design Ltd., Cambridge, UK) em um sistema à base de PC conectado a uma unidade de interface CED 1401 (Cambridge Electronic Design Ltd.). Neurônios dopaminérgicos presumidos foram encontrados, tipicamente, a de 7,0 -8,5 mm abaixo da superfície do cérebro e foram caracterizados por (1) um padrão de disparo lento e irregular (0,5 -10 Hz), e (2) potenciais de ação

trifásica com um componente positivo predominante, um componente negativo seguido de um componente positivo menor, com uma duração global > 2,5 ms (Bunney *et al.* 1973, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 185, 560-571).

Administração de compostos. Uma vez obtida uma taxa de disparo basal estável, administrou-se por via i.v. doses cumuladas de etil éster do ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobenzilamino)-fenil)carbâmico; faixa de doses de 0,3 a 6,0 mg/kg; faixa volumétrica de 0,15 a 1,0 ml/kg), 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida (faixa de doses de 0,03-0,3 mg/kg; faixa volumétrica de 0,1 a 1,0 ml/kg) ou N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida (faixa de doses de 0,03 a 0,5 mg/kg; faixa volumétrica de 0,12 a 1,0 ml/kg), sendo que cada injeção é separada da outra por pelo menos 3 mm. Estas doses i.v. equiparam-se às faixas de doses s.c. de 0 a 10 mg/kg.

Análise estatística. Efeitos da droga foram avaliados por meio de comparação estatística da taxa de disparo média, calculada do período de 2 a 3 minutos imediatamente antes da primeira administração de droga (linha-de-base), com a taxa de disparo média, calculada de pelo menos 60 segundos ao efeito máximo da droga. Dados foram analisados estatisticamente com um ANOVA de uma só via, seguido de teste de Student-Newman-Keuls *post hoc*. Um valor p inferior a 0,05 foi considerado significativo.

Resultados. Como se pode observar da Tabela 1, todos, etil éster do ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobenzilamino)-fenil)carbâmico, 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida, e N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida, inibiram significativamente, e de maneira dependente da dose, o disparo espontâneo de células DA na VTA de ratos anestesiados após administração aguda de composto. Estes dados corroboram que estes compostos possuem um potencial antipsicótico de início rápido.

Tabela 1. Efeitos de compostos sobre o disparo espontâneo de células DA na VTA de ratos anestesiados.

Dose cumulada (mg/kg)	etil éster do ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobenzilamino)-fenil)carbâmico	2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida	N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida
0 (carreador)	97,5 ± 1,2 (6)	97,8 ± 0,7 (8)	97,5 ± 0,8 (10)
0,03	-	95,1 ± 1,9 (4)	89,8 ± 4,5 (5)
0,1	-	88,2 ± 2,8 (5) *	81,0 ± 4,0 (5) **
0,25	-	-	74,1 ± 6,3 (4) ***
0,3	95,4 ± 5,0 (4)	74,6 ± 3,6 (4) ***	-
0,5	-	-	68,1 ± 6,0 (4) ***
0,6	-	64,1 ± 7,1 (2) ***	-
0,9	-	55,8 ± 6,5 (2) ***	-
1,0	90,5 ± 4,6 (5)	-	57,1 ± 7,9 (3) ***
2,0	81,1 ± 5,1 (5) *	-	-
4,0	67,1 ± 3,7 (4) ***	-	-
6,0	60,6 ± 0,7 (2) ***	-	-

Média ± erro padrão da média. Taxas de disparo espontâneo de células DA expressas como um percentual de taxa de disparo de linha-de-base; n é indicado em parênteses; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ em comparação com a linha-de-base (atividade de administração pré-droga).

Exemplo 2. Exposição a anfetamina, rato

Administração de D-anfetamina a roedores estimula um aumento da atividade locomotora via receptores de dopamina mesolímbica no *nucleus accumbens*. Embora a psicose psicoestimulantes possa não modelar todas as formas de esquizofrenia, ela pode ser aplicável à esquizofrenia paranóide e transtornos psicóticos não-esquizofrênicos (Krystal *et al.* pp. 214-224 em *Neurobiology of Mental Illness* ISBN 0-19-511265-2). Acredita-se que a inibição do aumento da atividade locomotora, induzido com anfetamina, é um método confiável para a avaliação de compostos com um potencial antipsicótico (Ogren *et al.*, *European J. Pharmacol.* 1984, 102, 459-464). No experimento a seguir testou-se se a inibição espontânea de neurônios de DA no circuito mesolímbico que foi avaliada acima, poderia ser traduzida em ponto de viragem antipsicótico comportamental.

Sujeitos. Usou-se ratos Wistar machos (Taconic, Dinamarca)

pesando de 170 a 240 g. Os animais foram alojados em um ciclo de 12 horas de luz/escuridão em condições controladas para temperatura ambiente regular ($21\pm 2^{\circ}\text{C}$) e umidade regular ($55\pm 5\%$) com alimento e água potável disponíveis *ad libitum*. Usou-se oito ratos em cada nível de dosagem e no grupo de controle paralelo que recebeu o carreador para o composto de teste mais d-anfetamina, e o segundo recebeu apenas injeções de carreador.

Procedimento experimental. O experimento é realizado em condições de luz normais em um recinto sem perturbações. A substância de teste é injetada s.c. 30 min antes da injeção de sulfato de d-anfetamina (0,5 mg/kg). Imediatamente após a injeção de d-anfetamina, os ratos são substituídos individualmente nas gaiolas de teste que são colocadas em uma matriz em forma de U, equipadas com 4 fontes de luz infravermelhas e fotocélulas. Os feixes de luz cruzam a gaiola 4 cm acima do piso da gaiola. O registro de uma contagem de motilidade requer a interrupção de feixes de luz adjacentes, desta forma evitando-se contagens induzidas por movimentos estacionários do rato. A motilidade (contagem) é registrada durante um período de 2 horas. A motilidade média induzida por tratamento com carreador (solução salina) na ausência de d-anfetamina é usado como linha-de-base. Os 100 % do efeito de d-anfetamina são calculados com relação à contagem da motilidade total menos a linha-de-base. A resposta em grupos que receberam composto de teste é determinada por meio da contagem de motilidade total menos a linha-de-base, expresso em porcento do resultado similar registrado no grupo de controle paralelo à base de anfetamina. O percentual de respostas é convertido a percentual de inibição, a partir do qual se calcula valores ED50 por meio de análises *log-probit*. Em um conjunto de dados paralelo, avalia-se as propriedades sedativas potenciais (inibição da motilidade) dos compostos de teste usando-se substancialmente o mesmo procedimento, exceto pelo fato de que não se administrou d-sulfato de anfetamina no início da avaliação locomotora.

Resultados. Como se pode observar da Tabela 2, todos, etil éster do ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobenzilamino)-fenil)carbâmico, N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida, 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida produziram uma inibição da

5 hiperatividade induzida com d-anfetamina em ratos. A potência com a qual seus efeitos foram exercidos foi mais forte do que sua potência de inibir atividade locomotora, ou seja, a inibição da hiperatividade induzida com anfetamina não pôde ser explicada por meio de propriedades sedativas dos compostos. Ao invés, sua eficácia poderia refletir um potencial antipsicótico

10 de etil éster do ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobenzilamino)-fenil)carbâmico, N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida e 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida. Como o lítio é bem aceito como sendo eficaz para o tratamento de mania aguda e a profilaxia de transtornos bipolares (Goldberg 2000, *J. Clin. Psychiatry* 61 (Supl. 13), 12-

15 18), embora olanzapina seja aceita em virtude de sua eficácia para o tratamento de esquizofrenia, e ambos, lítio e olanzapina, foram eficazes neste modelo, estes dados suportam um potencial para etil éster do ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobenzilamino)-fenil)carbâmico, N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida, 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida para tratar mania e transtorno bipolar e também

20 esquizofrenia.

Tabela 2. Efeitos de compostos sobre hiperatividade induzida com anfetamina no rato.

Composto	Antagonismo de anfetamina ED ₅₀ (mg/kg)± desvio padrão	Inibição da motilidade ED ₅₀ (mg/kg)± desvio padrão
Etil éster do ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobenzilamino)-fenil)carbâmico	2,3 (1,2)	>8,1
N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida	2,1 (1,5)	7,6 (4,8)
2-Ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida	2,6 (2,3)	5,3 (2,6)
Cloreto de lítio	12 (1,7)	>40
Olanzapina	0,21 (1,7)	0,72 (2,4)

Exemplo 3. Microdiálise, rato.

É de conhecimento geral que psicoestimulantes aumentam a atividade locomotora via um aumento dos níveis extracelulares de DA no *nucleus accumbens*, que é a área terminal das projeções de DA mesolímbicas (Guix *et al.*, 1992, *Neurosci. Lett.*, 138(1), 137-140; Moghaddam *et al.*, 1989, *Synapse*, 4(2), 156-161). Também se sabe que o efeito antagonista de antipsicóticos sobre a hiperlocomoção induzida com estimulante está relacionado com o efeito de antipsicóticos em inibir os níveis estimulados de DA no *nucleus accumbens* (Broderick *et al.*, 2004, *Prog. Neuropsychopharmacology and Biol. Psych.*, 28, 157-171). Assim, o *nucleus accumbens* é um sítio neuroanatômico aceito para se testar a reversão de sintomas positivos de psicose. Conseqüentemente, realizou-se os experimentos a seguir para investigar o efeito de etil éster do ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobenzilamino)-fenil)carbâmico, 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida, N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida em níveis, de linha-de-base e evocados com anfetamina, de DA no *nucleus accumbens* de ratos que se movem livremente. Os experimentos foram realizados de tal forma que os dados podem ser associados com os dados comportamentais obtidos acima.

Sujeitos. Usou-se ratos Sprague-Dawley machos (Charles River), pesando inicialmente de 275 a 300 g. Os animais foram alojados em um ciclo de 12 horas de luz/escuridão em condições controladas para temperatura ambiente regular (21±2°C) e de umidade regular (55±5%) com alimento e água potável *ad libitum*.

Cirurgia. Animais foram anestesiados com *hypnorm/dormicum* (2 ml/kg s.c.) e cânulas-guias intracerebrais (CMA/12) foram implantados estereotaxicamente, posicionando-se a ponta de sonda de diálise no *nucleus accumbens* (coordenadas: 1,7 mm anterior ao bregma, -1,2 mm lateral ao bregma, 8,0 mm ventral à dura). Aplicou-se parafusos-âncora e cimento

acrílico para fixação da cânula-guia. A temperatura corporal dos animais foi mantida a 37°C por meio de uma sonda retal e uma placa de aquecimento. Os ratos foram deixados recuperar-se da cirurgia durante 2 dias, alojados individualmente em gaiolas.

5 Procedimento experimental. No dia do experimento, inseriu-se uma sonda de microdiálise (CMA/12, 0,5 mm de diâmetro, 2 mm de comprimento) através da cânula-guia do animal consciente. As sondas foram conectadas a uma bomba de microinjeção via uma "dobradiça" de canal duplo que permitiu aos animais movimentos irrestritos. Perfusão da sonda de
10 microdiálise com solução de Ringer filtrada (145 mM de NaCl, 3 mM de KCl, 1 mM de MgCl₂, 1,2 mM de CaCl₂) foi mantida durante a duração do experimento, a uma taxa de fluxo constante de 1 µl/min. Após 180 min de estabilização, iniciou-se os experimentos. Dialisados foram coletados a cada 20 min. Após os experimentos os ratos foram sacrificados por meio de
15 decapitação, seus cérebros removidos, congelados e fatiados para verificação de colocação de sonda.

Administração de compostos. 2-Ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida (5 mg/kg), N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida (5 mg/kg), retigabina (8,1 mg/kg) ou carreador
20 (10 % de 2-hidróxi-propil-beta-ciclodextrina, isotônico pH 5-7) foi administrado subcutaneamente em um volume de 2,5 ml/kg. Trinta min após a primeira administração, administrou-se sulfato de dex-anfetamina (0,5 mg/kg s.c.).

Análise de dialisado. A concentração de dopamina (DA) nos
25 dialisados foi avaliada por meio de HPLC com detecção eletroquímica. O constituintes do dialisado foram separados por meio de cromatografia líquida de fase invertida (ODS 150 x 3 mm, 3 µM). Fase móvel consistiu de 90 mM de NaH₂PO₄, 50 mM de citrato de sódio, 367 mg/l de ácido sódio 1-octanossulfônico, 50 µM de EDTA e 8 % de acetonitrila (pH 4,0) a uma taxa

de fluxo de 0,5 ml/min. Realizou-se detecção eletroquímica de DA usando-se um detector coulométrico; potencial ajustado como $E1 = -75$ mV e $E2 = 300$ mV (célula de guarda a 350 mV) (Coulochem II, ESA). Calculou-se as médias dos níveis de DA no dialisado nas três amostras de diálise precedendo a administração de composto, e isto foi usado como nível de DA de linha-de-base (100 %).

Análise estatística. Calculou-se as médias dos níveis de DA no dialisado nas três amostras de diálise precedendo a administração de composto e isto foi usado como nível de DA de linha-de-base (100 %).

Dados foram analisados empregando-se análises de variância de medição repetidas, seguidas de testes *post hoc* (teste de Tukey), quando apropriado. * $P < 0,05$ foram considerados significativos.

Resultados. Como se pode ver na Tabela 3, etil éster do ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobenzilamino)-fenil)carbâmico ($P < 0,001$), 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida ($P < 0,05$) e N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida ($P = 0,002$) restringiram significativamente o aumento, induzido com anfetamina, dos níveis extracelulares de DA no *nucleus accumbens* de ratos que se movem livremente. Nem 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida, N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida nem retigabina afetaram significativamente o nível basal de DA extracelular nesta região (dados não mostrados). Estes dados sugerem que o efeito antagonista do etil éster do ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobenzilamino)-fenil)carbâmico, 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida, e N-(2,6-dimemil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida sobre a atividade, induzida com anfetamina, em ratos, como observado acima, i.e. atividade antipsicótica, está eficazmente associada com uma restrição dos níveis de DA provocados no *nucleus accumbens*, o que acentua adicionalmente o potencial antipsicótico destes compostos. A observação de

que apenas níveis de DA provocados foram afetados, mas não níveis de DA basais, sugere um baixo risco de se causar anedonia, uma característica que é observada transientemente, mas freqüentemente, com antipsicóticos usados clinicamente (atenção: Eu ouvi isto sendo mencionado em várias conferências, mas ainda procuro por uma referência).

Tabela 3. Efeitos de compostos sobre o aumento, evocado com anfetamina, dos níveis de DA no *nucleus accumbens* de ratos que se movem livremente.

