

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2004.09.21	(73) Titular(es): EURO-CELTIQUE S.A.	
(30) Prioridade(s): 2003.09.22 US 504679 P	2, AVENUE CHARLES DE GAULLE 1653	
(43) Data de publicação do pedido: 2009.01.21	LUXEMBOURG	LU
(45) Data e BPI da concessão: 2011.01.19 066/2011	(72) Inventor(es): QUN SUN	US
	(74) Mandatário: JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **COMPOSTOS DE FENILCARBOXAMIDA ÚTEIS PARA O TRATAMENTO DA DOR**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO TEM POR OBJECTO COMPOSTOS DE FÓRMULAS: (I) E (II), EM QUE AR1, AR2, X, R1, R2, R3, M E N TÊM OS SIGNIFICADOS AQUI DESCRITOS OU TEM POR OBJECTO OS SEUS SAIS ACEITÁVEIS SOB O PONTO DE VISTA FARMACÊUTICO (UM COMPOSTO DE FENILENO); COMPOSIÇÕES QUE COMPREENDEM UMA QUANTIDADE EFECTIVA DE UM COMPOSTO DE FENILENO; E PROCESSOS PARA O TRATAMENTO OU A PREVENÇÃO DA DOR E DE OUTROS ESTADOS CLÍNICOS EM ANIMAIS, COMPREENDENDO A ADMINISTRAÇÃO A UM ANIMAL QUE DELE NECESSITE, DE UMA QUANTIDADE EFECTIVA DE UM COMPOSTO DE FENILENO.

DESCRIÇÃO

COMPOSTOS DE FENILCARBOXAMIDA ÚTEIS PARA O TRATAMENTO DA DOR

1. Domínio da Invenção

A presente invenção tem por objecto compostos de fenileno, composições que compreendem uma quantidade efectiva de um composto de fenileno e a utilização de compostos de fenileno para o tratamento ou a prevenção de estados clínicos, tais como dor, num animal que dele necessite.

2. Antecedentes da Invenção

A dor é o sintoma mais comum pelo qual os pacientes procuram conselho e tratamento médico. A dor pode ser aguda ou crónica. Embora a dor aguda seja normalmente auto-limitada, a dor crónica persiste durante 3 meses ou mais tempo e pode levar a alterações significativas na personalidade do paciente, no seu estilo de vida, na sua capacidade funcional e, de um modo geral, na sua qualidade de vida (K.M. Foley, *Pain in Cecil Textbook of Medicine* 100-107 (J.C. Bennett e F. Plum eds., 20^a ed. 1996)).

Além disso, a dor crónica pode ser classificada quer como nociceptiva quer como neuropática. A dor nociceptiva inclui a dor induzida por traumas nos tecidos e a dor inflamatória, tal como a que está associada à artrite. A dor neuropática é causada por traumas do sistema nervoso central ou periférico e mantém-se por um aberrante processo somato-sensorial. Há um grande corpo de evidências que relatam a actividade de ambos os mGluRs do grupo 1 (mGluR1

e mGluR5) (M.E. Fundytus, CNS Drugs 15: 29-58 (2001)) e receptores vanilóides (RV1) (V. Di Marzo et al., Current Opinion in Neurobiology 12: 372-379 (2002)) em relação com o processo da dor. A inibição de mGluR1 ou de mGluR5 reduz a dor, como se demonstrou pelo tratamento *in vivo* com anticorpos selectivos, quer para mGluR1, quer para mGluR5, em que a dor neuropática em ratos foi atenuada (M.E. Fundytus et al., NeuroReport 9: 731-735 (1998)). Também já foi demonstrado que a diminuição dos oligonucleótidos anti-paralelos de mGluR1 aliviam tanto a dor neuropática como a dor inflamatória (M.E. Fundytus et al., British Journal of Pharmacology 132: 354-367 (2001); M.E. Fundytus et al., Pharmacology, Biochemistry & Behavior 73: 401-410 (2002)). Foram já descritas pequenas moléculas antagonistas de mGluR5 que atenuam a dor em modelos de ani-mais *in vivo*, por exemplo, K. Walker et al., Neuropharmacology 40: 1-9 (2000) e A. Dogrul et al., Neuroscience Letters 292: 115-118 (2000)).

A dor nociceptiva tem sido normalmente tratada pela administração de analgésicos não opióides, tais como ácido acetilsalicílico, trisalicilato de colina e magnésio, aceta-minofeno, ibuprofeno, fenoprofeno, diflusinal e naproxeno; ou analgésicos opióides, incluindo morfina, hidromorfona, meta-dona, levorfanol, fentanilo, oxicodona e oximorfona. *Id.* Para além dos tratamentos listados antes, a dor neuropática, que pode ser difícil de tratar, tem vindo a ser tratada com anti-epilépticos (por exemplo, gabapentina, carbamazepina, ácido valpróico, topiramato, fenitoína), antagonistas de NMDA (por exemplo, cetamina, dextrometorfano), lidocaína tópica (para neuralgia pós-herpética) e anti-depressivos tricíclicos (por exemplo, fluoxetina, sertralina e amitriptilina).

A dor tem sido tradicionalmente tratada pela administração de analgésicos não opióides, tais como, ácido acetil-salicílico, trisalicilato de colina e magnésio, acetamino-feno, ibuprofeno, fenoprofeno, diflusinal e naproxeno; ou analgésicos opióides, incluindo morfina, hidromorfona, metadona, levorfanol, fentanilo, oxicodona e oximorfona. *Id.*

A incontinência urinária ("IU") é uma vontade incontrolável de urinar, geralmente causada pela instabilidade do músculo detrusor da bexiga. A IU afecta pessoas de todas as idades e de todos os níveis de saúde física, tanto nas unidades de cuidados de saúde como na comunidade em geral. A contracção fisiológica da bexiga resulta, em grande parte, da estimulação induzida por acetilcolina dos sítios dos receptores muscarínicos pós-ganglionares do músculo liso da bexiga. Os tratamentos da IU incluem a administração de fármacos que têm propriedades relaxantes da bexiga, que ajudam a controlar a sobre-actividade do músculo detrusor da bexiga. Por exemplo, anti-colinérgicos, tais como brometo de propantelina e glicopirrolato e combinações de relaxantes do músculo liso, tal como uma combinação de oxibutinina e diciclomina racémicas ou um anti-colinérgico, têm sido utilizados para tratar a IU (ver, por exemplo, A.J. Wein, *Urol. Clin. N. Am.* 22: 557-577 (1995); Levin et al., *J. Urol.* 128: 396-398 (1982); Cooke et al., *S. Afr. Med. J.* 63:3 (1983); R.K. Mirakhur et al., *Anaesthesia* 38: 1195-1204 (1983)). Contudo, estes fármacos não são eficazes em todos os doentes que têm contracções desinibidas da bexiga. A administração de medicamentos anti-colinérgicos representa o primeiro estágio deste tipo de tratamento.

Nenhum dos tratamentos existentes com fármacos comerci-ais para a IU tem conseguido um sucesso completo em nenhuma das classes de pacientes com IU e também nenhum dos tratamentos ocorreu sem efeitos colaterais adversos significativos. Por exemplo, sonolência, boca seca, obstipação, visão nublada, dores de cabeça, taquicárdia e arritmia cardíaca, que estão relacionados com a actividade anti-colinérgica dos fármacos anti-IU tradicionais, podem ocorrer frequentemente e afectam adversamente a tolerância do doente. Apesar da prevalência ainda de efeitos anti-colinérgicos indesejados em muitos doentes, os fármacos anti-colinérgicos são frequentemente prescritos para pacientes que têm IU. The Merck Manual of Medical Information 631-634 (R. Berkow ed., 1997).

Cerca de 1 em cada 10 pessoas desenvolve uma úlcera. As úlceras desenvolvem-se em resultado de um desequilíbrio entre os factores que segregam ácidos, também conhecidos como "factores agressivos", tais como ácido do estômago, pepsina e infecção por *Helicobacter pylori* e factores protectores das mucosas locais, tais como, secreção de bicarbonato, muco e prostaglandinas.

O tratamento das úlceras envolve normalmente a redução ou a inibição de factores agressivos. Por exemplo, pode-se utilizar anti-ácidos, tais como, hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio, bicarbonato de sódio e bicarbonato de cálcio, para neutralizar os ácidos do estômago. Contudo, os anti-ácidos, podem causar alcalose, levando a náusea, dor de cabeça e fraqueza. Os anti-ácidos podem também interferir com a absorção de outros fármacos na corrente sanguínea e causarem diarreia.