Tempo (min)	Anfetamina + carreador % de linha-de-base	Anfetamina + 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida (5 mg/kg) % da linha-de-base	Anfetamina + N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida (5 mg/kg) % da linha-de-base	Anfetamina + etil éster do ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobenzilamino)-fenil)carbâmico (8,1 mg/kg) % da linha-de-base
-40	91 + 6	95 + 6	108 + 5	105 ± 3
-20	96 + 5	106 + 5	100 + 3	99 + 6
0	112 + 7	99 + 4	91 + 4	96 + 6
20	168 + 19	125 + 9	112 + 12	160 + 11
40	338 + 27	264 + 39	227 + 46	241 ± 33
60	375 + 46	265 + 17*	262 ± 53*	221 ± 26*
80	319 + 59	231 + 22	195 ± 38*	217 + 14*
100	232 + 48	167 + 25	172 + 24	173 ± 9
120	162 ± 37	109 + 11	166 + 32	139 + 9
140	129 ± 27	93 + 15	129 ± 35	120 + 9

Mostra-se níveis de DA normalizados no *nucleus accumbens* de ratos que se movem livremente. * $P < 0,05$ em comparação com o grupo de anfetamina-carreador, ao mesmo tempo.

Exemplo 4. Sensibilização com anfetamina, camundongo.

Dados clínicos implicam em que pacientes bipolares e esquizofrênicos não tratados com anfetamina apresentam uma resposta exagerada à primeira dose de anfetamina, implicando em que estes pacientes podem apresentar uma sensibilização dopaminérgica (Strakowski *et al.* 1996, *Biol. Psychiatry* 40, 872-880, Lieberman *et al.* 1987, *Psychopharmacology*, 91, 415-433, Strakowski *et al.*, 2001, *CNS Drugs* 15, 701-708). Este fenômeno é modelado em roedores quando a administração intermitente repetida de anfetamina leva a um aumento progressivo na resposta comportamental a uma exposição a anfetamina, um fenômeno conhecido

como sensibilização comportamental (Robinson e Berridge, *Brain Research Rev.* 1993, 18(3):247-91). Acredita-se que a via de dopamina mesolímbica é o principal circuito neural envolvido nesta sensibilização comportamental (Robinson e Becker, *Brain Research* 1986, 396(2): 157-98). A inibição da resposta comportamental a uma exposição aguda a anfetamina em animais sensibilizados é proposta como um modelo para se avaliar o potencial antipsicótico ou antimaníaco de compostos.

Sujeitos. Usa-se camundongos NMRI machos (Charles River) pesando aproximadamente 35 g. Os animais foram alojados a 6 camundongos por gaiola em um ciclo de 12 horas de luz/escurecimento em condições controladas para temperatura ambiente regular ($21\pm 2^{\circ}\text{C}$) e umidade regulada ($55\pm 5\%$) com alimento e água potável disponíveis *ad libitum*. Usa-se 12 camundongos para cada grupo experimental.

Procedimento experimental. Todos os camundongos são pré-tratados uma vez ao dia durante cinco dias com sulfato de d-anfetamina (2,5 mg/kg s.c.) ou com solução salina (10 ml/kg). Durante os 17 dias entre o último dia de pré-tratamento e o último dia de teste, os animais são mantidos em sua gaiola de repouso recebendo o tratamento padrão como descrito acima. O experimento é realizado em condições normais de luz em um ambiente sem perturbação. Os camundongos são tratados com substância de teste ou carreador e colocados individualmente nas gaiolas de teste durante 30 min. Os camundongos são então expostos a sulfato de D-anfetamina (1,25 mg/kg s.c.) ou solução salina (5 ml/kg) e substituídos na gaiola de teste e inicia-se a aquisição de dados. Fontes de luz infravermelha 5 x 8 e fotocélulas interestruadas por 4 cm monitoram a atividade locomotora. Os feixes de luz atravessam a gaiola 1,8 cm acima do fundo da gaiola. O registro da contagem de motilidade requer interrupção de feixes de luz adjacentes, evitando com isso contagens induzidas por movimentos estacionários dos camundongos.

Administração de compostos. Camundongos pré-tratados com

anfetamina e camundongos pré-tratados com carreador foram tratados s.c. com etil éster do ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobenzilamino)-fenil)carbâmico (0-10 mg/kg), 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida (0-5 mg/kg) ou N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida (0-5 mg/kg) ou carreador (10 % de 2-hidróxi-propil-beta-ciclodextrina, isotônica, pH 5-7, 5 ml/kg) 30 min antes da aquisição de dados.

Análises de dados. Calculou-se as médias das contagens totais obtidas no teste de 30 min para cada grupo de animais, e isto foi usado para o cálculo dos efeitos da droga da seguinte maneira: A motilidade média induzida por uma exposição a anfetamina em animais pré-tratados com anfetamina é usado como a resposta sensibilizada. A motilidade média induzida por uma exposição a carreador de animais pré-tratados com carreador é usada como uma resposta de motilidade de linha-de-base. O valor de linha-de-base é subtraído do valor de resposta a sensibilizados com anfetamina e considerado como sendo 100 %, i.e. a resposta sensibilizada. Este cálculo é repetido para cada grupo de dose e o valor para cada grupo de dose é expresso subsequentelemente relativamente ao valor de 100 %. Ou seja, a resposta em grupos sensibilizados com anfetamina recebendo composto de teste é determinada, portanto, como a resposta sensibilizada menos a motilidade de linha-de-base, expresso em percentual do resultado similar registrado no grupo de resposta sensibilizado com anfetamina. As respostas percentuais são convertidas a percentual de inibição e expostas a análise de *log-probit*, produzindo, com isso, uma ED50 para inibir a resposta sensibilizada. De forma similar, uma ED50 para inibir a motilidade de linha-de-base é calculada expressando a resposta de motilidade em animais tratados com droga, pré-tratados com carreador, expostos a carreador, relativamente à resposta de motilidade de linha-de-base. Subsequentelemente, é possível calcular um valor de índice terapêutico dividindo-se a primeira ED50 pela segunda.

Resultados. Como se pode ver na Tabela 4, todos: etil éster do ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobenzilamino)-fenil)carbâmico, N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida e 2-Ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida e também aquele composto antimaníaco, lítio, e o antipsicótico olanzapina, inibem a hiperatividade induzida por uma exposição a anfetamina em camundongos sensibilizados. A potência com a qual estes compostos exercem este efeito é mais forte do que a potência com a qual estes compostos inibem a motilidade de linha-de-base. Ou seja, os compostos apresentam um efeito calmante, i.e. efeito antipsicótico/antimaníaco, que é separável de seus efeitos sedativos (i.e. índice terapêutico > 1). Esta separação é característica para neurolépticos (Kapur e Mamo 2003, *Biol. Psych.* 27(7), 1081-1090) e, portanto, corrobora para um potencial

antipsicótico/antimaníaco para etil éster do ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobenzilamino)-fenil)carbâmico, N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida, 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida.

Tabela 4. Efeitos de compostos sobre uma resposta comportamental sensibilizada para anfetamina em camundongos.

Composto	Inibição de resposta sensibilizada com anfetamina. ED50 ($\pm$ S.D.) (mg/kg)	Inibição da motilidade de linha-de-base ED50 ($\pm$ S.D.) (mg/kg)	Índice terapêutico
etil éster do ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobenzilamino)-fenil)carbâmico	4,4 (1,4)	7,6 (1,3)	2
N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida	1,6 (1,2)	>2,5	>1
2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida	1,2 (1,3)	2,2 (1,3)	2
N-(4,6-dimetil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-2-(4-fluoro-benzil)-acetamida	0,4	2,2	5

(2,6-difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida do ácido hexanóico	2,4	>5	>2
2-ciclopentil-N-(4,6-dimetil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-acetamida	0,9	2,5	3
N-(2-Bromo-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-propionamida	3,1	6,0	2
N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,3-dimetil-butiramida	1,4	3,1	2
etil éster do ácido [2-amino-4-(2,4,6-trimetil-benzilamino)-fenil]-carbâmico	1,7	4,3	3
2-ciclopentil-N-(2-metóxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida	1,7	3,0	2
cloreto de lítio	34 (7,2)	>>4 0	>>1
Olanzapina	0,11 (1,4)	>0,31	>3

Exemplo 5. Evitação condicionada, rato.

No modelo de resposta de evitação condicionada (CAR, *conditioned avoidance response*), ratos são treinados para responder a um estímulo dentro de um tempo fixo mediante movimentação de um lugar para outro de forma a evitar um choque na planta do pé. Antipsicóticos suprimem seletivamente a resposta de evitação dentro de uma determinada faixa de dosagem sem suprimir o comportamento de escape eliciado pela ocorrência de choque na planta dos pés. O modelo CAR é considerado como sendo um modelo animal preditivo e confiável que é sensível a compostos com um potencial antipsicótico. Assim, mostrou-se que todos os antipsicóticos clinicamente eficazes inibem CAR (Wadenberg e Hicks, *Neuroscience and Biobehav Rev* 23, 851-862, 1999).

Sujeitos. Usa-se ratos Wistar machos (Taconic, Dinamarca) pesando 150 g no início do estudo. Os ratos são alojados aos pares e mantidos em um ciclo de 12 horas de luz/escuridão (luzes ligadas às 06:00). Os animais são alimentados uma vez ao dia (aprox. 6 pelotas/rato) para manter os ratos a

80 % de seu peso em regime de alimentação livre. Água é disponibilizada *ad libitum*. Temperatura ($21 \pm 1^{\circ}\text{C}$) e umidade relativa ($55 \pm 5\%$) são controladas automaticamente.

Procedimento experimental. O teste de evitação condicionada é conduzido empregando-se quatro caixas de transporte automatizadas (ENV-010M, MED-Associates) cada uma colocada em uma câmara de som atenuado. Cada caixa é dividida em dois compartimentos por meio de uma partição com uma abertura. A posição do animal e [seus] cruzamentos de um compartimento para o outro são detectados por duas fotocélulas colocadas de cada lado da parede divisória. Mediante apresentação dos estímulos condicionados (CS, *conditioned stimuli*), tom e luz, os animais têm 10 s para atravessar para o outro compartimento da caixa de transporte para desativar os CS (fim do teste) e evitar a ocorrência do estímulo não condicionado (UCS, *unconditioned stimulus*). Se o rato permanecer no mesmo compartimento durante mais de 10 segundos, o UCS é apresentado como choques na planta do pé mistos de 0,5 mA até efetuarem a escapada, ou de 10 s de duração máxima. Avalia-se as seguintes variáveis comportamentais: evitação (resposta aos CS dentro de 10 s); escape (resposta a CS + UCS); falhas de escape (falha de responder); cruzamentos inter-ensaio e atividade locomotora. Os ratos são habituados na caixa de transporte 3 min antes de cada sessão. Durante o treinamento, cada sessão de teste consiste de 30 ensaios com intervalos inter-ensaio variando randomicamente entre 20 s e 30 s. O treinamento é realizado até que os ratos apresentem uma evitação de 80 % ou mais, em 3 dias consecutivos. O teste é precedido por um pré-teste no dia anterior, dando origem a um valor de linha-de-base para cada animal, assim os animais servem como seu próprio controle. Usa-se de sete a oito ratos em cada nível de dose. Inclui-se também um grupo de controle paralelo recebendo o carreador do

composto de teste.

Administração de composto. Etil éster do ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobenzilamino)-fenil)carbâmico (5 e 10 mg/kg), N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida (2,5 e 5 mg/kg) e 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida (2,5 e 5 mg/kg) foram administrados s.c. 30 min antes do teste, em um volume de 5 ml/kg. Todos os compostos foram dissolvidos em um carreador de 10 % de 2-hidróxi-propil-beta-ciclodextrina (isotônica com glicose, pH 5-7).

Análises estatísticas. Os efeitos de compostos sobre comportamentos de evitação e falha de escape foram avaliados estatisticamente por meio de um ANOVA de medidas repetidas, de mão dupla, seguido de comparações *post hoc* (método de Student-Newman-Keuls) quando apropriado. Níveis de $P < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados. Como se pode ver na Tabela 5, todos, etil éster do ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobenzilamino)-fenil)carbâmico, 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida, e N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida, reduziram significativamente o número de evitações indicativas de uma atividade similar a antipsicótica de 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida e N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida (5 mg/kg) e etil éster do ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobenzilamino)-fenil)carbâmico (10 mg/kg). Nenhuma das doses testadas causou quaisquer incidências de falhas de escape, correspondendo à falta de efeito sobre o desempenho motor (dados não mostrados). Em conclusão, estes dados corroboram para um potencial antipsicótico de etil éster do ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobenzilamino)-fenil)carbâmico, N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida, 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida.

Tabela 5. Efeitos de compostos sobre a resposta de evitação condicionada em ratos.

Tratamento	% de Inibição de evitação (desvio padrão) relativamente à linha-de-base
Carreador (10 % Hpbeta)	-2 (4,2)
etil éster do ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobenzilamino)-fenil)carbâmico, 5 mg/kg	1 (6,7)
etil éster do ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobenzilamino)-fenil)carbâmico, 10 mg/kg	59 (37) *** P < 0,001
2-Ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida, 2,5 mg/kg	5 (3,5)
2-Ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida, 5 mg/kg	65 (36) *** P < 0,001
N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida, 2,5 mg/kg	1 (14)
N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida, 5 mg/kg	71 (26) *** P < 0,001

Exemplo 6. Teste de nado forçado, camundongo.

O espectro esquizofrênico de sintomas envolve um aglomerado de sintomas negativos incluindo anedonia, reclusão social e achatamento emocional. Referidos sintomas são tratados inadequadamente com antipsicóticos correntemente disponíveis (Duncan *et al.* 2004, *Schizophr. Res.*, 71(2-3), 239-248; Meltzer *et al.* 1986, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 6(6), 329-338). O teste de nado forçado é um modelo amplamente e frequentemente usado para avaliação pré-clínica de atividade antidepressiva (Porsolt *et al.* 1977, *Arch. Int. Pharmacodyn.* 229, 327-336). Para testar se etil éster do ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobenzilamino)-fenil)carbâmico, 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida ou N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida poderiam apresentar um efeito similar a antidepressivo ou elevador do humor, estes compostos foram testados no teste de nado forçado ao camundongo.

Sujeitos. Usou-se camundongos NMRI machos (Charles River) pesando de 23 a 25 g. Os camundongos foram mantidos à base de 8

camundongos por gaiola em um ciclo de 12 horas de luz/escurecimento em condições controladas para temperatura ambiente regular ($21\pm 2^{\circ}\text{C}$) e umidade controlada ($55\pm 5\%$) com alimento e água potável disponíveis *ad libitum*. Usou-se 8 camundongos para cada grupo experimental.

5 Procedimento experimental. Os camundongos foram colocados em um béquer de 2000 ml contendo 1200 ml de água tépida (25°C) e deixados nadando durante 6 min. O desempenho dos camundongos foi registrado em vídeo, digitalizado e analisado por meio de um sistema de análise digital (Bioobserve). O tempo dispendido imóvel durante os últimos 3
10 min. da sessão de teste foi quantificado para cada camundongo.

Tratamento. Trinta minutos antes do teste, camundongos foram tratados s.c. com N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida, 2-Ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida ou carreador (10%-2-OH-propil-ciclodextrina, 10 ml/kg). Adicionalmente,
15 como controle positivo, incluiu-se imipramina-HCl (40 mg/kg) e um controle de solução salina (10 ml/kg).

Análises. O tempo dispendido imóvel foi comparado estatisticamente em todos os grupos experimentais contra o grupo de controle relevante por meio de uma análise de variância de uma só via. Empregou-se
20 um teste *post-hoc* (Student-Newman-Keuls) quando apropriado. Níveis $P < 0,05$ foram considerados significativos.

Resultados. Como se pode ver da Tabela 6, ambos, 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida e N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida reduziram significativamente o
25 tempo dispendido em imobilidade durante os de 3 a 6 min de nado com camundongos. Sua eficácia foi inferior a, porém comparável com, o efeito de uma dose antidepressiva de imipramina-HCl. Em contraste, o antipsicótico olanzapina só apresentou um fraco efeito neste teste, alinhando-se com a observação de que este composto apresenta um efeito inadequado sobre

sintomas negativos em humanos. Estes dados corroboram para um potencial antidepressivo de 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida e N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida que pode traduzir-se em um potencial para tratar sintomas negativos em pacientes esquizofrênicos.

Tabela 6. Efeitos de compostos sobre a imobilidade no teste de nado forçado aos camundongos.

Dose: mg/kg	2-Ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)acetamida	N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida	Olanzapina	Imipramina-HCl
	Imobilidade em % (± desvio padrão)	Imobilidade em % (± desvio padrão)	Imobilidade em % (± desvio padrão)	Imobilidade em % (± desvio padrão)
carreador	100 (6,6)	100 (6,6)	100 (6,61)	100 (7,1)
0,31	-	-	96 (14)	-
1,3	97,5 (6,3)	102 (4,6)	95 (11)	-
2,5	97 (6,7)	96,7 (7,5)	-	-
5,0	81,0 (18)*	82,3 (20)*	-	-
40	-	-	-	73,8 (22)*

Exemplo 6. Efluxo relativo através do canal de KCNQ2.

Isto exemplifica um protocolo de seleção de KCNQ2 para se avaliar compostos da presente invenção. O ensaio mede o efluxo relativo através do canal de KCNQ2, e foi realizado de acordo com um método descrito por Tang *et al.* (Tang, W. *et al.*, *J. Biomol. Screen.* 2001, 6, 325-331) para canais de potássio hERG com as modificações descritas abaixo.

Um quantidade adequada de células CHO expressando de forma estável canais de KCNQ2 direcionados para voltagem foram plaqueadas numa densidade suficiente para proporcionar uma camada mono-confluyente no dia do experimento. Células foram semeadas no dia anterior ao experimento e carregadas com 1 µCi/ml [⁸⁶Rb] de um dia para o outro. No dia do experimento, células foram lavadas com um tamponador contendo HBSS. Células foram pré-incubadas com droga durante 30 minutos e o efluxo de ⁸⁶Rb⁺ foi estimulador com uma concentração submáxima de KCl 15 mM KCl na presença contínua de droga durante mais 30 minutos. Após um período de

incubação apropriado, o sobrenadante foi removido e contado em um contador de cintilação líquida (Tricarb). Células foram lisadas com NaOH 2 mM e contou-se a quantidade de $^{86}\text{Rb}^+$. O efluxo relativo foi calculado

$$5 \quad \frac{((\text{CPM}_{\text{sobrenadante}}/(\text{CPM}_{\text{sobrenadante}} + \text{CPM}_{\text{célula}}))_{\text{Composto}}/(\text{CPM}_{\text{sobrenadante}}/(\text{CPM}_{\text{sobrenadante}} + \text{CPM}_{\text{célula}}))_{\text{KCl } 15\text{mM}})*100 - 100.$$

Os compostos da invenção apresentam uma EC50 inferior a 2000 nM, na maior parte dos casos inferior a 2000 nM e, em muitos casos, inferior a 200 nM. Assim, os compostos da invenção são considerados úteis
 10 no tratamento de doenças associadas com os canais de potássio da família KCNQ.

Todas as referências não-patentes, patentes, e pedidos de patentes indicados nesta descrição são incorporados aqui integralmente por referência, e no mesmo grau como se cada um fosse incorporado
 15 individualmente por referência.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para tratar ou reduzir os sintomas de esquizofrenia, caracterizado pelo fato de que referido método compreende administrar a um hospedeiro que disto necessita uma quantidade eficaz de um composto capaz de incrementar seletivamente o fluxo de íons através de canais de potássio KCNQ.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que sintomas positivos de esquizofrenia são reduzidos.

3. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que sintomas negativos de esquizofrenia são reduzidos.

4. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que sintomas cognitivos de esquizofrenia são reduzidos.

5. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que um ou mais dentre sintomas positivos, negativos e cognitivos da esquizofrenia são reduzidos.

6. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que os sintomas de um ou mais dos subtipos de esquizofrenia selecionados do grupo que consiste do subtipo catatônico, do subtipo aracnóide, do subtipo desorganizado, e do subtipo residual, são reduzidos.

7. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, caracterizado pelo fato de que referido composto capaz de incrementar seletivamente o fluxo de íons através de canais de potássio KCNQ é eficaz em um modelo preditivo para um potencial antipsicótico de referido composto.

8. Método de acordo com a reivindicação 7 caracterizado pelo fato de que referido modelo é selecionado do grupo que consiste do teste de hiperatividade aguda induzida por estimulante, do teste de hiperatividade sensibilizada induzida com anfetamina, do teste de evitação condicionada, do teste de disparo espontâneo de células de DA mesolímbica e do teste de nado forçado ao camundongo.

9. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 7 a 8, caracterizado pelo fato de que referido composto é eficaz em mais do que um modelo preditivo para um potencial antipsicótico de referido composto.

5 10. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, caracterizado pelo fato de que referido composto não manifesta, em qualquer grau razoável, quaisquer efeitos colaterais associados com o mecanismo de ação de compostos conhecidos para tratamento de esquizofrenia.

10 11. Método de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que referidos efeitos colaterais associados com compostos conhecidos para tratamento de esquizofrenia é mediado diretamente através da modulação de receptor de dopamina D2.

15 12. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, caracterizado pelo fato de que referido composto é administrado numa quantidade acima de 1 mg/dia.

13. Método de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que referido composto é administrado numa quantidade acima de 5 mg/dia, acima de 10 mg/dia ou acima de 50 mg/dia.

20 14. Método de acordo com a reivindicação 12 ou 13, caracterizado pelo fato de que referida quantidade é administrada uma vez ao dia ou mais de uma vez ao dia.

25 15. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 14, caracterizado pelo fato de que referido composto apresenta um rápido início de ação.

16. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 14 caracterizado pelo fato de que os sintomas de esquizofrenia são reduzidos mais rapidamente do que compostos conhecidos para tratar referidos sintomas de esquizofrenia.

17. Método de acordo com a reivindicação 15 ou reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que os referidos sintomas de esquizofrenia são reduzidos após duas semanas, de preferência, após uma semana, sendo ainda mais preferido dentro de uma semana, ainda mais preferido após dois dias, sendo ainda mais preferido dentro de dois dias e, da forma mais preferível, após um dia.

18. Método para tratar ou reduzir os sintomas de esquizofrenia, caracterizado pelo fato de que referido método compreende administrar a um hospedeiro que disto necessita uma quantidade eficaz de um composto capaz de incrementar seletivamente o fluxo de íons através de canais de potássio KCNQ, e sendo que referido composto capaz de incrementar o fluxo de íons através de canais de potássio KCNQ é eficaz em um modelo preditivo para um potencial antipsicótico de referido composto.

19. Método de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que referido modelo preditivo para um potencial antipsicótico de referido composto é selecionado do grupo que consiste do teste de hiperatividade aguda induzida por estimulante, do teste de hiperatividade sensibilizada induzida com anfetamina, do teste de evitação condicionada, do teste de disparo espontâneo de células DA mesolímbicas e do teste de nado forçado ao camundongo.

20. Método de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que referido composto é eficaz em mais do que um de referidos modelos preditivos para um potencial antipsicótico.

21. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 18 a 20, caracterizado pelo fato de que sintomas positivos de esquizofrenia são reduzidos.

22. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 18 a 20, caracterizado pelo fato de que sintomas negativos de esquizofrenia são reduzidos.

23. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 18 a 20, caracterizado pelo fato de que sintomas cognitivos de esquizofrenia são reduzidos.

5 24. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 18 a 20, caracterizado pelo fato de que um ou mais dentre sintomas positivos, negativos e cognitivos da esquizofrenia são reduzidos.

10 25. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 18 a 20, caracterizado pelo fato de que os sintomas de um ou mais dos subtipos de esquizofrenia selecionados do grupo que consiste do subtipo catatônico, do subtipo paranóide, do subtipo desorganizado, e do subtipo residual são reduzidos.

15 26. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 18 a 25, caracterizado pelo fato de que referido composto não manifesta, em qualquer grau razoável, quaisquer efeitos colaterais associados com o mecanismo de ação de compostos conhecidos para tratamento de esquizofrenia.

20 27. Método de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que referidos efeitos colaterais associados com compostos conhecidos para tratamento de esquizofrenia são mediados diretamente através da modulação de receptor de dopamina D2.

28. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 18 a 27, caracterizado pelo fato de que referido composto é administrado numa quantidade acima de 1 mg/dia.

25 29. Método de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que referido composto é administrado numa quantidade acima de 5 mg/dia, acima de 10 mg/dia ou acima de 50 mg/dia.

30. Método de acordo com a reivindicação 28 ou 29, caracterizado pelo fato de que referida quantidade é administrada uma vez ao dia ou mais de uma vez ao dia.

31. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 18 a 30, caracterizado pelo fato de que referido composto apresenta um rápido início de ação.

5 32. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 18 a 31, caracterizado pelo fato de que os sintomas de esquizofrenia são reduzidos mais rapidamente do que compostos conhecidos para tratar referidos sintomas de esquizofrenia.

10 33. Método de acordo com a reivindicação 31 ou reivindicação 32, caracterizado pelo fato de que os referidos sintomas de esquizofrenia são reduzidos após duas semanas, de preferência, após uma semana, sendo ainda mais preferido dentro de uma semana, ainda mais preferido após dois dias, sendo ainda mais preferido dentro de dois dias e, da forma mais preferível, após um dia.

15 34. Método para tratar ou reduzir os sintomas de esquizofrenia, caracterizado pelo fato de que referido método compreende administrar a um hospedeiro que disto necessita uma quantidade eficaz de um composto capaz de incrementar seletivamente o fluxo de íons através de canais de potássio KCNQ e sendo que referido composto não manifesta, em qualquer grau razoável, quaisquer efeitos colaterais associados com compostos conhecidos
20 para tratamento de esquizofrenia.

35. Método de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que referidos efeitos colaterais associados com compostos conhecidos para tratamento de esquizofrenia são mediados diretamente através de modulação de receptor de dopamina D2.

25 36. Método de acordo com a reivindicação 34 ou 35, caracterizado pelo fato de que sintomas positivos de esquizofrenia são reduzidos.

37. Método de acordo com a reivindicação 34 ou 35, caracterizado pelo fato de que sintomas negativos de esquizofrenia são

reduzidos.

38. Método de acordo com a reivindicação 34 ou 35, caracterizado pelo fato de que sintomas cognitivos de esquizofrenia são reduzidos.

5 39. Método de acordo com a reivindicação 34 ou 35, caracterizado pelo fato de que um ou mais dos sintomas positivos, negativos e cognitivos da esquizofrenia são reduzidos.

10 40. Método de acordo com a reivindicação 34 ou 35, caracterizado pelo fato de que os sintomas de um ou mais dos subtipos de esquizofrenia selecionados do grupo que consiste do subtipo catatônico, do subtipo paranóide, do subtipo desorganizado, e do subtipo residual, são reduzidos.

15 41. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 34 a 40, caracterizado pelo fato de que referido composto capaz de incrementar seletivamente o fluxo de íons através de canais de potássio KCNQ é eficaz em um modelo preditivo para um potencial antipsicótico de referido composto.

20 42. Método de acordo com a reivindicação 41, caracterizado pelo fato de que referido modelo é selecionado do grupo que consiste do teste de hiperatividade aguda induzida por estimulante, do teste de hiperatividade sensibilizada induzida com anfetamina, do teste de evitação condicionada, do teste de disparo espontâneo de células DA mesolímbicas e do teste de nado forçado ao camundongo.

25 43. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 41 a 42, caracterizado pelo fato de que referido composto é eficaz em mais do que um modelo preditivo para um potencial antipsicótico de referido composto.

44. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 34 a 43, caracterizado pelo fato de que referido composto é administrado

numa quantidade acima de 1 mg/dia.

45. Método de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de que referido composto é administrado numa quantidade acima de 5 mg/dia, acima de 10 mg/dia ou acima de 50 mg/dia.

5 46. Método de acordo com a reivindicação 44 ou 45, caracterizado pelo fato de que referida quantidade é administrada uma vez ao dia ou mais de uma vez ao dia.

10 47. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 34 a 46, caracterizado pelo fato de que referido composto apresenta um rápido início de ação.

48. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 34 a 47, caracterizado pelo fato de que os sintomas de esquizofrenia são reduzidos mais rapidamente do que compostos conhecidos para tratar referidos sintomas de esquizofrenia.

15 49. Método de acordo com a reivindicação 47 ou reivindicação 48, caracterizado pelo fato de que os referidos sintomas de esquizofrenia são reduzidos após duas semanas, de preferência, após uma semana, sendo ainda mais preferido dentro de uma semana, ainda mais preferido após dois dias, sendo ainda mais preferido dentro de dois dias e, da forma mais preferível,
20 após um dia.

50. Método para tratar ou reduzir os sintomas de esquizofrenia, caracterizado pelo fato de que referido método compreende administrar a um hospedeiro que disto necessita uma quantidade eficaz de um composto capaz de incrementar seletivamente o fluxo de íons através de canais de potássio KCNQ e sendo que referido composto é administrado numa quantidade acima
25 de 1 mg/dia.