Os antagonistas de H_2 , tais como, cimetidina, ranitidina, famotidina e nizatidina, são também utilizados para tratar úlceras. Os antagonistas de H_2 promovem a cura das úlceras por meio da redução do ácido gástrico e provocando a secreção de uma enzima digestiva por meio de histamina e outros antagonistas de H_2 no estômago e no duodeno. Contudo, os antagonistas de H_2 podem causar o aumento do peito e impotência nos homens, alterações mentais (especialmente nas pessoas mais velhas), dor de cabeça, enjoos, náuseas, mial-gias, diarreias, vermelhidão e febre.

Os inibidores de H^+,K^+ -ATPase, tais como, o omeprazole e o lansoprazole, são utilizados para tratar as úlceras. Os inibidores de H^+,K^+ -ATPase inibem a produção de enzimas utilizadas pelo estômago para segregar ácidos. Os efeitos colaterais associados com os inibidores de H^+,K^+ -ATPase incluem náusea, diarreia, cólicas abdominais, dores de cabeça, vertigens, sonolência, vermelhidão da pele e aumentos transitórios das actividades das aminotransferases no plasma.

O sucralfato também é utilizado para tratar úlceras. O sucralfato adere a células epiteliais e crê-se que forma uma camada protectora na base da úlcera de forma a promover a sua cura. Contudo, o sucralfato pode causar obstipação, boca seca e interfere com a absorção de outros fármacos.

Utilizam-se antibióticos quando a causa subjacente à úlcera é a *Helicobacter pylori*. Muitas vezes a terapia com antibióticos está acoplada com a administração de compostos de bismuto, tais como, sub-salicilato de bismuto e citrato coloidal de bismuto. Crê-se que os compostos de bismuto aumentam a secreção da mucosa e de HCO_3^- , inibem a actividade da pepsina e actuam como um elemento anti-

bacteriano contra *H. pylori*. A ingestão dos compostos de bismuto, contudo, pode levar a concentrações elevadas de Bi^{+3} no plasma e podem interferir com a absorção de outros fármacos.

Os análogos da prostaglandina, tal como misoprostal, inibem a secreção de ácidos e estimulam a secreção de mucosa e também se utiliza o bicarbonato para tratar úlceras, especialmente, úlceras em doentes que necessitam de fármacos anti-inflamatórios não esteroidais. Contudo, as doses eficazes orais de análogos de prostaglandina podem causar diarreia e cólicas abdominais. Além disso, alguns análogos de prostaglandina são abortivos.

A carbenoxolona, um corticóide inorgânico, pode também ser utilizada para tratar úlceras. A carbenoxolona parece, contudo, alterar a composição e a quantidade de muco, aumentando assim a barreira da mucosa. A carbenoxolona, contudo, pode originar Na^+ e retenção de fluidos, hipertensão, hipocalémia e uma má tolerância à glicose.

Os antagonistas colinérgicos muscarínicos, tais como, pirenzapina e telenzapina, podem também ser utilizados para reduzir a secreção de ácidos e tratar as úlceras. Os efeitos colaterais dos antagonistas colinérgicos muscarínicos, incluem boca seca, visão enublada e obstipação. The Merck Manual of Medical Information 496-500 (R. Berkow ed., 1997) e Goodman e Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 901-915 (J. Hardman e L. Limbird eds., 9ª ed. 1996).

A doença do intestino inflamado ("DII", IBD na terminologia inglesa) é um distúrbio crónico em que o intestino fica inflamado, causando muitas vezes cólicas

abdominais recorren-tes e diarreia. Os dois tipos de DII são a doença de Crohn e a colite ulcerosa.

A doença de Crohn, que inclui enterite regional, ileíte granulomatosa e ileocolite, é uma doença inflamatória crónica da parede do intestino. A doença de Crohn ocorre da mesma maneira em ambos os géneros e é mais comum em judeus com antepassados na Europa de Leste. A maior parte dos casos da doença de Crohn começa antes dos 30 anos e a maioria começa entre as idades de 14 e 24 anos. A doença normalmente afecta toda a espessura da parede do intestino. Geralmente a doença afecta a porção inferior do intestino delgado (ílio) e o intestino grosso, mas pode ocorrer em qualquer parte do tracto digestivo.

Os sintomas precoces da doença de Crohn são diarreia crónica, dor de cólicas abdominais, febre, perda de apetite e perda de peso. As complicações associadas com a doença de Crohn incluem o desenvolvimento de obstruções intestinais, canais de ligação anormais (fístulas) e abcessos. O risco de cancro do intestino grosso fica aumentado nas pessoas que têm doença de Crohn. Muitas vezes a doença de Crohn está associada com outros distúrbios, tais como, pedras no rim, absorção desadequada de nutrientes, amilóidose, artrite, episclerite, estomatite aftosa, eritema nodoso, pioderma gangrenosa, espondilite anquilosante, sacroilite, uveíte e colangite esclerosante primária. Não há cura conhecida para a doença de Crohn.

As cólicas e a diarreia, efeitos colaterais associados à doença de Crohn, podem ser aliviadas por meio de fármacos anti-colinérgicos, como difenoxilato, loperamida, tintura de ópio desodorizada ou codeína. Geralmente, o fármaco é tomado oralmente antes de uma refeição.

Muitas vezes administram-se antibióticos de largo espectro para tratar os sintomas da doença de Crohn. O antibiótico metronidazole é muitas vezes administrado quando a doença afecta o intestino grosso ou causa abscessos e fístulas à volta do ânus. A utilização de metronidazole a longo prazo, contudo, pode danificar os nervos, resultando em sensações de picadas de agulha nos braços e nas pernas. A sulfasalazina e outros fármacos relacionados quimicamente com ela podem suprimir as inflamações médias, especialmente, no intestino grosso. Estes fármacos, contudo, são menos eficazes em intensificações súbitas e severas. Os corticosteróides, tais como, prednisona, reduzem a febre e a diarreia e aliviam a dor abdominal e a tensão. A terapia com corticosteróides, a longo prazo, contudo, resulta invariavelmente em sérios efeitos colaterais, tais como, níveis elevados de açúcar no sangue, risco aumentado de infecção, osteoporose, retenção de água e fragilidade da pele. Fármacos, tais como, azatioprina e mercaptourina podem comprometer o sistema imunitário e são muitas vezes eficazes para a doença de Crohn em doentes que não respondem a outros fármacos. Contudo, estes fármacos normalmente necessitam de 3 a 6 meses antes de produzirem benefícios e podem causar sérios efeitos colaterais, tais como, alergia, pancreatite e uma baixa contagem dos glóbulos brancos do sangue.

Quando a doença de Crohn provoca uma obstrução do intestino ou quando os abscessos ou as fístulas não se curam, pode ser necessária uma cirurgia para eliminar secções do intestino que estão doentes. Contudo, a cirurgia não cura a doença e a inflamação tende a ser recorrente quando se faz a ligação do intestino. Em praticamente metade dos casos é necessária uma segunda operação. The

Merck Manual of Medical Information 528-530 (R. Berkow ed., 1997).

A colite ulcerosa é uma doença crónica em que o intestino grosso fica inflamado e ulcerado, levando a episódios de diarreia com sangue, cólicas abdominais e febre. A colite ulcerosa normalmente começa entre os 15 e os 30 anos, contudo, um pequeno grupo de pessoas tem o seu primeiro ataque entre os 50 e os 70 anos. Ao contrário da doença de Crohn, a colite ulcerosa nunca afecta o intestino delgado e não afecta toda a espessura do intestino. A doença normalmente começa no recto e no cólon sigmóide e, eventualmente, difunde-se parcialmente ou completamente através do intestino grosso. A causa da colite ulcerosa é desconhecida. O tratamento da colite ulcerosa é feito e dirigido para controlar a inflamação, reduzindo os sintomas e substituindo os fluidos e os nutrientes perdidos.

O síndrome do intestino irritável ("SII") é um distúrbio da motilidade de todo o trato gastrointestinal, que causa dores abdominais, obstipação e/ou diarreia. O SII afecta três vezes mais as mulheres do que homens.

Há dois tipos principais de SII. O primeiro tipo, do tipo cólon espástico, é normalmente provocado pela alimentação e normalmente produz uma obstipação periódica e diarreia com dor. Muitas vezes aparece muco nas fezes. A dor pode aparecer em períodos de actividade de dor contínua e persistente ou cólicas, usualmente na parte inferior do abdómen. A pessoa que sofre de SII do tipo de cólon espástico pode também experimentar inchaços, gases, náuseas, dores de cabeça, fadiga, depressão, ansiedade e dificuldade de concentração. O segundo tipo de SII normalmente produz diarreia ou obstipação sem dor. A

diarreia pode começar repentinamente e com uma extrema urgência. Muitas vezes a diarreia ocorre logo após uma refeição e pode algumas vezes ocorrer imediatamente após o despertar.