51. Método de acordo com a reivindicação 50, caracterizado pelo fato de que referido composto é administrado numa quantidade acima de 5 mg/dia, acima de 10 mg/dia ou acima de 50 mg/dia.

52. Método de acordo com a reivindicação 50 ou 51, caracterizado pelo fato de que referida quantidade é administrada uma vez ao dia ou mais de uma vez ao dia.

5 53. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 50 a 52, caracterizado pelo fato de que sintomas positivos de esquizofrenia são reduzidos.

54. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 50 a 52, caracterizado pelo fato de que sintomas negativos de esquizofrenia são reduzidos.

10 55. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 50 a 52, caracterizado pelo fato de que sintomas cognitivos de esquizofrenia são reduzidos.

15 56. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 50 a 52, caracterizado pelo fato de que um ou mais dentre sintomas positivos, negativos e cognitivos da esquizofrenia são reduzidos.

20 57. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 50 a 52, caracterizado pelo fato de que os sintomas de um ou mais dos subtipos de esquizofrenia selecionados do grupo que consiste do subtipo catatônico, do subtipo paranóide, do subtipo desorganizado, e do subtipo residual, são reduzidos.

25 58. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 50 a 57, caracterizado pelo fato de que referido composto capaz de incrementar seletivamente o fluxo de íons através de canais de potássio KCNQ é eficaz em um modelo preditivo para um potencial antipsicótico de referido composto.

59. Método de acordo com a reivindicação 58, caracterizado pelo fato de que referido modelo é selecionado do grupo que consiste do teste de hiperatividade aguda induzida por estimulante, do teste de hiperatividade sensibilizada induzida com anfetamina, do teste de evitação condicionada, do

teste de disparo espontâneo de células DA mesolímbicas e do teste de nado forçado ao camundongo.

60. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 58 a 59, caracterizado pelo fato de que referido composto é eficaz em mais do
5 que um modelo preditivo para um potencial antipsicótico de referido composto.

61. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 50 a 60, caracterizado pelo fato de que referido composto não manifesta, em
qualquer grau razoável, quaisquer efeitos colaterais associados com
10 compostos conhecidos para tratar esquizofrenia.

62. Método de acordo com a reivindicação 61, caracterizado pelo fato de que referidos efeitos colaterais associados com compostos conhecidos para tratamento de esquizofrenia são mediados diretamente
através de modulação de receptor de dopamina D2.

63. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 50 a 62, caracterizado pelo fato de que referido composto apresenta um rápido
15 início de ação.

64. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 50 a 62, caracterizado pelo fato de que os sintomas de esquizofrenia são
20 reduzidos mais rapidamente do que compostos conhecidos para tratar referidos sintomas de esquizofrenia.

65. Método de acordo com a reivindicação 63 ou reivindicação 64, caracterizado pelo fato de que os referidos sintomas de esquizofrenia são
reduzidos após duas semanas, de preferência, após uma semana, sendo ainda
25 mais preferido dentro de uma semana, ainda mais preferido após dois dias, sendo ainda mais preferido dentro de dois dias e, da forma mais preferível, após um dia.

66. Método para tratar ou reduzir os sintomas de esquizofrenia, caracterizado pelo fato de que referido método compreende administrar a um

hospedeiro que disto necessita uma quantidade eficaz de um composto capaz de incrementar seletivamente o fluxo de íons através de canais de potássio KCNQ, e sendo que referido composto apresenta um rápido início de ação.

5 67. Método de acordo com a reivindicação 66, caracterizado pelo fato de que os sintomas de esquizofrenia são reduzidos mais rapidamente do que compostos conhecidos para tratar referidos sintomas de esquizofrenia.

10 68. Método de acordo com a reivindicação 66 ou reivindicação 67, caracterizado pelo fato de que os referidos sintomas de esquizofrenia são reduzidos após duas semanas, de preferência, após uma semana, sendo ainda mais preferido dentro de uma semana, ainda mais preferido após dois dias, sendo ainda mais preferido dentro de dois dias e, da forma mais preferível, após um dia.

15 69. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 66 a 68, caracterizado pelo fato de que sintomas positivos de esquizofrenia são reduzidos.

70. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 66 a 68, caracterizado pelo fato de que sintomas negativos de esquizofrenia são reduzidos.

20 71. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 66 a 68, caracterizado pelo fato de que sintomas cognitivos de esquizofrenia são reduzidos.

72. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 66 a 68, caracterizado pelo fato de que um ou mais dentre sintomas positivos, negativos e cognitivos da esquizofrenia são reduzidos.

25 73. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 66 a 68, caracterizado pelo fato de que os sintomas de um ou mais dos subtipos de esquizofrenia selecionados do grupo que consiste do subtipo catatônico, do subtipo paranóide, do subtipo desorganizado, e do subtipo residual, são reduzidos.

74. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 66 a 73, caracterizado pelo fato de que referido composto capaz de incrementar seletivamente o fluxo de íons através de canais de potássio KCNQ é eficaz em um modelo preditivo para um potencial antipsicótico de referido composto.

75. Método de acordo com a reivindicação 74, caracterizado pelo fato de que referido modelo é selecionado do grupo que consiste do teste de hiperatividade aguda induzida por estimulante, do teste de hiperatividade sensibilizada induzida com anfetamina, do teste de evitação condicionada, do teste de disparo espontâneo de células DA mesolímbicas e do teste de nado forçado ao camundongo.

76. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 66 a 75, caracterizado pelo fato de que referido composto é eficaz em mais do que um modelo preditivo para um potencial antipsicótico de referido composto.

77. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 66 a 76, caracterizado pelo fato de que referido composto não manifesta, em qualquer grau razoável, quaisquer efeitos colaterais associados com compostos conhecidos para tratar esquizofrenia.

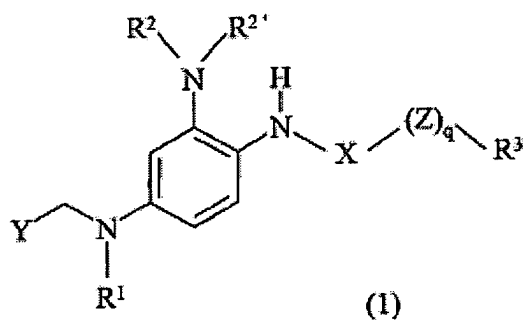
78. Método de acordo com a reivindicação 77, caracterizado pelo fato de que referidos efeitos colaterais associados com compostos conhecidos para tratamento de esquizofrenia são mediados diretamente através de modulação de receptor de dopamina D2.

79. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 66 a 78, caracterizado pelo fato de que referido composto é administrado numa quantidade acima de 1 mg/dia.

80. Método de acordo com a reivindicação 79 caracterizado pelo fato de que referido composto é administrado numa quantidade acima de 5 mg/dia, acima de 10 mg/dia ou acima de 50 mg/dia.

81. Método de acordo com a reivindicação 79 ou 80, caracterizado pelo fato de que referida quantidade é administrada uma vez ao dia ou mais de uma vez ao dia.

82. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 81, caracterizado pelo fato de que referido composto é um composto de acordo com fórmula 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9 em que fórmula 1 é:



sendo que

R^1 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, acila, hidróxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila e hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)ila;

R^2 e $R^{2'}$ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, arila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, aril- C_{1-6} -alq(en/in)ila, acila, hidróxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila e hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)ila;

R^3 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, arila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, aril- C_{1-6} -alq(en/in)ila, hidróxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila, $NR^{10}R^{10'}$ - C_{3-8} -cicloalq(en)ila e hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)ila; sendo que

R^{10} e $R^{10'}$ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -Cicloalq(en)ila, C_{3-8} -Cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, hidróxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila, hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, ciano- C_{1-6} -alq(en/in)ila, ciano- C_{3-8} -cicloalq(en)ila e ciano- C_{3-8} -

cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ou R¹⁰ e R^{10'} em conjunto com o átomo de nitrogênio a que estão ligados formam um anel saturado ou insaturado com de 4 a 8 membros que contém opcionalmente 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais;

X é CO ou SO₂;

5 Z é O ou NR⁴, sendo que

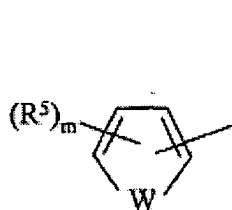
R⁴ é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, e hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)ila; ou

10 R³ e R⁴ em conjunto com o átomo de nitrogênio a que estão ligados formam um anel saturado ou insaturado com de 4 a 8 membros que contém opcionalmente 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais, o anel formado por R³ e R⁴ e o átomo de nitrogênio é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados independentemente dentre C₁₋₆-alq(en/in)ila, arila e aril-C₁₋₆-alq(en/in)ila;

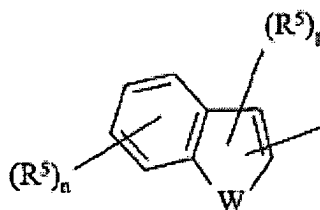
15 q é 0 ou 1;

e

Y representa um heteroarila de fórmula II ou III



II



III

sendo que

W é O ou S;

20 m é 0, 1, 2 ou 3;

n é 0, 1, 2, 3 ou 4;

p é 0 ou 1; e

cada R⁵ é selecionado independentemente do grupo que consiste de C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, arila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋

$_6$ -alq(en/in)ila, aril- C_{1-6} -alq(en/in)ila, acila, halogênio, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila, $-CO-NR^6R^{6'}$, ciano, nitro, $-NR^7R^{7'}$, $-S-R^8$, $-SO_2R^8$, SO_2OR^8 ;

sendo que

5 R^6 e $R^{6'}$ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila e arila;

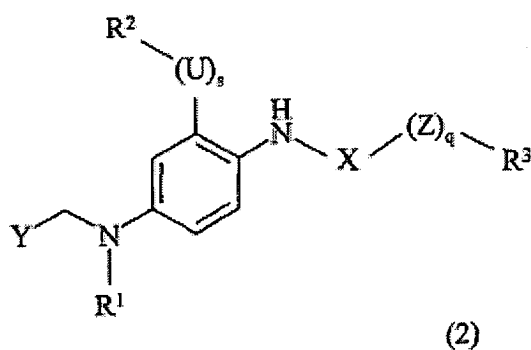
R^7 e $R^{7'}$ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, arila e acila; e

10 R^8 é selecionado do grupo que consiste de C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, arila e $-NR^9R^{9'}$; sendo que

R^9 e $R^{9'}$ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila e C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila;

ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis; e

sendo que fórmula 2 é:



sendo que

s é 0 ou 1;

20 U é O, S, SO_2 , SO_2NR^{11} , $CO-O$ ou $CONR^{11}$; sendo que

R^{11} é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila; ou

R^2 e R^{11} em conjunto com o átomo de nitrogênio formam um

anel saturado ou insaturado com de 5 a 8 membros que contém opcionalmente 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais;

q é 0 ou 1;

X é CO ou SO₂; com a condição de que q seja 0 quando X é

5 SO₂;

Z é O ou S;

R¹ é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₆-
alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-Cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, acila,
hidróxi-C₁₋₆-alc(en/in)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, hidróxi-C₃₋₈-
10 cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-
cicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₁₋₆-
alq(en/in)ila, ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)ila e ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-
alq(en/in)ila;

R² é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₆-
15 alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar, Ar-
C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, Ar-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-
alq(en/in)ila, acila, hidróxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)ila,
hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halogênio, halo-C₁₋₆-
alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-
20 alq(en/in)ila, ciano, ciano-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, ciano-
C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, NR¹⁰R¹⁰ⁱ-C₁₋₆-alq(en/in)ila, NR¹⁰R¹⁰ⁱ-C₃₋₈-
cicloalq(en)ila e NR¹⁰R¹⁰ⁱ-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila; sendo que

R¹⁰ e R¹⁰ⁱ são selecionados independentemente do grupo que
consiste de hidrogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-
25 cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₃₋₈-
cicloalq(en)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₁₋₆-
alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-
alq(en/in)ila, ciano-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)ila e ciano-C₃₋₈-
cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ou R¹⁰ e R¹⁰ⁱ em conjunto com o átomo de

nitrogênio formam um anel saturado ou insaturado com de 5 a 8 membros que contém opcionalmente 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais; desde que quando R^2 é halogênio ou ciano então s é 0; e desde que U seja O ou S quando s é 1 e R^2 é um átomo de hidrogênio ou acila;

- 5 R^3 é selecionado do grupo que consiste de Ci_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, heterocicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{1-6} -alq(en/in)il- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{1-6} -alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, heterocicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar, Ar- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, Ar-heterocicloalq(en)ila, Ar- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar- C_{1-6} -alq(en/in)il- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, Ar- C_{1-6} -alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ilóxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi-heterocicloalq(en)ila, Ar-óxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar- C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi-carbonil- C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ilóxi-carbonil- C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi-carbonil- C_{1-6} -alq(en/in)ila, hidróxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila, hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, hidróxi-heterocicloalq(en)ila, hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, hidróxi- C_{1-6} -alq(en/in)il- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, hidróxi- C_{1-6} -alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, halo-heterocicloalq(en)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{1-6} -alq(en/in)il- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, halo- C_{1-6} -alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, halo- C_{1-6} -alq(en/in)il-Ar, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)il-Ar, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)il-Ar, halo- C_{1-6} -alq(en/in)il- C_{3-8} -cicloalq(en)il-Ar, ciano- C_{1-6} -alq(en/in)ila, ciano- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, ciano-heterocicloalq(en)ila, ciano- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, ciano- C_{1-6} -alq(en/in)il- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, ciano- C_{1-6} -alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, acil- C_{1-6} -alq(en/in)ila, acil- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, acil-heterocicloalq(en)ila, acil- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, acil- C_{1-6} -alq(en/in)il- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, acil- C_{1-6} -alq(en/in)il-
- 10
- 15
- 20
- 25

heterocicloalq(en)ila, $\text{NR}^{12}\text{R}^{12'}$, $\text{NR}^{12}\text{R}^{12'}\text{-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$ opcionalmente substituído, $\text{NR}^{12}\text{R}^{12'}\text{-C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$ opcionalmente substituído, $\text{NR}^{12}\text{R}^{12'}\text{-C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)il-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$ opcionalmente substituído; sendo que R^{12} e $\text{R}^{12'}$ são selecionados independentemente do grupo que

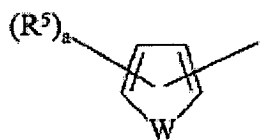
5 consiste de hidrogênio, $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$, $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)il-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, Ar, $\text{Ar-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, $\text{Ar-C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$, $\text{Ar-C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)il-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, Ar-heterocicloalq(en)ila, $\text{Ar-óxi-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, $\text{Ar-óxi-C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$, $\text{Ar-óxi-C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)il-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, $\text{Ar-óxi-heterocicloalq(en)ila}$,