O tratamento do SII normalmente envolve a modificação da dieta do doente com SII. Muitas vezes recomenda-se que um doente com SII evite feijões, couves, sorbitol e frutose. Uma dieta com muitas fibras e pouca gordura pode também ajudar alguns doentes com SII. A actividade física regular pode também ajudar a conservar o funcionamento apropriado do trato gastrointestinal. Fármacos, tais como, propantelina que retardam a função do trato gastrointestinal geralmente não são eficazes para o tratamento do SII. Os fármacos anti-diarreicos, tais como, difenoxilato e loperamida, ajudam no caso da diarreia. The Merck Manual of Medical Information 525-526 (R. Berkow ed., 1997).

Alguns agentes farmacêuticos têm sido administrados para tratar as dependências. A patente de invenção norte-americana U.S. N°. 5.556.838 para Mayer et al., descreve a utilização de agentes não tóxicos de bloqueio de NMDA (ácido n-metil-D-aspartico) co-administrados com uma substância aditiva, para prevenir o desenvolvimento da tolerância ou sintomas de privação. A patente de invenção norte-americana U.S. N°. 5.574.052 para Rose et al., descreve a co-administração de uma substância aditiva com um antagonista para bloquear parcialmente os efeitos farmacológicos da substância aditiva. A patente de invenção norte-americana U.S. N°. 5.075.341 para Mendelson et al., descreve a utilização de uma mistura de agonista/antagonista de opiato para tratar a dependência de cocaína e de opiatos. A patente de invenção norte-americana U.S.

Nº. 5.232.934 para Downs descreve a administração de 3-fenoxipiridina para tratar a dependência. As patentes de invenção norte-americanas U.S. Nºs. 5.039.680 e 5.198.459 para Imperato et al., descrevem a utilização de um antagonista de serotonina para tratar a dependência de químicos. A patente de invenção norte-americana U.S. Nº. 5.556.837 para Nestler et. al., descreve a infusão de FNDC (factor neurotrófico derivado do cérebro, BDNF na terminologia inglesa) ou factores de crescimento de NT-4 (factor neurotrófico que assinala predominante através do receptor de tirosina-cinase) para inibir ou reverter as alterações de adaptação neurológica, que estão relacionadas com alterações comportamentais em indivíduos dependentes. A patente de invenção norte-americana U.S. Nº. 5.762.925 para Sagan descreve a implantação de células adrenais de medula encapsuladas no sistema nervoso central de um animal, para inibir o desenvolvimento da intolerância de opióides. A patente de invenção norte-americana U.S. Nº. 6.204.284 para Beer et al., descreve $(\pm)$ -1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo-[3.1.0]hexano racémico para ser utilizado na prevenção ou um alívio de um síndrome de privação resultante da dependência de fármacos e para o tratamento de dependências químicas.

Sem tratamento, a doença de Parkinson progride até a um estado acinético rígido em que os doentes são incapazes de tomar conta deles próprios. A morte resulta frequentemente de complicações da imobilidade, incluindo a pneumonia de aspiração ou a embolia pulmonar. Os fármacos normalmente utilizados para o tratamento da doença de Parkinson incluem carbidopa/levodopa, pergolide, bromocriptina, selegilina, amantadina e cloridrato de trihexifenidilo. Contudo, há ainda necessidade de fármacos

úteis para o tratamento da doença de Parkinson e que tenham um perfil terapêutico melhorado.

A ansiedade é um medo, uma apreensão ou um tumor que haja algum perigo eminente muitas vezes acompanhado por falta de descanso, tensão, taquicárdia e dispneia. Normalmente, as benzodiazepinas são os agentes anti-ansiedade mais vulgarmente utilizados para distúrbios generalizados de ansiedade. Contudo, as benzodiazepinas correm o risco de produzir efeitos maléficos do conhecimento e das funções das competências motoras, particularmente, em pessoas mais velhas, o que pode resultar em confusão, delírio e quedas com fracturas. Os sedativos são também normalmente prescritos para o tratamento da ansiedade. As azapironas, tal como a buspirona, são também utilizadas para tratar ansiedade moderada. Contudo, as azapironas são menos úteis para o tratamento de ansiedade severa acompanhada por ataques de pânico.

A epilepsia é um distúrbio caracterizado pela tendência para ter ataques recorrentes. Exemplos de fármacos para o tratamento de um ataque e de epilepsia incluem carbamazepina, etossuximida, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital, feni-toína, primidona, ácido valpróico, trimetadiona, benzodiazepinas, γ -vinil-GABA, acetazolamida e felbamato. Contudo, os fármacos anti-ataques podem ter efeitos colaterais, tais como, sonolência; hiperactividade, alucinações; incapacidade para a concentração; toxicidade do sistema nervoso central e periférico, tal como, nistagmos, ataxia, diplopia e vertigem; hiperplasia das gengivas; distúrbios gastro-intestinais, tais como, náusea, vômito, dor epigástrica e anorexia; efeitos endócrinos, tais como, inibição da

hormona anti-diurética, hiperglicémia, glicosúria, osteomalácia; e hipersensibilidade, tal como, vermelhidão do tipo de escarlatina, ver-melhidão do tipo de morbilidade, síndrome de Stevens-Johnson, lúpus eritematoso sistémico e necrose hepática; e reacções hematológicas, tais como, aplasia dos glóbulos vermelhos, agranulocitose, trombocitopénia, anemia aplásica e anemia megaloblástica. The Merck Manual of Medical Information 345-350 (R. Berkow ed., 1997).

Os sintomas dos acidentes vasculares ou ataques cardíacos variam consoante a parte do cérebro que foi afectada. Os sintomas incluem a perda de sensações anormais numa perna ou num braço de um dos lados do corpo, fraqueza ou paralisia de um braço ou de uma perna de um dos lados do corpo, perda parcial da visão ou do ouvido, visão dupla, enjoo, discurso baralhado, dificuldade no pensamento da palavra apropriada ou de pronunciá-la, incapacidade para reconhecer partes do corpo, movimentos anormais, perda do controlo da bexiga, desequilíbrio e quedas e desmaio. Os sintomas podem ser permanentes e podem estar associados com coma ou letargia. Exemplos de fármacos para o tratamento de derrames incluem anti-coagulantes, tais como, heparina, fármacos que destroem coágulos, tais como, estreptocinase ou activadores do plasminogénio do tecido e fármacos que reduzem inchaços, tais como, manitol ou corticosteróides. The Merck Manual of Medical Information 352-355 (R. Berkow ed., 1997).

O prurido é uma sensação desagradável que dá vontade de coçar. Convencionalmente, o prurido é tratado por meio de fototerapia com raios ultra-violeta B ou PUVA ou com agentes terapêuticos, tais como, naltrexona, nalmeveno, danazol, tricíclicos e anti-depressivos.

Os antagonistas selectivos do receptor 5 do glutamato metabotrópico ("mGluR5") têm mostrado exercer uma actividade analgésica em modelos de animais *in vivo* (K. Walker et al., *Neuropharmacology* 40: 1-9 (2000) e A. Dogrul et al., *Neuroscience Letters*, 292 (2): 115-118 (2000)).

Os antagonistas selectivos do receptor mGluR5 têm também mostrado que exercem uma actividade ansiolítica e anti-depressiva em modelos de animais *in vivo* (E. Tatarczynska et al., *Br. J. Pharmacol.* 132 (7): 1423-1430 (2001) e P.J.M. Will et al., *Trends in Pharmacological Sciences* 22 (7): 331-37 (2001)).

Os antagonistas selectivos do receptor mGluR5 também têm mostrado que exercem uma actividade anti-Parkinson *in vivo* (K. J. Ossowska et al., *Neuropharmacology* 41 (4):413-20 (2001) e P.J.M. Will et al., *Trends in Pharmacological Sciences* 22 (7):331-37 (2001)).

Os antagonistas selectivos do receptor mGluR5 também têm mostrado que exercem uma actividade anti-dependência *in vivo* (C. Chiamulera et al., *Nature Neuroscience* 4 (9): 873-74 (2001)).

A patente de invenção norte-americana U.S. N°. 6.495.550 para McNaughton-Smith et al., descreve benzanilidas substituídas por piridina, úteis como agentes de abertura dos canais de iões de potássio.

A publicação da patente de invenção internacional WO 94/05153 descreve compostos de benzeno substituídos, úteis como herbicidas.