10 $\text{hidróxi-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, $\text{hidróxi-C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$, $\text{hidróxi-C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)il-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, $\text{halo-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, $\text{halo-C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$, $\text{halo-C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)il-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, $\text{ciano-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, $\text{ciano-C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$ e $\text{ciano-C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)il-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, ou

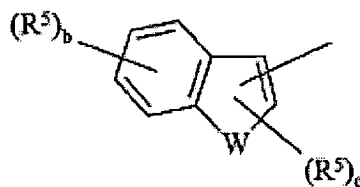
15 R^{12} e $\text{R}^{12'}$ em conjunto com o átomo de nitrogênio formam um anel saturado ou insaturado com de 5 a 8 membros que contém opcionalmente 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais; com a condição de que quando R^3 é $\text{NR}^{12}\text{R}^{12'}$ então q é 0;

e

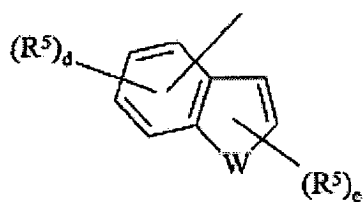
20 Y representa um grupo de fórmula XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXXXI ou XXXXII:



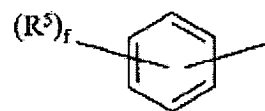
XXIV



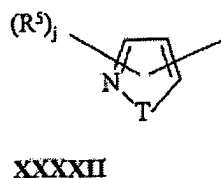
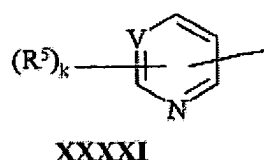
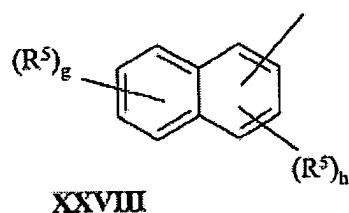
XXV



XXVI



XXVII



ou

sendo que

a linha representa uma ligação que liga o grupo representado por Y ao átomo de carbono;

W é O ou S;

5 V é N, C ou CH;

T é N, NH ou O;

a é 0, 1, 2 ou 3;

b é 0, 1, 2, 3 ou 4;

c é 0 ou 1;

10 d é 0, 1, 2 ou 3;

e é 0, 1 ou 2;

f é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

g é 0, 1, 2, 3 ou 4;

h é 0, 1, 2 ou 3;

15 j é 0, 1 ou 2;

k é 0, 1, 2 ou 3; e

cada R^5 é selecionado independentemente do grupo que consiste de um C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar, Ar- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, alq(en/in)ila, Ar-óxi, Ar-óxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar-óxi- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{1-6} -alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, Ar-óxi- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, acila, C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi, C_{3-8} -cicloalq(en)ilóxi, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi,

20

C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi-carbonila, halogênio, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, $-\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, ciano, ciano- C_{1-6} -alq(en/in)ila, ciano- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, ciano- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, $\text{NR}^7\text{R}^{7'}$, $\text{S}-\text{R}^8$ e SO_2R^8 , ou dois R^5 adjacentes em conjunto com o grupo aromático formam um anel com de 5 a 8 membros que contém opcionalmente um ou dois heteroátomos;

R^6 e $\text{R}^{6'}$ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila e Ar;

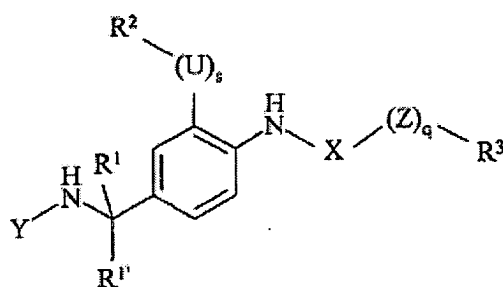
R^7 e $\text{R}^{7'}$ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar, heterocicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, heterocicloalq(en)il- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, heterocicloalq(en)il- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, heterocicloalq(en)il-Ar e acila; ou

R^7 e $\text{R}^{7'}$ em conjunto com o átomo de nitrogênio formam um anel saturado ou insaturado com de 5 a 8 membros que contém opcionalmente 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais; e

R^8 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar e $-\text{NR}^9\text{R}^{9'}$; sendo que R^9 e $\text{R}^{9'}$ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila e C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila;

ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis; e

sendo que fórmula 3 é:



(3)

sendo que

U é O, S ou NR^{21} ;

s é 0 ou 1;

X é CO ou SO_2 ;

5 Z é O, S ou NR^4 , sendo que R^4 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$, $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)il-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, hidróxi- $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$ e hidróxi- $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$;

q é 0 ou 1;

10 R^1 e $\text{R}^{1'}$ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$, $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)il-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, acila, hidróxi- $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, hidróxi- $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$, halo- $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$ e halo- $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$;

15 R^2 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$, $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)il-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, Ar, Ar- $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, Ar- $\text{C}_{3-8}\text{-Cicloalq(en)ila}$, acila, hidróxi- $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, hidróxi- $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$, halo- $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, halo- $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$ e ciano; desde que quando R^2 é halogênio ou ciano, então s é 0;

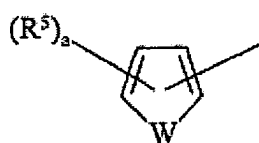
20 quando s é 1 e U é NR^{21} então R^{21} é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$, $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)il-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, Ar, Ar- $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, Ar- $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$, acila, hidróxi- $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, hidróxi- $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$, halo- $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$ e halo- $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$; ou R^2 e R^{21} em conjunto formam um anel saturado ou insaturado com de 5 a 8 membros que contém

25 opcionalmente um heteroátomo adicional;

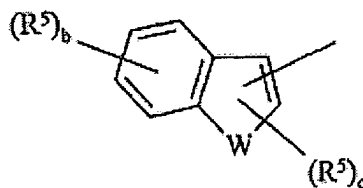
R^3 é selecionado do grupo que consiste de $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$, $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)il-C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, Ar, Ar- $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, Ar- $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$, hidróxi- $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$, hidróxi- $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$, halo- $\text{C}_{1-6}\text{-alq(en/in)ila}$ e halo- $\text{C}_{3-8}\text{-cicloalq(en)ila}$;

e

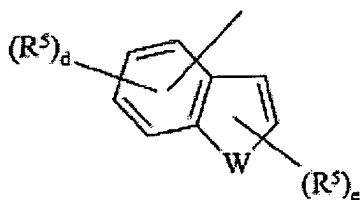
Y representa um grupo de fórmulas VI, VII, VIII, IX ou XXX:



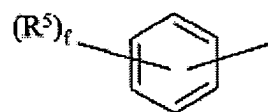
VI



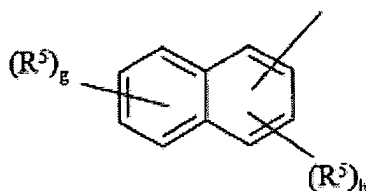
VII



VIII



IX



XXX

sendo que

a linha representa uma ligação que liga o grupo representado

5 por Y ao átomo de nitrogênio;

W é O ou S;

a é 0, 1, 2 ou 3;

b é 0, 1, 2, 3 ou 4;

c é 0 ou 1;

10 d é 0, 1, 2 ou 3;

e é 0, 1 ou 2;

f é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

g é 0, 1, 2, 3 ou 4;

h é 0, 1, 2 ou 3; e

15 cada R^5 é selecionado independentemente do grupo que consiste de a C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, Ar, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar- C_{1-6} -alq(en/in)ila, acila, C_{1-6} -alq(an/en/in)ilóxi, halogênio,

halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, -CO-NR⁶R^{6'}, ciano, nitro, -NR⁷R^{7'}, -S-R⁸, -SO₂R⁸ e SO₂OR⁸, ou dois substituintes em conjunto formam um anel saturado ou insaturado com de 5 a 8 membros que contém opcionalmente um ou dois heteroátomos;

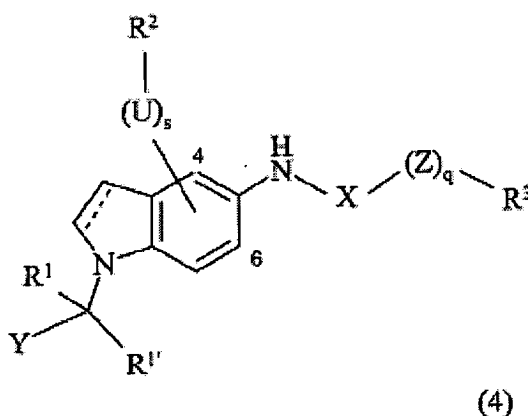
5 R⁶ e R^{6'} São selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila e Ar;

R⁷ e R^{7'} São selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar e acila; e

10 R⁸ é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar e -NR⁹R^{9'}; sendo que R⁹ e R^{9'} são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila e C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila; com as condições de que quando R⁵ é SO₂OR⁸ então R⁸ não é -NR⁹R^{9'} e quando R⁵ é SO₂R⁸, então R⁸ não é um átomo de hidrogênio;

ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis; e

sendo que fórmula 4 é:



20 sendo que

a linha tracejada representa uma ligação opcional;

R¹ e R^{1'} são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-

cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)ila e ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila; ou

R¹ e R^{1'} em conjunto com o átomo de carbono a que estão formam um anel saturado ou insaturado com de 3 a 8 membros que contém opcionalmente 1 ou 2 heteroátomos;

s é 0 ou 1;

10 U é O, NR¹¹, S, SO₂, SO₂NR¹¹, CO-O ou CO-NR¹¹; sendo que R¹¹ é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila; ou R² e R¹¹ em conjunto com o átomo de nitrogênio a que estão ligados formam um anel saturado ou insaturado com de 4 a 8 membros que contém opcionalmente 1, 2 ou 3
15 heteroátomos adicionais;

R² é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, Ar-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, acila, hidróxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, 20 hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halogênio, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano, ciano-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, -NO₂, NR¹⁰R^{10'}-C₁₋₆-alq(en/in)ila, NR¹⁰R^{10'}-C₃₋₈-cicloalq(en)ila e NR¹⁰R^{10'}-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila; 25 sendo que

R¹⁰ e R^{10'} são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₁₋₆-

alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)ila e ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ou

5 R¹⁰ e R¹⁰ⁱ em conjunto com o átomo de nitrogênio a que estão ligados formam um anel saturado ou insaturado com de 4 a 8 membros que contém opcionalmente 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais;

com a condição de que quando R² é NO₂, halogênio ou ciano então s é 0; e com a condição de que quando R² é um átomo de hidrogênio ou acila e s é 1 então U é NR¹¹, O ou S;

10 sendo que o grupo -(U)_s-R² é ligado na posição 4 ou 6 do indol ou indolina;

q é 0 ou 1;

Z é O ou S;

X é CO ou SO₂; com a condição de que q seja 0 quando X é

15 SO₂;

R³ é selecionado do grupo que consiste de C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, heterocicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₁₋₆-alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, Ar, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)ila,

20 Ar-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, Ar-heterocicloalq(en)ila, Ar-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-heterocicloalq(en)ila, Ar-óxi-C₁₋₆-

25 alq(en/in)ila, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-carbonil-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi-carbonil-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-carbonil-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, hidróxi-heterocicloalq(en)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-

cicloalq(en)ila, hidróxi-C₁₋₆-alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-heterocicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)il-Ar, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-Ar, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)il-Ar, halo-C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)il-Ar, ciano-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, ciano-heterocicloalq(en)ila, ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, ciano-C₁₋₆-alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, acil-C₁₋₆-alq(en/in)ila, acil-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, acil-heterocicloalq(en)ila, acil-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, acil-C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, acil-C₁₋₆-alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila e -NR¹²R^{12'}, NR¹²R^{12'}-C₁₋₆-alq(en/in)ila opcionalmente substituído, NR¹²R^{12'}-C₃₋₈-cicloalq(en)ila opcionalmente substituído, NR¹²R^{12'}-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila opcionalmente substituído; sendo que R¹² e R^{12'} são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, Ar-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)ila e ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ou

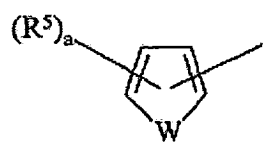
R¹² e R^{12'} em conjunto com o átomo de nitrogênio a que estão ligados formam um anel saturado ou insaturado com de 4 a 8 membros que contém opcionalmente 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais;

com a condição de que quando R³ é NR¹²R^{12'} então q é 0;

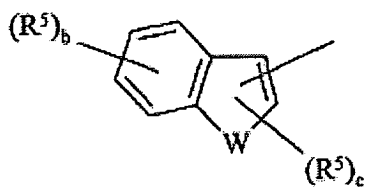
e

Y representa um grupo de fórmula II, III, IV, V,, VI, XXX e

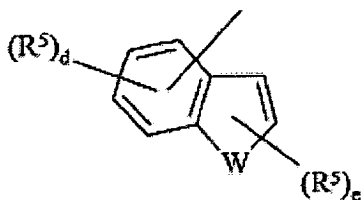
XXXI:



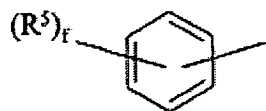
II



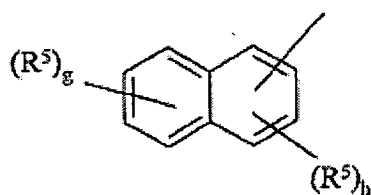
III



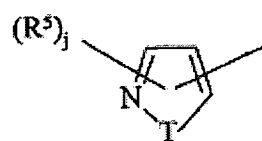
IV



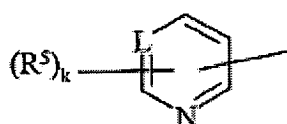
V



VI



XXX



XXXI

ou

sendo que

a linha representa uma ligação que liga o grupo representado

por Y ao átomo de carbono;

W é O ou S;

T é N, NH ou O;

L é N, C ou CH;

a é 0, 1, 2 ou 3;

b é 0, 1, 2, 3 ou 4;

c é 0 ou 1;

d é 0, 1, 2 ou 3;

e é 0, 1 ou 2;

f é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

g é 0, 1, 2, 3 ou 4;

h é 0, 1, 2 ou 3;

j é 0, 1, 2 ou 3; com a condição de que quando T é um átomo de nitrogênio, então j é 0, 1, 2 ou 3; e quando T é NH ou um átomo de oxigênio, então j é 0, 1 ou 2;

k é 0, 1, 2, 3 ou 4; e

5 cada R^5 é selecionado independentemente do grupo que consiste de um C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar, Ar- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar-tio, Ar-óxi, acila, C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi, C_{3-8} -cicloalq(en)ilóxi, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi, halogênio, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, $-\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, ciano, ciano- C_{1-6} -alq(en/in)ila, ciano- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, ciano- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, $-\text{NR}^7\text{R}^{7'}$, $-\text{S}-\text{R}^8$ e $-\text{SO}_2\text{R}^8$, ou dois R^5 adjacentes em conjunto com o grupo aromático a que estão ligados formam um anel com de 4 a 8 membros que contém opcionalmente um ou dois heteroátomos;

15 R^6 e $R^{6'}$ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -Cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila e Ar;

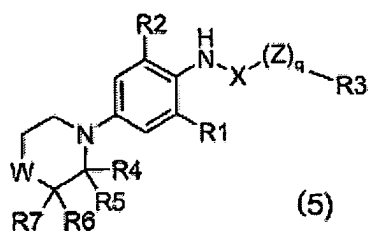
R^7 e $R^{7'}$ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar e acila;

e

R^8 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar e $-\text{NR}^9\text{R}^{9'}$; sendo que R^9 e $R^{9'}$ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila e C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila; desde que quando R^8 é $-\text{NR}^9\text{R}^{9'}$ então R^5 não é $-\text{S}-\text{R}^8$;

ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis; e

sendo que fórmula 5 é:



sendo que

q é 0 ou 1;

W é O ou S;

X é CO;

5 Z é O;

R1 é selecionado do grupo que consiste de halogênio, ciano, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi e C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi;

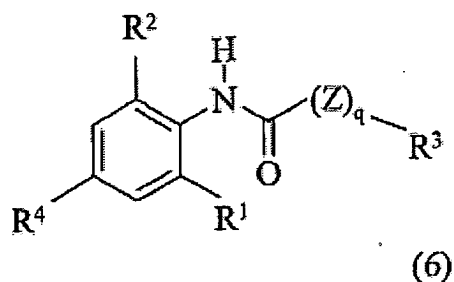
10 R2 é selecionado do grupo que consiste de halogênio, ciano, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi, C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi, fenila opcionalmente substituído e piridila opcionalmente substituído; sendo que fenila e piridila são opcionalmente substituídos por um
15 ou mais substituintes que são, independentemente, halogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila ou C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila;

R3 é selecionado do grupo que consiste de C₁₋₁₀-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, Ar-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila e Ar; e
20

cada um de R4, R5, R6 e R7 é selecionado independentemente do grupo que consiste de hidrogênio e Ar;

ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis; e

sendo que fórmula 6 é:



sendo que

Z é O ou S;

e

q é 0 ou 1;

5

e

cada um de R¹ e R² é selecionado independentemente do grupo

que consiste de halogênio, ciano, amino, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila,

C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-

heterocicloalq(en)ila, arila, heteroarila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-

10 cicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi,

C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi, C₃₋₈-

heterocicloalq(en)ilóxi; e

R³ é selecionado do grupo que consiste de C₁₋₈-alq(en/in)ila,

C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, aril-C₁₋₆-

15 alq(en/in)ila, aril-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, aril-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila,

C₃₋₈-heterocicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-

heterocicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Heteroaril-C₁₋₆-alq(en/in)ila,

Heteroaril-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, Heteroaril-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-

alq(en/in)ila, amino-C₁₋₆-alq(en/in)ila, amino-C₃₋₈-cicloalq(en)ila,

20 alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi-C₁₋₆-

alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₁₋

6-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila e halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-

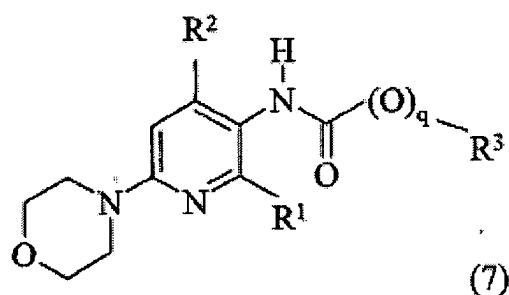
alq(en/in)ila;

e

25

R⁴ é selecionado do grupo que consiste de halogênio, ciano,

C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -heterocicloalq(en)ila, arila, Heteroarila, aril- C_{1-6} -alq(en/in)ila, aril- C_{3-8} -Cicloalq(en)ila, aril- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, aril- C_{3-8} -heterocicloalq(en)ila, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{1-6} -alq(en/in)il- C_{3-8} -heterocicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, NR^5R^6 e R^7NH - C_{1-6} -alq(en/in)ila; sendo que R^5 e R^6 são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, aril- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, aril- C_{3-8} - C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Heteroaril- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Heteroaril- C_{3-8} -cicloalq(en)ila e Heteroaril- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila com a condição de que R^5 e R não sejam hidrogênio ao mesmo tempo; e R^7 é selecionado do grupo que consiste de C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, arila, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, aril- C_{1-6} -alq(en/in)ila, aril- C_{3-8} -cicloalq(en)ila e Heteroarila; ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis; e sendo que fórmula 7 é:

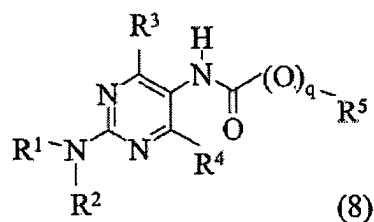


sendo que:
 q é 0 ou 1;
 cada um de R^1 e R^2 é selecionado independentemente do grupo que consiste de halogênio, ciano, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi, C_{3-8} -

cicloalq(en)ilóxi e C₃₋₈.cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi; e R³ é selecionado do grupo que consiste de C₁₋₈-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Aril-C₁₋₆-alq(en/in)ila opcionalmente substituído, Aril-C₃₋₈-cicloalq(en)ila opcionalmente substituído, Aril-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila opcionalmente substituído, C₁₋₆ alq(en/in)il-C₃₋₈-heterocicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-heterocicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-heterocicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Heteroaril-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Heteroaril-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, Heteroaril-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, NR⁴R⁵-C₁₋₆-alq(en/in)ila, NR⁴R⁵-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, NR⁴R⁵-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila e halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila; sendo que cada um de R⁴ e R⁵ é selecionado independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila e C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila;

ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis; e

sendo que fórmula 8 é:



sendo que: q é 0 ou 1;

R¹ e R² são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio e aril-C₁₋₆-alq(en/in)ila opcionalmente substituído, desde que R¹ e R² não sejam, ambos, hidrogênio, ou R¹ e R² em conjunto com o átomo de nitrogênio a que estão ligados formam um anel com de 5 a 7 membros contendo opcionalmente um heteroátomo adicional;

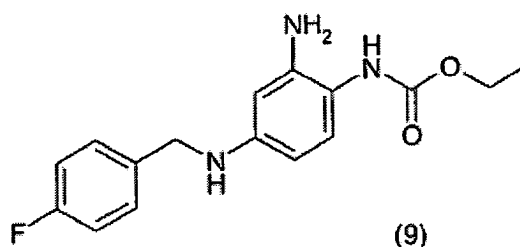
R³ e R⁴ são selecionados independentemente dentre

hidrogênio, halogênio, ciano, amino, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi, C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi e halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi, desde que R³ e R⁴ não sejam, ambos, hidrogênio;

R⁵ é selecionado do grupo que consiste de C₁₋₁₀-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, aril-C₁₋₆-alq(en/in)ila opcionalmente substituído e arila opcionalmente substituído;

ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis; e

sendo que fórmula 9 é:



ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

83. Método de acordo com a reivindicação 82, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado do grupo que consiste de:

etil éster do ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobenzilamino)-fenil)carbâmico;

2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida;

N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida;

N-(4,6-dimetil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-2-(4-fluorohenil)-acetamida;

(2,6-difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida do ácido hexanóico;

2-ciclopentil-N-(4,6-dimetil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-acetamida;

N-(2-bromo-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-propionamida;

N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,3-dimetil-

butiramida;

etil éster do ácido [2-amino-4-(2,4,6-trimetil-benzilamino)-
fenil]-carbâmico; e

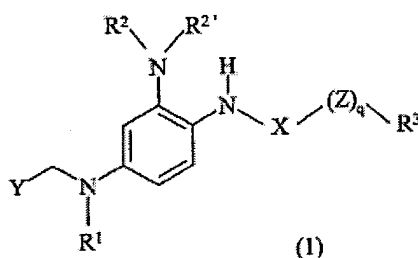
2-ciclopentil-N-(2-metóxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-

5 acetamida.

84. Método para tratar ou reduzir os sintomas de esquizofrenia,
caracterizado pelo fato de que referido método compreende administrar a um
hospedeiro que disto necessita uma quantidade eficaz de um composto capaz
de incrementar seletivamente o fluxo de íons através de canais de potássio
10 KCNQ, sendo que referido composto é um composto de acordo com fórmula
1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9

sendo que

fórmula 1 é:



sendo que

15 R^1 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -
alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, acila,
hidróxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila e hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)ila;

R^2 e $R^{2'}$ são selecionados independentemente do grupo que
consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, arila, C_{3-8} -
20 cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, acila, hidróxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila e hidróxi- C_{3-8} -
cicloalq(en)ila;

R^3 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -
alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, arila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila,
aril- C_{1-6} -alq(en/in)ila, hidróxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila, aril- C_{3-8} -cicloalq(en)ila
25 $NR^{10}R^{10'}$ - C_{1-6} -alq(en/in)ila, $NR^{10}R^{10'}$ - C_{3-8} -cicloalq(en)ila e hidróxi- C_{3-8} -

cicloalq(en)ila; sendo que

R^{10} e $R^{10'}$ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, hidróxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila, hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, ciano- C_{1-6} -alq(en/in)ila, ciano- C_{3-8} -cicloalq(en)ila e ciano- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, ou R^{10} e $R^{10'}$ em conjunto com o átomo de nitrogênio a que estão ligados formam um anel saturado ou insaturado com de 4 a 8 membros que contém opcionalmente 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais;

X é CO ou SO₂;

Z é O ou NR⁴, sendo que

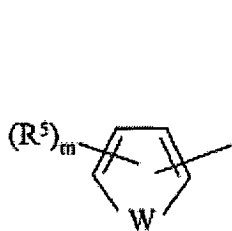
R⁴ é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, hidróxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila e hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)ila; ou

R³ e R⁴ em conjunto com o átomo de nitrogênio a que estão ligados formam um anel saturado ou insaturado com de 4 a 8 membros que contém opcionalmente 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais, o anel formado por R³ e R⁴ e o átomo de nitrogênio é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados independentemente dentre C_{1-6} -alq(en/in)ila, arila e aril- C_{1-6} -alq(en/in)ila;

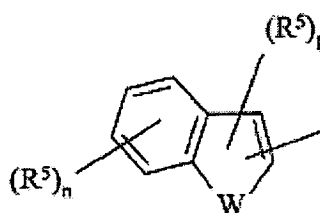
q é 0 ou 1;

e

Y representa um heteroarila de fórmula II ou III



II



III

sendo que

W é O ou S;

m é 0, 1, 2 ou 3;

n é 0, 1, 2, 3 ou 4;

5 p é 0 ou 1; e

10 cada R^5 é selecionado independentemente do grupo que consiste de C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, arila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, aril- C_{1-6} -alq(en/in)ila, acila, halogênio, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi, $-\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, ciano, nitro, $-\text{NR}^7\text{R}^{7'}$, $-\text{S}-\text{R}^8$, $-\text{SO}_2\text{R}^8$, SO_2OR^8 ;

sendo que

R^6 e $R^{6'}$ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila e arila;

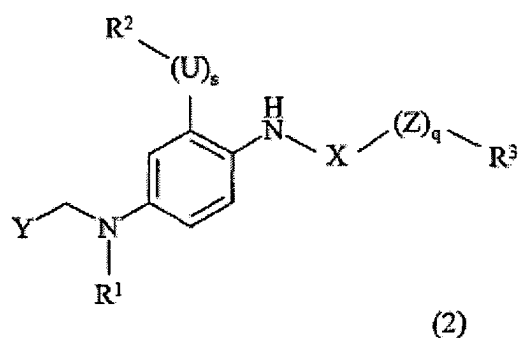
15 R^7 e $R^{7'}$ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, arila e acila; e

R^8 é selecionado do grupo que consiste de C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, arila e $-\text{NR}^9\text{R}^{9'}$; sendo que

20 R^9 e $R^{9'}$ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila e C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila;

ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis; e

sendo que fórmula 2 é:



sendo que

s é 0 ou 1;

U é O, S, SO₂, SO₂NR¹¹, CO-O ou CONR¹¹; sendo que

5 R¹¹ é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila; ou

R² e R¹¹ em conjunto com o átomo de nitrogênio formam um anel saturado ou insaturado com de 5 a 8 membros que contém opcionalmente 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais;

q é 0 ou 1;

10 X é CO ou SO₂; com a condição de que q seja 0 quando X é SO₂;

Z é O ou S;

15 R¹ é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, acila, hidróxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)ila e ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila;

20 R² é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, Ar-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, acila, hidróxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halogênio, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano, ciano-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, NR¹⁰R¹⁰ⁱ-C₁₋₆-alq(en/in)ila, NR¹⁰R¹⁰ⁱ-C₃₋₈-cicloalq(en)ila e NR¹⁰R¹⁰ⁱ-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila; sendo que

R¹⁰ e R¹⁰ⁱ são selecionados independentemente do grupo que

consiste de hidrogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)ila e ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ou

R¹⁰ e R¹⁰ⁱ em conjunto com o átomo de nitrogênio formam um anel saturado ou insaturado com de 5 a 8 membros que contém opcionalmente 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais; desde que quando R² é halogênio ou ciano então s é 0; e desde que U seja O ou S quando s é 1 e R² é um átomo de hidrogênio ou acila;

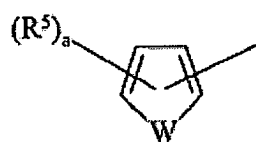
R³ é selecionado do grupo que consiste de C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, heterocicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₁₋₆-alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, heterocicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, Ar-heterocicloalq(en)ila, Ar-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-heterocicloalq(en)ila, Ar-óxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-carbonil-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi-carbonil-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-carbonil-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, hidróxi-heterocicloalq(en)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, heterocicloalq(en)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-heterocicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)il-Ar, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-Ar,

halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)il-Ar, halo-C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)il-Ar, ciano-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, ciano-heterocicloalq(en)ila, ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, ciano-C₁₋₆-alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, acil-C₁₋₆-alq(en/in)ila, acil-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, acil-heterocicloalq(en)ila, alq(en/in)ila, acil-C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, acil-C₁₋₆-alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, NR¹²R^{12'}, NR¹²R^{12'}-C₁₋₆-alq(en/in)ila opcionalmente substituído, NR¹²R^{12'}-C₃₋₈-cicloalq(en)ila opcionalmente substituído, NR¹²R^{12'}-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila opcionalmente substituído; sendo que R¹² e R^{12'} são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar-C₃₋₈-Cicloalq(en)ila, Ar-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar-heterocicloalq(en)ila, Ar-óxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar-óxi-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, Ar-óxi-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar-óxi-heterocicloalq(en)ila, hidróxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)ila e ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ou