A publicação da patente de invenção internacional WO 04/058762 descreve compostos bicíclicos, com 9 átomos no núcleo, substituídos, úteis como inibidores de MK-2.

O pedido de patente de invenção do Reino Unido N°. GB 2 276 162 descreve compostos de anilina e benzanilida, úteis para o tratamento de distúrbios do sistema nervoso central, distúrbios endócrinos e disfunção sexual.

O pedido de patente de invenção Reino Unido N°. GB 2 276 163 descreve compostos de piridina, úteis para o tratamento de distúrbios do sistema nervoso central, distúrbios endócrinos e disfunção sexual.

O pedido de patente de invenção europeia N°. EP 533267 descreve compostos de benzanilida, úteis como antagonistas de 5-HT_{1D}.

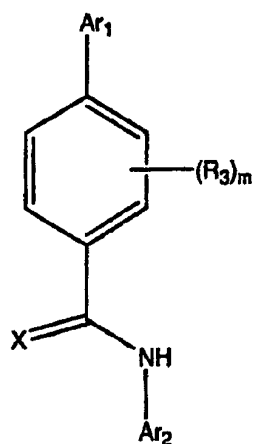
A publicação do pedido de patente de invenção norte-americana U.S. N°. 2003/0153596 para Young Ger Suh descreve derivados de tioureia úteis como reguladores dos receptores de vanilóide.

Há uma necessidade na técnica de compostos que sejam úteis para o tratamento ou a prevenção da dor, a IU, as úlceras, a DII, IBS, distúrbios de dependência, doença de Parkinson, parquinsonismo, ansiedade, epilepsia, acidentes vasculares, ataques, condições pruríticas, psicose, distúrbios cognitivos, défices de memória, restrição de funções cerebrais, coreia de Huntington, ALS, demência, retinopatia, espasmos musculares, enxaqueca, vômitos, discinésia ou depressão num animal.

A citação de qualquer uma das referências na secção 2 do presente pedido de patente de invenção não foi feita no pressuposto de que essa referência constitui técnica anterior ao presente pedido de patente de invenção.

3. Sumário da Invenção

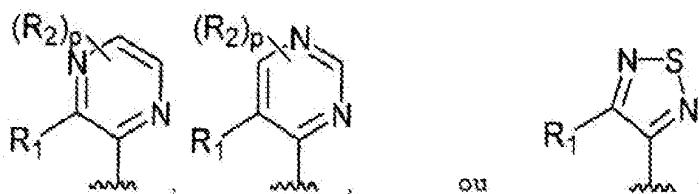
A presente invenção tem por objecto compostos de fórmula (I):



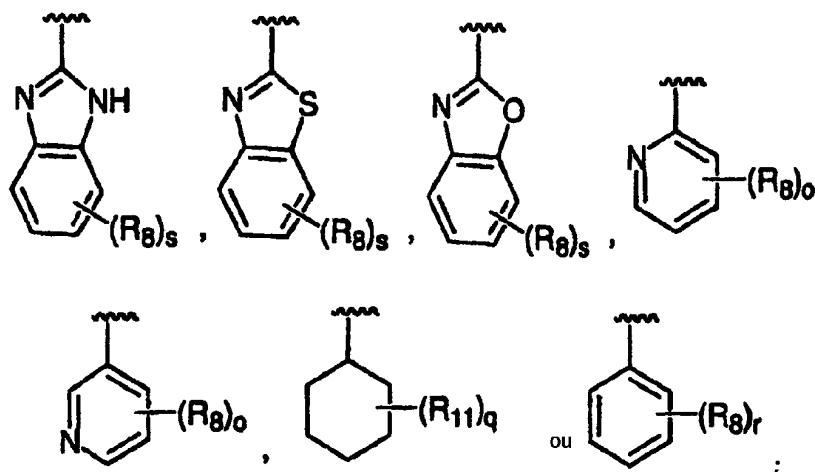
(I)

e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, em que

Ar_1 representa



Ar_2 representa



X representa O ou S;

R_1 representa -halogéneo, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{halogéneo})_3$, $-\text{CH}(\text{halogéneo})_2$ ou $-\text{CH}_2(\text{halogéneo})$;

cada R_2 representa, independentemente:

(a) -halogéneo, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$ ou $-\text{NO}_2$;

(b) -alquilo- $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$, -alcenilo- $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$,
 alcinilo- $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$, -cicloalquilo- $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$, -
 bicicloalquilo- $(\text{C}_8-\text{C}_{14})$, -tricicloalquilo- $(\text{C}_8-\text{C}_{14})$, -
 cicloalcenilo- $(\text{C}_5-\text{C}_{10})$, -bicicloalcenilo- $(\text{C}_8-\text{C}_{14})$, -
 tricicloalcenilo- $(\text{C}_8-\text{C}_{14})$, -heterociclo com 3 a 7
 átomos no núcleo ou -bi-ciclo-heterociclo com 7 a
 10 átomos no núcleo, cada um dos quais está
 insubstituído ou substituído com um ou mais grupos
 R_5 ; ou

(c) -fenilo, -naftilo, -arilo- (C_{14}) ou -hetero-
 arilo-(com 5 a 10 átomos no núcleo), cada um dos
 quais está insubstituído ou substituído com um ou
 mais grupos R_6 ;

cada R_3 representa, independentemente:

(a) -halogéneo, -CN, -OH, -NO₂ ou -NH₂;

(b) -alquilo-(C₁-C₁₀), -alcenilo-(C₂-C₁₀), -alcinilo-(C₂-C₁₀), -cicloalquilo-(C₃-C₁₀), -bicicloalquilo-(C₈-C₁₄),
-tricicloalquilo-(C₈-C₁₄), -cicloalcenilo-(C₅-C₁₀), -bi-ciclo-alcenilo-(C₈-C₁₄), -tricicloalcenilo-(C₈-C₁₄), -heterociclo com 3 a 7 átomos no núcleo ou -biciclo-heterociclo com 7 a 10 átomos no núcleo, cada um dos quais está insubstituído ou substituído com um ou mais grupos R_5 ; ou

(c) -fenilo, -naftilo, -arilo-(C₁₄) ou -heteroarilo-(com 5 a 10 átomos no núcleo), cada um dos quais está insubstituído ou substituído com um ou mais grupos R_6 ;

cada R_5 representa, independentemente, -CN, -OH, -alquilo-(C₁-C₆), -alcenilo-(C₂-C₆), -halogéneo, -N₃, -NO₂, -N(R₇)₂, -CH=NR₇, -NR₇OH, -OR₇, -COR₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SR₇, -S(O)R₇ ou -S(O)₂R₇;

cada R_6 representa, independentemente, -alquilo-(C₁-C₆), -alcenilo-(C₂-C₆), -alcinilo-(C₂-C₆), -cicloalquilo-(C₃-C₈), -cicloalcenilo-(C₅-C₈), -fenilo, -heterociclo com 3 a 5 átomos no núcleo, -C(halogéneo)₃, -CH(halogéneo)₂, -CH₂(halogéneo), -CN, -OH, -halogéneo, -N₃, -NO₂, N(R₇)₂, -CH=NR₇, -NR₇OH, -OR₇, -COR₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SR₇, -S(O)R₇ ou -S(O)₂R₇;

cada R_7 representa, independentemente, -H, -alquilo-(C₁-C₆), -alcenilo-(C₂-C₆), -alcinilo-(C₂-C₆), -cicloalquilo-(C₃-C₈), -cicloalcenilo-(C₅-C₈), -fenilo, -heterociclo com 3 a 5 átomos no núcleo, -C(halogéneo)₃, -CH(halogéneo)₂ ou CH₂-(halogéneo);

cada R_8 representa, independentemente, -alquilo- (C_1-C_6), -alcenilo- (C_2-C_6), -alcinilo- (C_2-C_6), -cicloalquilo- (C_3-C_8), -cicloalcenilo- (C_5-C_8), -fenilo, -C(halogéneo)₃, -CH(halogéneo)₂, -CH₂(halogéneo), -CN, -OH, -halogéneo, -N₃, -NO₂, -N(R₇)₂, -CH=NR₇, -NR₇OH, -OR₇, -COR₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SR₇, -S(O)R₇ ou -S(O)₂R₇;

cada R_{11} representa, independentemente, -alquilo- (C_1-C_6), -alcenilo- (C_2-C_6), -alcinilo- (C_2-C_6), -cicloalquilo- (C_3-C_8), -cicloalcenilo- (C_5-C_8), -fenilo, -C(halogéneo)₃, -CH(halogéneo)₂, -CH₂(halogéneo), -CN, -OH, -halogéneo, -N₃, -NO₂, -N(R₇)₂, -CH=NR₇, -NR₇OH, -OR₇, -COR₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SR₇, -S(O)R₇ ou -S(O)₂R₇;

cada halogéneo representa, independentemente, -F, -Cl, -Br ou -I;

m representa um número inteiro variando de 0 a 4;

o representa um número inteiro variando de 0 a 4;

p representa um número inteiro variando de 0 a 2;

q representa um número inteiro variando de 0 a 6;

r representa um número inteiro variando de 0 a 5; e

s representa um número inteiro variando de 0 a 4, em que o composto não representa N-(4-terc-butil-fenil)-4-(3-cloro-pirazin-2-il)-benzamida.