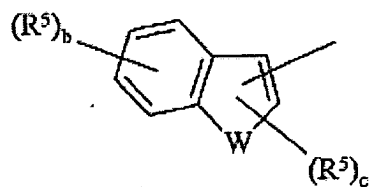
R¹² e R^{12'} em conjunto com o átomo de nitrogênio formam um anel saturado ou insaturado com de 5 a 8 membros que contém opcionalmente 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais; com a condição de que quando R³ é NR¹²R^{12'} então q é 0;

25 e

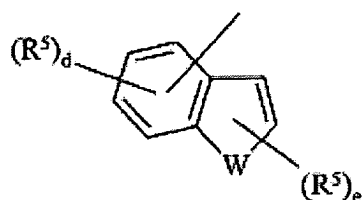
Y representa um grupo de fórmula XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXXXI ou XXXXII:



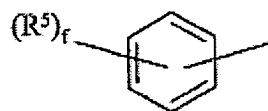
XXIV



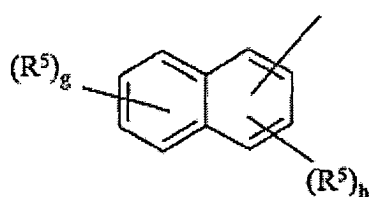
XXV



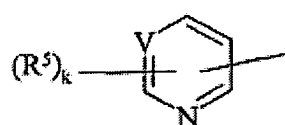
XXVI



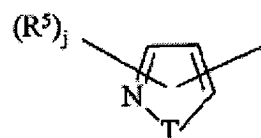
XXVII



XXVIII



XXXXI



XXXXII

ou

sendo que

a linha representa uma ligação que liga o grupo representado por Y ao átomo de carbono;

W é O ou S;

5 V é N, C ou CH;

T é N, NH ou O;

a é 0, 1, 2 ou 3;

b é 0, 1, 2, 3 ou 4;

c é 0 ou 1;

10 d é 0, 1, 2 ou 3;

e é 0, 1 ou 2;

f é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

g é 0, 1, 2, 3 ou 4;

h é 0, 1, 2 ou 3;

j é 0, 1 ou 2;

k é 0, 1, 2 ou 3; e

- 5 cada R^5 é selecionado independentemente do grupo que
 consiste de um C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -
 alq(en/in)ila, Ar, Ar- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, Ar- C_{3-8} -
 cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar-óxi, Ar-óxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar-óxi- C_{3-8} -
 cicloalq(en)ila, C_{1-6} -alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, Ar-óxi- C_{3-8} -
 cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, acila, C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi, C_{3-8} -
 10 cicloalq(en)ilóxi, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi, C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi-
 carbonila, halogênio, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, halo-
 C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, $-\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, ciano, ciano- C_{1-6} -
 alq(en/in)ila, ciano- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, ciano- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -
 alq(en/in)ila, $\text{NR}^7\text{R}^{7'}$, $\text{S}-\text{R}^8$ e SO_2R^8 , ou dois R^5 adjacentes em conjunto com o
 15 grupo aromático formam um anel com de 5 a 8 membros que contém
 opcionalmente um ou dois heteroátomos;

R^6 e $R^{6'}$ são selecionados independentemente do grupo que
 consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -
 cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila e Ar;

- 20 R^7 e $R^{7'}$ são selecionados independentemente do grupo que
 consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -
 cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar, heterocicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila,
 heterocicloalq(en)il- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, heterocicloalq(en)il- C_{3-8} -
 cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, heterocicloalq(en)il-Ar e acila; ou

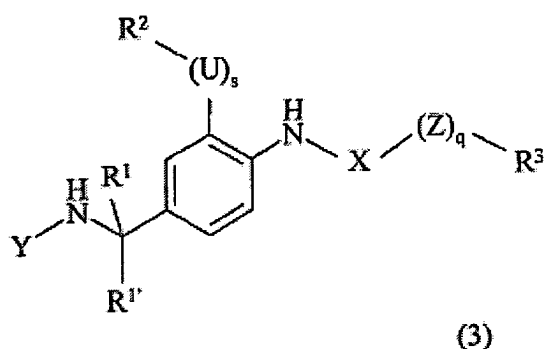
- 25 R^7 e $R^{7'}$ em conjunto com o átomo de nitrogênio formam um
 anel saturado ou insaturado com de 5 a 8 membros que contém opcionalmente
 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais; e

R^8 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -
 alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar e -

$\text{NR}^9\text{R}^{9'}$; sendo que

R^9 e $\text{R}^{9'}$ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila e C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila;

5 ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis; e
sendo que fórmula 3 é:



sendo que

U é O , S ou $\text{NR}^{2'}$

s é 0 ou 1;

10 X é CO ou SO_2 ;

Z é O , S ou NR^4 , sendo que R^4 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, hidróxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila e hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)ila;

15 q é 0 ou 1;

R^1 e $\text{R}^{1'}$ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, acila, hidróxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila, hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila e halo- C_{3-8} -cicloalq(en)ila;

20 R^2 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar , Ar-C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar-C_{3-8} -cicloalq(en)ila, acila, hidróxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila, hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{3-8} -

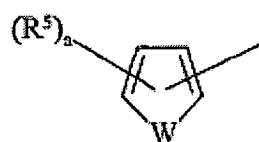
$_8$ -cicloalq(en)ila e ciano; desde que quando R^2 é halogênio ou ciano, então s é 0;

quando s é 1 e U é $NR^{2'}$ então $R^{2'}$ é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar, Ar- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, acila, hidróxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila, hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila e halo- C_{3-8} -cicloalq(en)ila; ou R^2 e R^2 em conjunto formam um anel saturado ou insaturado com de 5 a 8 membros que contém opcionalmente um heteroátomo adicional;

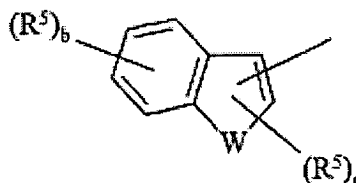
R^3 é selecionado do grupo que consiste de C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar, Ar- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, hidróxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila, hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila e halo- C_{3-8} -cicloalq(en)ila;

e

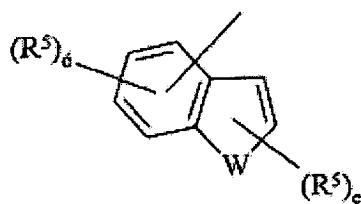
Y representa um grupo de fórmulas VI, VII, VIII, IX ou XXX:



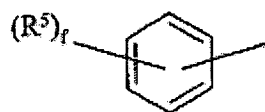
VI



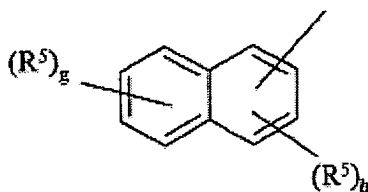
VII



VIII



IX



XXX

sendo que

a linha representa uma ligação que liga o grupo representado

por Y ao átomo de nitrogênio;

W é O ou S;

a é 0, 1, 2 ou 3;

b é 0, 1, 2, 3 ou 4;

5 c é 0 ou 1;

d é 0, 1, 2 ou 3;

e é 0, 1 ou 2;

f é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

g é 0, 1, 2, 3 ou 4;

10 h é 0, 1, 2 ou 3; e

cada R^5 é selecionado independentemente do grupo que consiste de a C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, Ar, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar- C_{1-6} -alq(en/in)ila, acila, C_{1-6} -alq(an/en/in)ilóxi, halogênio, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila, $-CO-NR^6R^{6'}$, ciano, nitro, $-NR^7R^{7'}$, $-S-R^8$, $-SO_2R^8$ e SO_2OR^8 , ou dois substituintes em conjunto formam um anel saturado ou insaturado com de 5 a 8 membros que contém opcionalmente um ou dois heteroátomos;

R^6 e $R^{6'}$ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila e Ar;

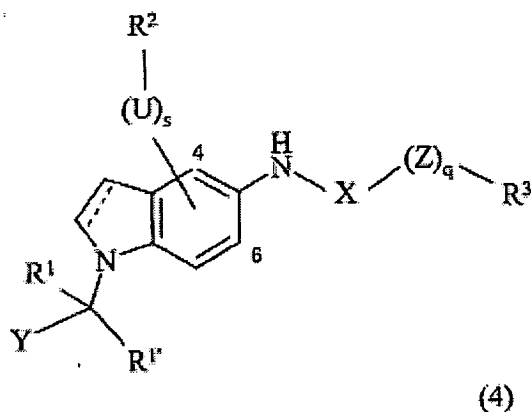
R^7 e $R^{7'}$ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar e acila; e

R^8 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar e $-NR^9R^{9'}$; sendo que R^9 e $R^{9'}$ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila e C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila; com as condições de que quando R^5 é SO_2OR^8 então R^8 não é $-NR^9R^{9'}$ e quando R^5 é SO_2R^8 , então R^8 não é um

átomo de hidrogênio;

ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis; e

sendo que fórmula 4 é:



sendo que

5 a linha tracejada representa uma ligação opcional;

R^1 e $R^{1'}$ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, hidróxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila, hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, ciano- C_{1-6} -alq(en/in)ila, ciano- C_{3-8} -cicloalq(en)ila e ciano- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila; ou

15 R^1 e $R^{1'}$ em conjunto com o átomo de carbono a que estão formam um anel saturado ou insaturado com de 3 a 8 membros que contém opcionalmente 1 ou 2 heteroátomos;

s é 0 ou 1;

20 U é O, NR^{11} , S, SO_2 , SO_2NR^{11} , CO-O ou CO- NR^{11} ; sendo que R^{11} é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila; ou R^2 e R^{11} em conjunto com o átomo de nitrogênio a que estão ligados formam um anel saturado ou insaturado com de 4 a 8 membros que contém opcionalmente 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais;

R^2 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar, Ar- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, Ar- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, acila, hidróxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila, hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, 5 hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halogênio, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, ciano, ciano- C_{1-6} -alq(en/in)ila, ciano- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, ciano- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, $-NO_2$, $NR^{10}R^{10i}$ - C_{1-6} -alq(en/in)ila, $NR^{10}R^{10i}$ - C_{3-8} -cicloalq(en)ila e $NR^{10}R^{10i}$ - C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila; 10 sendo que

R^{10} e R^{10i} são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, hidróxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila, hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, ciano- C_{1-6} -alq(en/in)ila, ciano- C_{3-8} -cicloalq(en)ila e ciano- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, ou 15

R^{10} e R^{10i} em conjunto com o átomo de nitrogênio a que estão ligados formam um anel saturado ou insaturado com de 4 a 8 membros que 20 contém opcionalmente 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais;

com a condição de que quando R^2 é NO_2 , halogênio ou ciano então s é 0; e

com a condição de que quando R^2 é um átomo de hidrogênio ou acila e s é 1 então U é NR^{11} , O ou S;

sendo que o grupo $-(U)_s-R^2$ é ligado na posição 4 ou 6 do indol 25 ou indolina;

q é 0 ou 1;

Z é O ou S;

X é CO ou SO_2 ; com a condição de que q seja 0 quando X é

SO₂;

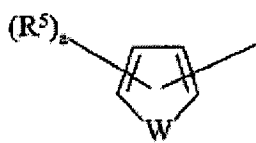
R³ é selecionado do grupo que consiste de C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, heterocicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₁₋₆-alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, Ar, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, Ar-heterocicloalq(en)ila, alq(en/in)ila, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-heterocicloalq(en)ila, Ar-óxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-carbonil-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi-carbonil-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-carbonil-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, hidróxi-heterocicloalq(en)ila, hyckóxi-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, hidróxi-C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, hidróxi-C₁₋₆-alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-heterocicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)il-Ar, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-Ar, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)il-Ar, halo-C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)il-Ar, ciano-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, ciano-heterocicloalq(en)ila, ciano-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, ciano-C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, ciano-C₁₋₆-alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila, acil-C₁₋₆-alq(en/in)ila, acil-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, acil-heterocicloalq(en)ila, acil-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, acil-C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, acil-C₁₋₆-alq(en/in)il-heterocicloalq(en)ila e -NR¹²R^{12'}, NR¹²R^{12'}-C₁₋₆-alq(en/in)ila opcionalmente substituído, NR¹²R^{12'}-C₃₋₈-cicloalq(en)ila opcionalmente substituído, NR¹²R^{12'}-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila opcionalmente substituído; sendo que

R^{12} e $R^{12'}$ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar, Ar- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, Ar- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, hidróxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila, hidróxi- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, hidróxi-cicloalq(en)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, ciano- C_{1-6} -alq(en/in)ila, ciano- C_{3-8} -cicloalq(en)ila e alq(en/in)ila, ou

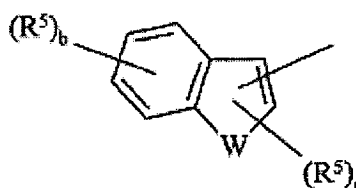
R^{12} e $R^{12'}$ em conjunto com o átomo de nitrogênio a que estão ligados formam um anel saturado ou insaturado com de 4 a 8 membros que contém opcionalmente 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais; com a condição de que quando R^3 é $NR^{12}R^{12'}$ então q é 0;

e

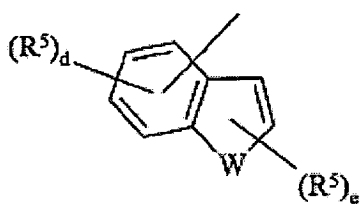
Y representa um grupo de fórmula II, III, IV, V,, VI, XXX e XXXI:



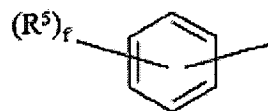
II



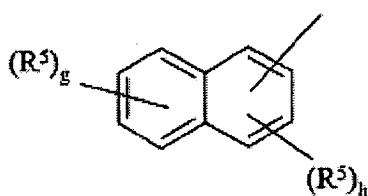
III



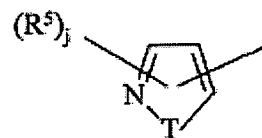
IV



V



VI



XXX



XXXI

ou

em que

a linha representa uma ligação que liga o grupo representado por Y ao átomo de carbono;

W é O ou S;

5 T é N, NH ou O;

L é N, C ou CH;

a é 0, 1, 2 ou 3;

b é O, 1, 2, 3 ou 4;

c é 0 ou 1;

10 d é 0, 1, 2 ou 3;

e é 0, 1 ou 2;

f é O, 1, 2, 3, 4 ou 5;

g é 0, 1, 2, 3 ou 4;

h é 0, 1, 2 ou 3;

15 j é 0, 1, 2 ou 3; com a condição de que quando T é um átomo de nitrogênio, então j é 0, 1, 2 ou 3; e quando T é NH ou um átomo de oxigênio, então j é 0, 1 ou 2;

k é 0, 1, 2, 3 ou 4; e

20 cada R^5 é selecionado independentemente do grupo que consiste de a C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar, Ar- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar-tio, Ar-óxi, acila, C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi, C_{3-8} -cicloalq(en)ilóxi, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi, halogênio, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, $-\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^6$, ciano, ciano- C_{1-6} -alq(en/in)ila, 25 ciano- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, ciano- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, $-\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{S}-\text{R}^8$ e $-\text{SO}_2\text{R}^8$, ou dois R^5 adjacentes em conjunto com o grupo aromático a

que estão ligados formam um anel com de 4 a 8 membros que contém opcionalmente um ou dois heteroátomos;

5 R^6 e $R^{6'}$ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila e Ar;

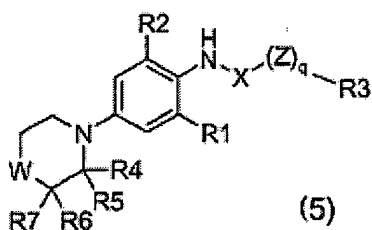
R^7 e $R^{7'}$ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar e acila;

10 e
 R^8 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Ar e - $NR^9R^{9'}$; sendo que

15 R^9 e $R^{9'}$ são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila e C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila; desde que quando R^8 é - $NR^9R^{9'}$ então R^5 não é -S- R^8 ;

ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis; e

sendo que fórmula 5 é:



sendo que

20 q é 0 ou 1;

W é O ou S;

X é CO;

Z é O;

25 R1 é selecionado do grupo que consiste de halogênio, ciano, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila,

halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi, C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi e C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi;

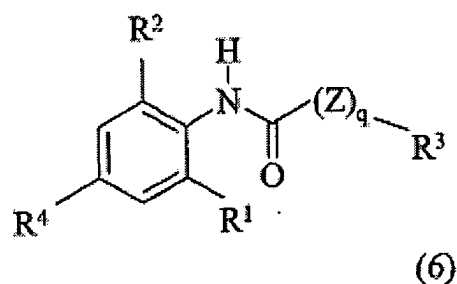
R₂ é selecionado do grupo que consiste de halogênio, ciano, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi, C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi, fenila opcionalmente substituído e piridila opcionalmente substituído; sendo que fenila e piridila são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes que são independentemente halogênio, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila ou C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila;

R₃ é selecionado do grupo que consiste de C₁₋₁₀-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Ar-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, Ar-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila e Ar; e

cada um de R₄, R₅, R₆ e R₇ é selecionado independentemente do grupo que consiste de hidrogênio e Ar;

ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis; e

sendo que fórmula 6 é:



sendo que

Z é O ou S;

e

q é 0 ou 1;

e cada um de R¹ e R² é selecionado independentemente do grupo que consiste de halogênio, ciano, amino, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-

heterocicloalq(en)ila, arila, Heteroarila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi, C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi, C₃₋₈-heterocicloalq(en)ilóxi; e

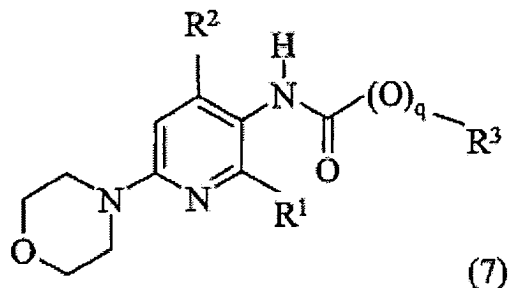
5 R^3 é selecionado do grupo que consiste de C_{1-8} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, aril- C_{1-6} -alq(en/in)ila, aril- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, aril- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -heterocicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{1-6} alq(en/in)il- C_{3-8} -heterocicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Heteroaril- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Heteroaril- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, Heteroaril- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, amino- C_{1-6} -alq(en/in)ila, amino- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, amino- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ilóxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)ila e halo- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila; e

R^4 é selecionado do grupo que consiste de halogênio, ciano, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -heterocicloalq(en)ila, arila, Heteroarila, aril- C_{1-6} -alq(en/in)ila, aril- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, aril- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, aril- C_{3-8} -heterocicloalq(en)ila, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{1-6} -alq(en/in)il- C_{3-8} -heterocicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, NR^5R^6 e R^7NH - C_{1-6} -alq(en/in)ila; sendo que R^5 e R^6 são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, aril- C_{1-6} -alq(en/in)ila, aril- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, aril- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Heteroaril- C_{1-6} -alq(en/in)ila, Heteroaril- C_{3-8} -cicloalq(en)ila e Heteroaril- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila com a condição de que R^5 e R^6 não são hidrogênio ao mesmo tempo; e R^7 é selecionado do grupo que consiste de C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila,

alq(en/in)ila, arila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, aril-C₁₋₆-alq(en/in)ila, aril-C₃₋₈-cicloalq(en)ila e Heteroarila;

ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis; e

5 sendo que fórmula 7 é:



sendo que:

q é 0 ou 1;

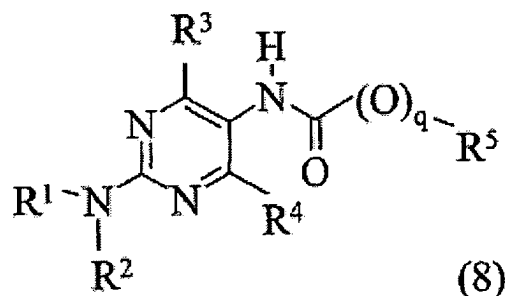
cada um de R¹ e R² é selecionado independentemente do grupo que consiste de halogênio, ciano, C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₁₋₆-alq(en/in)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, halo-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi, C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi e C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi; e

R³ é selecionado do grupo que consiste de C₁₋₈-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, aril-C₁₋₆-alq(en/in)ila opcionalmente substituído, aril-C₃₋₈-cicloalq(en)ila opcionalmente substituído, aril-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila opcionalmente substituído, C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-heterocicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-heterocicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)il-C₃₋₈-heterocicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Heteroaril-C₁₋₆-alq(en/in)ila, Heteroaril-C₁₋₆-cicloalq(en)ila, Heteroaril-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, NR⁴R⁵-C₁₋₆-alq(en/in)ila, NR⁴R⁵-C₃₋₈-cicloalq(en)ila, NR⁴R⁵-C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)ilóxi-C₁₋₆-alq(en/in)ila, C₃₋₈-cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ilóxi-e halo-C₃₋₈cicloalq(en)il-C₁₋₆-alq(en/in)ila; sendo que

cada um de R^4 e R^5 é selecionado independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila e C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila;

ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis; e

5 sendo que fórmula 8 é:



sendo que: q é 0 ou 1;

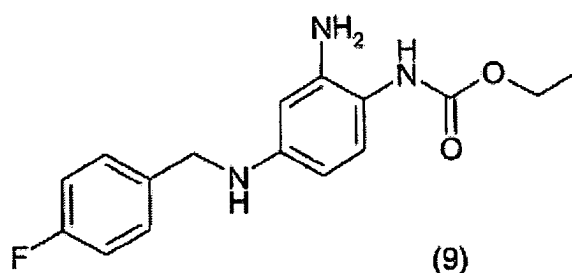
R^1 e R^2 são selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio e aril- C_{1-6} -alq(en/in)ila opcionalmente substituído, desde que R^1 e R^2 não sejam, ambos, hidrogênio, ou R^1 e R^2 em conjunto com o átomo de nitrogênio a que estão ligados formam um anel com de 5 a 7 membros contendo opcionalmente um heteroátomo adicional;

R^3 e R^4 são selecionados independentemente dentre hidrogênio, halogênio, ciano, amino, C_{1-6} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)ila, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ila, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)ila, C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi, C_{3-8} -cicloalq(en)ilóxi, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi, halo- C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi, halo- C_{3-8} -cicloalq(en)ilóxi e halo- C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ilóxi, desde que R^3 e R^4 não sejam ambos hidrogênio;

R^5 é selecionado do grupo que consiste de C_{1-10} -alq(en/in)ila, C_{3-8} -cicloalq(en)il- C_{1-6} -alq(en/in)ila, aril- C_{1-6} -alq(en/in)ila opcionalmente substituído e arila opcionalmente substituído;

ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis; e

sendo que fórmula 9 é:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

85. Método de acordo com a reivindicação 84, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado do grupo que consiste de:

etil éster do ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobenzilamino)-
5 fenil)carbâmico;

2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida;

N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida;

N-(4,6-Dimetil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-2-(4-fluoro-
10 henil)-acetamida;

(2,6-difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida do ácido hexanóico;

2-ciclopentil-N-(4,6-dimetil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-
acetamida;

N-(2-bromo-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-
propionamida;

15 N-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,3-dimetil-
butiramida;

etil éster do ácido [2-amino-4-(2,4,6-trimetil-benzilamino)-
fenil]-carbâmico; e

2-ciclopentil-N-(2-metóxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-
20 acetamida.

86. Método de acordo com a reivindicação 84 ou reivindicação 85, caracterizado pelo fato de que sintomas positivos de esquizofrenia são reduzidos.

87. Método de acordo com a reivindicação 84 ou reivindicação 85, caracterizado pelo fato de que sintomas negativos de esquizofrenia são

reduzidos.

88. Método de acordo com a reivindicação 84 ou reivindicação 85, caracterizado pelo fato de que sintomas cognitivos de esquizofrenia são reduzidos.

5 89. Método de acordo com a reivindicação 84 ou reivindicação 85, caracterizado pelo fato de que um ou mais dentre sintomas positivos, negativos e cognitivos da esquizofrenia são reduzidos.

10 90. Método de acordo com a reivindicação 84 ou reivindicação 85, caracterizado pelo fato de que os sintomas de um ou mais dos subtipos de esquizofrenia selecionados do grupo que consiste do subtipo catatônico, do subtipo paranóide, do subtipo desorganizado, e do subtipo residual, são reduzidos.

15 91. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 84 a 90, caracterizado pelo fato de que referido composto capaz de incrementar seletivamente o fluxo de íons através de canais de potássio KCNQ é eficaz em um modelo preditivo para um potencial antipsicótico de referido composto.

20 92. Método de acordo com a reivindicação 91, caracterizado pelo fato de que referido modelo é selecionado do grupo que consiste do teste de hiperatividade aguda induzida por estimulante, do teste de hiperatividade sensibilizada induzida com anfetamina, do teste de evitação condicionada, do teste de disparo espontâneo de células DA mesolímbicas e do teste de nado forçado ao camundongo.

25 93. Método de acordo com a reivindicação 91 ou reivindicação 92, caracterizado pelo fato de que referido composto é eficaz em mais do que um modelo preditivo para um potencial antipsicótico de referido composto.

94. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 84 a 93, caracterizado pelo fato de que referido composto não manifesta, em qualquer grau razoável, quaisquer efeitos colaterais associados com

compostos conhecidos para tratar esquizofrenia.

5 95. Método de acordo com a reivindicação 94, caracterizado pelo fato de que referidos efeitos colaterais associados com compostos conhecidos para tratamento de esquizofrenia são mediados diretamente através de modulação de receptor de dopamina D2.

96. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 84 a 95, caracterizado pelo fato de que referido composto é administrado numa quantidade acima de 1 mg/dia.

10 97. Método de acordo com a reivindicação 96, caracterizado pelo fato de que referido composto é administrado numa quantidade acima de 5 mg/dia, acima de 10 mg/dia ou acima de 50 mg/dia.

98. Método de acordo com a reivindicação 104 ou reivindicação 105, caracterizado pelo fato de que referido quantidade é administrada uma vez ao dia ou mais de uma vez ao dia.

15 99. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 84 a 98, caracterizado pelo fato de que referido composto apresenta um rápido início de ação.

20 100. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 84 a 99, caracterizado pelo fato de que os sintomas de esquizofrenia são reduzidos mais rapidamente do que compostos conhecidos para tratar referidos sintomas de esquizofrenia.

25 101. Método de acordo com a reivindicação 99 ou reivindicação 100, caracterizado pelo fato de que os referidos sintomas de esquizofrenia são reduzidos após duas semanas, de preferência, após uma semana, sendo ainda mais preferido dentro de uma semana, ainda mais preferido após dois dias, sendo ainda mais preferido dentro de dois dias e, da forma mais preferível, após um dia.

102. Uso de um abridor seletivo de canal de potássio KCNQ, caracterizado pelo fato de que para a preparação de uma composição

farmacêutica para tratar ou reduzir os sintomas de esquizofrenia como definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 101.

5 103. Método de triagem de um composto, caracterizado pelo fato de que é um abridor seletivo de canal de KCNQ e que é capaz de apresentar um potencial antipsicótico compreendendo as etapas de:

 a. triar para um abridor de KCNQ;

 b. contra-triar contra outros canais e/ou receptores, e

 c. testar o composto em um modelo preditivo para um potencial antipsicótico.

10 104. Uso de um composto que pode ser obtido por meio do método como definido na reivindicação 103, caracterizado pelo fato de que é para o tratamento de esquizofrenia.

RESUMO

“MÉTODO PARA TRATAR OU REDUZIR OS SINTOMAS DE
ESQUIZOFRENIA, USO DE UM ABRIDOR SELETIVO DE CANAL DE
POTÁSSIO KCNQ, MÉTODO DE TRIAGEM DE UM COMPOSTO, E,
5 USO DE UM COMPOSTO”

A invenção refere-se a um método inédito para tratar ou
reduzir os sintomas de esquizofrenia, sendo que referido método compreende
administrar, a um hospedeiro que disto necessita, uma quantidade eficaz de
um composto capaz de incrementar seletivamente o fluxo de íons através de
10 canais de potássio KCNQ. Adicionalmente, a invenção refere-se ao uso de
abridores seletivos de canal de potássio KCNQ para a preparação de uma
composição farmacêutica para tratar ou reduzir os sintomas de esquizofrenia e
transtornos, doenças e sintomas relacionados. Adicionalmente, a invenção
refere-se a um método de triagem de um composto, que é um abridor seletivo
15 de canal de potássio KCNQ, e que é capaz de apresentar um potencial
antipsicótico.