Um composto de fórmula (I) ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico (um "composto de fenileno") é útil para o tratamento ou prevenção de dor, IU, úlceras, DII, IBS, distúrbios de dependência, doença de Parkinson, parquinsonismo, ansiedade, epilepsia, acidentes vasculares, ataques, condições pruríticas, psicose, dis-túrbios cognitivos, défices de memória, restrição de funções cerebrais, coreia de Huntington, ALS, demência, retinopatia, espasmos musculares, enxaqueca, vômitos, discinésia ou depressão (sendo cada uma delas um "estado clínico") num animal.

A presente invenção também tem por objecto composições que compreendem uma quantidade efectiva de um composto de fenileno e um veículo ou excipiente aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. As composições são úteis para o tratamento ou a prevenção de um estado clínico num animal.

A presente invenção tem ainda por objecto a utilização de compostos de fenileno para o fabrico de um medicamento para o tratamento de um estado clínico, compreendendo a administração, a um animal que disso necessite, de uma quantidade eficaz de um composto de fenileno.

A presente invenção tem ainda por objecto a utilização de compostos de fenileno para o fabrico de um medicamento para a prevenção de um estado clínico, compreendendo a administração, a um animal que disso necessite, de uma quantidade eficaz de um composto de fenileno.

A presente invenção ainda tem por objecto processos para a inibição da função do receptor 1 de vanilóide ("RV1") numa célula, compreendendo o contacto *in vitro* de

uma célula capaz de expressar RV1 com uma quantidade efectiva de um composto de fenileno.

A presente invenção ainda tem por objecto processos para a inibição da função de mGluR5 numa célula, compreendendo o contacto de uma célula capaz de expressar mGluR5 com uma quantidade efectiva de um composto de fenileno.

A presente invenção ainda tem por objecto processos para a inibição do receptor 1 do glutamato metabotrópico ("mGluR1") numa célula, compreendendo o contacto de uma célula capaz de expressar mGluR1 com uma quantidade efectiva de um composto de fenileno.

A presente invenção ainda tem por objecto processos para a preparação de uma composição, que compreende a etapa de mistura de um composto de fenileno e um veículo ou excipiente aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

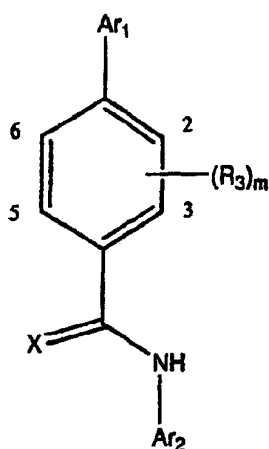
A presente invenção ainda tem por objecto um estojo que compreende uma embalagem contendo uma quantidade efectiva de um composto de fenileno.

A presente invenção pode ser melhor entendida com referência à descrição detalhada que se segue e aos exemplos ilustrativos, que pretendem exemplificar e não limitar enquadramentos da presente invenção.

4. Descrição Detalhada da Invenção

4.1 Composto de Fenileno de Fórmula (I)

Tal como se disse antes, a presente invenção tem por objecto compostos de fenileno de fórmula (I)



(I)

em que Ar_1 , Ar_2 , R_3 , X e m têm os significados definidos antes para os compostos de fenileno de fórmula (I).

Num enquadramento, Ar_1 representa um grupo pirimidilo.

Noutro enquadramento, Ar_1 representa um grupo pirazinilo.

Noutro enquadramento, Ar_1 representa um grupo tiadiazolilo.

Noutro enquadramento, X representa O.

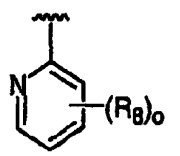
Noutro enquadramento, X representa S.

Noutro enquadramento, Ar_2 representa um grupo benzoimidazolilo.

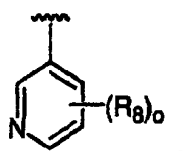
Noutro enquadramento, Ar_2 representa um grupo benzotiazolilo.

Noutro enquadramento, Ar_2 representa um grupo benzo-oxa-zolilo.

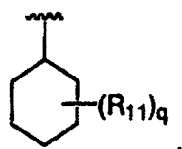
Noutro enquadramento, Ar_2 representa



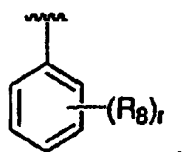
Noutro enquadramento, Ar_2 representa



Noutro enquadramento, Ar_2 representa



Noutro enquadramento, Ar_2 representa



Noutro enquadramento, m representa 0.

Noutro enquadramento, m representa 1.

Noutro enquadramento, m representa 2.

Noutro enquadramento, m representa 3.

Noutro enquadramento, m representa 4.

Noutro enquadramento, p representa 0.

Noutro enquadramento, p representa 1.

Noutro enquadramento, p representa 2.

Noutro enquadramento, o representa 0.

Noutro enquadramento, o representa 1.

Noutro enquadramento, o representa 2.

Noutro enquadramento, o representa 3.

Noutro enquadramento, o representa 4.

Noutro enquadramento, q representa 0.

Noutro enquadramento, q representa 1.

Noutro enquadramento, q representa 2.

Noutro enquadramento, q representa 3.

Noutro enquadramento, q representa 4.

Noutro enquadramento, q representa 5.

Noutro enquadramento, q representa 6.

Noutro enquadramento, r representa 0.

Noutro enquadramento, r representa 1.

Noutro enquadramento, r representa 2.

Noutro enquadramento, r representa 3.

Noutro enquadramento, r representa 4.

Noutro enquadramento, r representa 5.

Noutro enquadramento, s representa 0.

Noutro enquadramento, s representa 1.

Noutro enquadramento, s representa 2.

Noutro enquadramento, s representa 3.

Noutro enquadramento, s representa 4.

Noutro enquadramento, s representa 5.

Noutro enquadramento, R_1 representa -halogéneo.

Noutro enquadramento, R_1 representa -Cl.

Noutro enquadramento, R_1 representa -Br.

Noutro enquadramento, R_1 representa -I.

Noutro enquadramento, R_1 representa -F.

Noutro enquadramento, R_1 representa -CH₃.

Noutro enquadramento, R_1 representa $-C(\text{halogéneo})_3$.

Noutro enquadramento, R_1 representa $-CH(\text{halogéneo})_2$.

Noutro enquadramento, R_1 representa $-CH_2(\text{halogéneo})$.

Noutro enquadramento, p representa 1 e R_2 representa $-\text{halogéneo}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$ ou $-\text{NO}_2$.

Noutro enquadramento, p representa 1 e R_2 representa $-\text{alquilo-}(C_1-C_{10})$, $-\text{alcenilo-}(C_2-C_{10})$, $-\text{alcinilo-}(C_2-C_{10})$, $-\text{ciclo-alquilo-}(C_3-C_{10})$, $-\text{bicicloalquilo-}(C_8-C_{14})$, $-\text{tricicloalquilo-}(C_8-C_{14})$, $-\text{cicloalcenilo-}(C_5-C_{10})$, $-\text{bicicloalcenilo-}(C_8-C_{14})$, $-\text{tricicloalcenilo-}(C_8-C_{14})$, $-\text{heterociclo com 3 a 7 átomos no núcleo ou -biciclo-heterociclo com 7 a 10 átomos no núcleo}$, cada um dos quais está insubstituído ou substituído com um ou mais grupos R_5 .

Noutro enquadramento, p representa 1 e R_2 representa $-\text{fenilo}$, $-\text{naftilo}$, $-\text{arilo-}(C_{14})$ ou $-\text{heteroarilo-}(com 5 a 10 átomos no núcleo)$, cada um dos quais está insubstituído ou substituído com um ou mais grupos R_6 .

Noutro enquadramento, m representa 1 e R_3 representa $-\text{halogéneo}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$ ou $-\text{NH}_2$.

Noutro enquadramento, m representa 1 e R_3 representa $-\text{alquilo-}(C_1-C_{10})$, $-\text{alcenilo-}(C_2-C_{10})$, $-\text{alcinilo-}(C_2-C_{10})$, $-\text{cicloalquilo-}(C_3-C_{10})$, $-\text{bicicloalquilo-}(C_8-C_{14})$, $-\text{tricicloalquilo-}(C_8-C_{14})$, $-\text{cicloalcenilo-}(C_5-C_{10})$, $-\text{bicicloalcenilo-}(C_8-C_{14})$, $-\text{tricicloalcenilo-}(C_8-C_{14})$, $-\text{heterociclo com 3 a 7 átomos no núcleo ou -biciclo-heterociclo com 7 a 10 átomos no núcleo}$, cada um dos quais está insubstituído ou substituído com um ou mais grupos R_5 .

Noutro enquadramento, m representa 1 e R_3 representa -fenilo, -naftilo, -arilo-(C_{14}) ou -heteroarilo-(com 5 a 10 átomos no núcleo), cada um dos quais está insubstituído ou substituído com um ou mais grupos R_6 .

Noutro enquadramento, m representa 1 e R_3 representa -alquilo-(C_1 - C_{10}).

Noutro enquadramento, m representa 1 e R_3 representa $-CH_3$.

Noutro enquadramento, m representa 1 e R_3 representa -halogéneo.

Noutro enquadramento, m representa 1 e R_3 representa $-Cl$.

Noutro enquadramento, m representa 1 e R_3 representa $-Br$.

Noutro enquadramento, m representa 1 e R_3 representa $-I$.

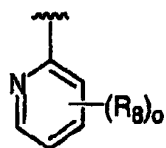
Noutro enquadramento, m representa 1 e R_3 representa $-F$.

Noutro enquadramento, Ar_2 representa um grupo benzotiazolilo e s representa 1.

Noutro enquadramento, Ar_2 representa um grupo benzoimidazolilo e s representa 1.

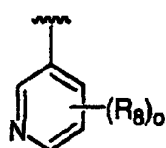
Noutro enquadramento, Ar_2 representa um grupo benzo-oxazolilo e s representa 1.

Noutro enquadramento, Ar_2 representa



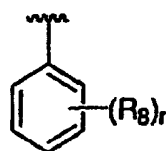
e o representa 1.

Noutro enquadramento, Ar_2 representa



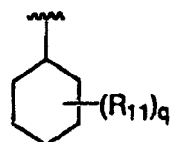
e o representa 1.

Noutro enquadramento, Ar_2 representa



e r representa 1.

Noutro enquadramento, Ar_2 representa



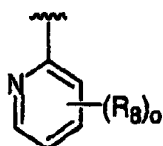
e q representa 1.

Noutro enquadramento, Ar_2 representa um grupo benzotiazolilo, s representa 1 e R_8 representa -halogéneo ou -alquilo- (C_1-C_6) .

Noutro enquadramento, Ar_2 representa um grupo benzoimidazolilo, s representa 1, e R_8 representa -halogéneo ou -alquilo- (C_1-C_6) .

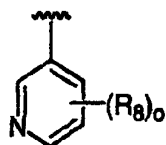
Noutro enquadramento, Ar_2 representa um grupo benzo-oxazolilo, s representa 1, e R_8 representa -halogéneo ou -alquilo- (C_1-C_6) .

Noutro enquadramento, Ar_2 representa



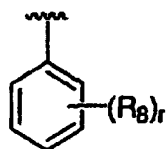
o representa 1 e R_8 representa -halogéneo ou -alquilo- (C_1-C_6) .

Noutro enquadramento, Ar_2 representa



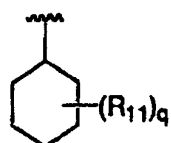
o representa 1 e R_8 representa -halogéneo ou -alquilo- (C_1-C_6) .

Noutro enquadramento, Ar_2 representa



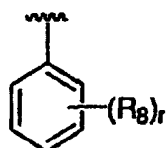
r representa 1 e R_8 representa -halogéneo ou -alquilo- (C_1-C_6) .

Noutro enquadramento, Ar_2 representa



q representa 1 e R_{11} representa -halogéneo ou -alquilo- (C_1-C_6) .

Noutro enquadramento, Ar_2 representa



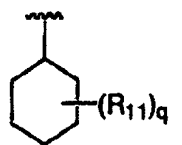
r representa 1 e R_8 representa a posição *para* do anel de fenilo.

Noutro enquadramento, Ar_1 representa um grupo pirazinilo, X representa O , m representa 0 e Ar_2 representa um grupo benzotiazolilo.

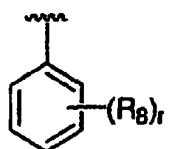
Noutro enquadramento, Ar_1 representa um grupo pirazinilo, X representa O , m representa 0 e Ar_2 representa um grupo benzo-oxazolilo.

Noutro enquadramento, Ar_1 representa um grupo pirazinilo, X representa O, m representa 0 e Ar_2 representa um grupo benzoimidazolilo.

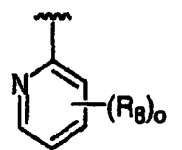
Noutro enquadramento, Ar_1 representa um grupo pirazinilo, X representa O, m representa 0 e Ar_2 representa



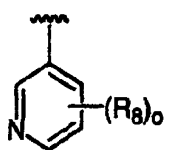
Noutro enquadramento, Ar_1 representa um grupo pirazinilo, X representa O, m representa 0 e Ar_2 representa



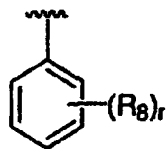
Noutro enquadramento, Ar_1 representa um grupo pirazinilo, X representa O e Ar_2 representa



Noutro enquadramento, Ar_1 representa um grupo pirazinilo, X representa O, m representa 0 e Ar_2 representa

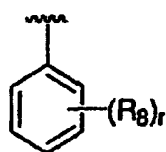


Noutro enquadramento, Ar_1 representa um grupo pirazínilo, X representa O , r representa 1 , m representa 0 , Ar_2 representa



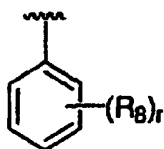
e R_8 representa um -alquilo- (C_1-C_6) . Noutro enquadramento, o -alquilo- (C_1-C_6) está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutro enquadramento, -alquilo- (C_1-C_6) representa um grupo *terc*-butilo. Noutro enquadramento, o -alquilo- (C_1-C_6) representa um grupo *terc*-butilo e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutro enquadramento, -alquilo- (C_1-C_6) representa um grupo *iso*-propilo. Noutro enquadramento, -alquilo- (C_1-C_6) representa um grupo *iso*-propilo e está substituído na posição *para* do grupo fenilo.

Noutro enquadramento, Ar_1 representa um grupo pirazínilo, X representa O , r representa 1 , m representa 0 , Ar_2 re-presenta



e R_8 representa $-CF_3$. Noutro enquadramento, $-CF_3$ está substituído na posição 4 do grupo fenilo.

Noutro enquadramento, Ar_1 representa um grupo pirazínilo, X representa O , r representa 1 , m representa 0 , Ar_2 representa



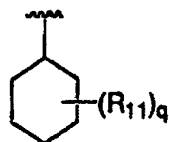
e R_8 representa -halogéneo. Noutro enquadramento, -halogéneo está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutro enquadramento, -halogéneo representa -Cl. Noutro enquadramento, -halogéneo representa -Cl e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutro enquadramento, -halogéneo representa -Br. Noutro enquadramento, -halogéneo representa -Br e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutro enquadramento, -halogéneo representa -I. Noutro enquadramento, -halogéneo representa -I e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutro enquadramento, -halogéneo representa -F. Noutro enquadramento, -halogéneo representa -F e está substituído na posição *para* do grupo fenilo.

Noutro enquadramento, Ar_1 representa um grupo pirimidinilo, X representa O, m representa 0 e Ar_2 representa um grupo benzotiazolilo.

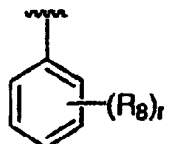
Noutro enquadramento, Ar_1 representa um grupo pirimidinilo, X representa O, m representa 0 e Ar_2 representa um grupo benzo-oxazolilo.

Noutro enquadramento, Ar_1 representa um grupo pirimidinilo, X representa O, m representa 0 e Ar_2 representa um grupo benzoimidazolilo.

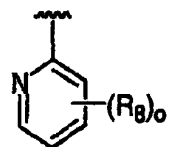
Noutro enquadramento, Ar_1 representa um grupo pirimidinilo, X representa O, m representa 0 e Ar_2 representa



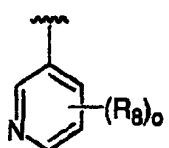
Noutro enquadramento, Ar_1 representa um grupo pirimidinilo, X representa O , m representa 0 e Ar_2 representa



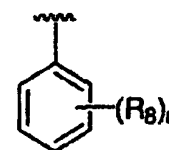
Noutro enquadramento, Ar_1 representa um grupo pirimidinilo, X representa O e Ar_2 representa



Noutro enquadramento, Ar_1 representa um grupo pirimidinilo, X representa O , m representa 0 e Ar_2 representa

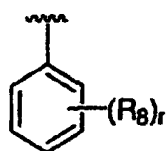


Noutro enquadramento, Ar_1 representa um grupo pirimidinilo, X representa O , r representa 1 , m representa 0 , Ar_2 representa



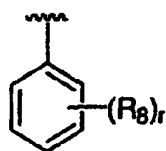
e R_8 representa um -alquilo-(C_1-C_6). Noutro enquadramento, o -alquilo-(C_1-C_6) está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutro enquadramento, -alquilo-(C_1-C_6) representa um grupo *terc*-butilo. Noutro enquadramento, o -alquilo-(C_1-C_6) representa um grupo *terc*-butilo e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutro enquadramento, -alquilo-(C_1-C_6) representa um grupo *iso*-propilo. Noutro enquadramento, -al-quilo-(C_1-C_6) representa um grupo *iso*-propilo e está subs-tituído na posição *para* do grupo fenilo.

Noutro enquadramento, Ar_1 representa um grupo pirimidinilo, X representa O, r representa 1, m representa 0, Ar_2 representa



e R_8 representa $-CF_3$. Noutro enquadramento, $-CF_3$ está substituído na posição 4 do grupo fenilo.

Noutro enquadramento, Ar_1 representa um grupo pirimidinilo, X representa O, r representa 1, m representa 0, Ar_2 representa



e R_8 representa -halogéneo. Noutro enquadramento, -halogéneo está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutro enquadramento, -halogéneo representa $-Cl$. Noutro enquadramento, -halogéneo representa $-Cl$ e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutro enquadramento, -

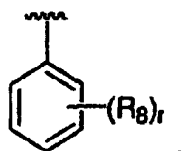
halogéneo representa -Br. Noutro enquadramento, -halogéneo representa -Br e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutro enquadramento, -halogéneo representa -I. Noutro enquadramento, -halogéneo representa -I e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutro enquadramento, -halogéneo representa -F. Noutro enquadramento, -halogéneo representa -F e está substituído na posição *para* do grupo fenilo.

Noutro enquadramento, Ar_1 representa um grupo tiadiazolilo, X representa O, m representa 0 e Ar_2 representa um grupo benzotiazolilo.

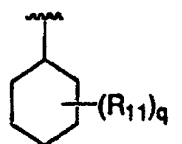
Noutro enquadramento, Ar_1 representa um grupo tiadiazolilo, X representa O, m representa 0 e Ar_2 representa um grupo benzo-oxazolilo.

Noutro enquadramento, Ar_1 representa um grupo tiadiazolilo, X representa O, m representa 0 e Ar_2 representa um grupo benzoimidazolilo.

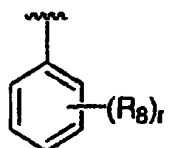
Noutro enquadramento, Ar_1 representa um grupo tiadiazolilo, X representa O, m representa 0 e Ar_2 representa



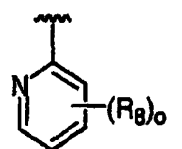
Noutro enquadramento, Ar_1 representa um grupo tiadiazolilo, X representa O, m representa 0 e Ar_2 representa



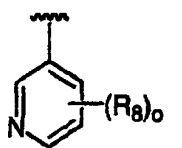
Noutro enquadramento, Ar_1 representa um grupo tiadiazolilo, X representa O , m representa 0 e Ar_2 representa



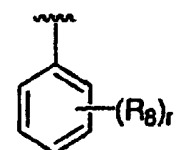
Noutro enquadramento, Ar_1 representa um grupo tiadiazolilo, X representa O , m representa 0 e Ar_2 representa



Noutro enquadramento, Ar_1 representa um grupo tiadiazolilo, X representa O , m representa 0 e Ar_2 representa

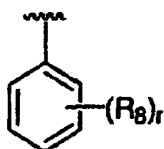


Noutro enquadramento, Ar_1 representa um grupo tiadiazolilo, X representa O , r representa 1 , m representa 0 , Ar_2 representa



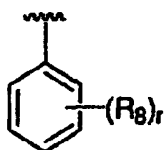
e R_8 representa um -alquilo- (C_1-C_6) . Noutro enquadramento, o -alquilo- (C_1-C_6) está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutro enquadramento, -alquilo- (C_1-C_6) representa um grupo *terc*-butilo. Noutro enquadramento, o -alquilo- (C_1-C_6) representa um grupo *terc*-butilo e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutro enquadramento, -alquilo- (C_1-C_6) representa um grupo *iso*-propilo. Noutro enquadramento, -al-quilo- (C_1-C_6) representa um grupo *iso*-propilo e está subs-tituído na posição *para* do grupo fenilo.

Noutro enquadramento, Ar_1 representa um grupo tiadia-zolilo, X representa O, r representa 1, m representa 0, Ar_2 representa



e R_8 representa $-CF_3$. Noutro enquadramento, $-CF_3$ está subs-tituído na posição 4 do grupo fenilo.

Noutro enquadramento, Ar_1 representa um grupo tiadia-zolilo, X representa O, r representa 1, m representa 0, Ar_2 representa



e R_8 representa -halogéneo. Noutro enquadramento, -halogéneo está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutro en-quadramento, -halogéneo representa -Cl. Noutro enquadramento, -halogéneo representa -Cl e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutro enquadramento, -halogéneo representa -Br. Noutro enquadramento, -halogéneo

representa -Br e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutro enquadramento, -halogéneo representa -I. Noutro enquadramento, -halogéneo representa -I e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutro enquadramento, -halogéneo representa -F. Noutro enquadramento, -halogéneo representa -F e está substituído na posição *para* do grupo fenilo.

Nos compostos de fenileno que têm um grupo R_3 , o grupo R_3 pode estar ligado ao átomo de carbono nas posições 2, 3, 5 e/ou 6 do anel de fenileno. Num enquadramento, um grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição 2 do anel de fenileno. Noutro enquadramento, um grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição 3 do anel de fenileno. Noutro enquadramento, um grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição 5 do anel de fenileno. Noutro enquadramento, um grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição 6 do anel de fenileno.

Noutro enquadramento, um grupo R_3 representa um grupo -alquilo-(C_1 - C_{10}) e o grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição na posição 2 do anel de fenileno. Noutro enquadramento, um grupo R_3 representa um grupo -alquilo-(C_1 - C_{10}) e o grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição na posição 3 do anel de fenileno. Noutro enquadramento, um grupo R_3 representa um grupo -alquilo-(C_1 - C_{10}) e o grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição na posição 5 do anel de fenileno. Noutro enquadramento, um grupo R_3 representa um grupo -alquilo-(C_1 - C_{10}) e o grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição na posição 6 do anel de fenileno.

Noutro enquadramento, um grupo R_3 representa -CH₃ e o grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição na

posição 2 do anel de fenileno. Noutro enquadramento, um grupo R_3 representa $-CH_3$ e o grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição 3 do anel de fenileno. Noutro enquadramento, um grupo R_3 representa $-CH_3$ e o grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição 5 do anel de fenileno. Noutro enquadramento, um grupo R_3 representa $-CH_3$ e o grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição 6 do anel de fenileno.

Noutro enquadramento, um grupo R_3 representa -halogéneo e o grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição 2 do anel de fenileno. Noutro enquadramento, um grupo R_3 representa -halogéneo e o grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição 3 do anel de fenileno. Noutro enquadramento, um grupo R_3 representa -halogéneo e o grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição 5 do anel de fenileno. Noutro enquadramento, um grupo R_3 representa -halogéneo e o grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição 6 do anel de fenileno.

Noutro enquadramento, um grupo R_3 representa $-Cl$ e o grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição 2 do anel de fenileno. Noutro enquadramento, um grupo R_3 representa $-Cl$ e o grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição 3 do anel de fenileno. Noutro enquadramento, um grupo R_3 representa $-Cl$ e o grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição 5 do anel de fenileno. Noutro enquadramento, um grupo R_3 representa $-Cl$ e o grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição 6 do anel de fenileno.

Noutro enquadramento, um grupo R_3 representa $-Br$ e o grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição na

posição 2 do anel de fenileno. Noutro enquadramento, um grupo R_3 representa -Br e o grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição na posição 3 do anel de fenileno. Noutro enquadramento, um grupo R_3 representa -Br e o grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição na posição 5 do anel de fenileno. Noutro enquadramento, um grupo R_3 representa -Br e o grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição na posição 6 do anel de fenileno.

Noutro enquadramento, um grupo R_3 representa -F e o grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição na posição 2 do anel de fenileno. Noutro enquadramento, um grupo R_3 representa -F e o grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição na posição 3 do anel de fenileno. Noutro enquadramento, um grupo R_3 representa -F e o grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição na posição 5 do anel de fenileno. Noutro enquadramento, um grupo R_3 representa -F e o grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição na posição 6 do anel de fenileno.

Noutro enquadramento, um grupo R_3 representa -I e o grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição na posição 2 do anel de fenileno. Noutro enquadramento, um grupo R_3 representa -I e o grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição na posição 3 do anel de fenileno. Noutro enquadramento, um grupo R_3 representa -I e o grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição na posição 5 do anel de fenileno. Noutro enquadramento, um grupo R_3 representa -I e o grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição na posição 6 do anel de fenileno.

Noutro enquadramento, m representa 1, um grupo R_3 representa um grupo -alquilo-(C_1 - C_{10}) e o grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição na posição 2 do anel

de fenileno. Noutro enquadramento, m representa 1, um grupo R_3 representa um grupo -alquilo- (C_1-C_{10}) e o grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição na posição 3 do anel de fenileno.

Noutro enquadramento, m representa 1, um grupo R_3 representa $-CH_3$ e o grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição na posição 2 do anel de fenileno. Noutro enquadramento, m representa 1, um grupo R_3 representa $-CH_3$ e o grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição na posição 3 do anel de fenileno.

Noutro enquadramento, m representa 1, um grupo R_3 representa -halogéneo e o grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição na posição 2 do anel de fenileno. Noutro enquadramento, m representa 1, um grupo R_3 representa -halogéneo e o grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição na posição 3 do anel de fenileno.

Noutro enquadramento, m representa 1, um grupo R_3 representa $-Cl$ e o grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição na posição 2 do anel de fenileno. Noutro enquadramento, m representa 1, um grupo R_3 representa $-Cl$ e o grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição na posição 3 do anel de fenileno.

Noutro enquadramento, m representa 1, um grupo R_3 representa $-Br$ e o grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição na posição 2 do anel de fenileno. Noutro enquadramento, m representa 1, um grupo R_3 representa $-Br$ e o grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição na posição 3 do anel de fenileno.

Noutro enquadramento, m representa 1, um grupo R_3 representa -F e o grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição na posição 2 do anel de fenileno. Noutro enquadramento, m representa 1, um grupo R_3 representa -F e o grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição na posição 3 do anel de fenileno.

Noutro enquadramento, m representa 1, um grupo R_3 representa -I e o grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição na posição 2 do anel de fenileno. Noutro enquadramento, m representa 1, um grupo R_3 representa -I e o grupo R_3 está ligado ao átomo de carbono na posição na posição 3 do anel de fenileno.

Os isómeros ópticos dos compostos de fenileno podem ser obtidos por técnicas conhecidas tais como cromatografia quiral ou a formação de sais diastereoméricos a partir de um ácido ou uma base activos sob o ponto de vista óptico.

Além disso, um ou mais hidrogénios, carbonos ou outros átomos de um composto de fenileno podem estar substituídos por um isótopo dos átomos de hidrogénio, carbono ou outros átomos. Esses compostos, que estão englobados na presente invenção, são úteis como ferramentas de investigação e de diagnóstico nos estudos farmacocinéticos do metabolismo e em ensaios de ligação.

4.3 Compostos de fenileno ilustrativos

Os compostos de fenileno ilustrativos estão listados a seguir nos quadros 1-10.

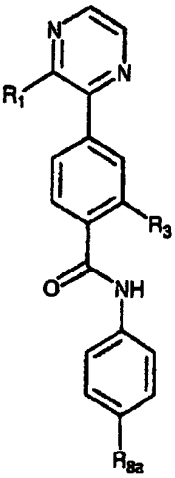
Para a estrutura química descrita, *por exemplo*, no princípio de cada um dos quadros 1-5, a representa,

independentemente, 0 ou 1. Quando $a = 0$, o grupo na posição "a" representa -H. Quando $a = 1$, o grupo na posição "a" (R_{8a}) é diferente de -H, isto é, representa R_8 .

Para a estrutura química descrita, *por exemplo*, no princípio de cada um dos quadros 6-10, a representa, independentemente, 0 ou 1. Quando $a = 0$, o grupo na posição "a" representa -H. Quando $a = 1$, o grupo na posição "a" (R_{8a}) é diferente de -H, isto é, representa R_8 .

Para a estrutura química descrita, *por exemplo*, no princípio de cada um dos quadros 6-10, b representa, independentemente, 0 ou 1. Quando $b = 0$, o grupo na posição "b" representa -H. Quando $b = 1$, o grupo na posição "b" (R_{8a}) é diferente de -H, isto é, representa R_8 .

Quadro 1

 (Ia) e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, em que:		
Composto	R_1	R_{8a}
A1 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	-H
A2 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	- <i>terc</i> -butilo
A3 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	- <i>iso</i> -butilo

A4 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	-sec-butilo
A5 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	-iso-propilo
A6 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	-n-propilo
A7 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	-ciclo-hexilo
A8 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	-terc-butoxi
A9 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	-iso-propoxi
A10 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	-CF ₃
A11 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	-OCF ₃
A12 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	-Cl
A13 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	-Br
A14 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	-I
A15 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	-n-butilo
A16 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	-n-propilo
A17 (a, b, c, d, e, f)	-F	-H
A18 (a, b, c, d, e, f)	-F	-terc-butilo
A19 (a, b, c, d, e, f)	-F	-iso-butilo
A20 (a, b, c, d, e, f)	-F	-sec-butilo
A21 (a, b, c, d, e, f)	-F	-iso-propilo
A22 (a, b, c, d, e, f)	-F	-n-propilo
A23 (a, b, c, d, e, f)	-F	-ciclo-hexilo
A24 (a, b, c, d, e, f)	-F	-terc-butoxi
A25 (a, b, c, d, e, f)	-F	-iso-propoxi
A26 (a, b, c, d, e, f)	-F	-CF ₃
A27 (a, b, c, d, e, f)	-F	-OCF ₃
A28 (a, b, c, d, e, f)	-F	-Cl
A29 (a, b, c, d, e, f)	-F	-Br
A30 (a, b, c, d, e, f)	-F	-I
A31 (a, b, c, d, e, f)	-F	-n-butilo
A32 (a, b, c, d, e, f)	-F	-n-propilo
A33 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-H
A34 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-iso-butilo
A35 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-terc-butilo
A36 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-sec-butilo

A37 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-iso-propilo
A38 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-n-propilo
A39 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-ciclo-hexilo
A40 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-terc-butoxi
A41 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-iso-propoxi
A42 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-CF ₃
A43 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-OCF ₃
A44 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-Cl
A45 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-Br
A46 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-I
A47 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-n-butilo
A48 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-n-propilo
A49 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-H
A50 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-terc-butilo
A51 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-iso-butilo
A52 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-sec-butilo
A53 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-iso-propilo
A54 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-n-propilo
A55 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-ciclo-hexilo
A56 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-terc-butoxi
A57 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-iso-propoxi
A58 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-CF ₃
A59 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-OCF ₃
A60 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-Cl
A61 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-Br
A62 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-I
A63 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-n-butilo
A64 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-n-propilo
A65 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-terc-butilo
A66 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-H
A67 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-iso-butilo
A68 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-sec-butilo
A69 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-iso-propilo

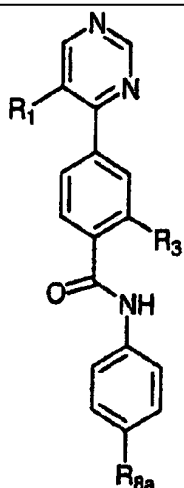
A70 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-n-propilo
A71 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-ciclo-hexilo
A72 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-terc-butoxi
A73 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-iso-propoxi
A74 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-CF ₃
A75 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-OCF ₃
A76 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-Cl
A77 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-Br
A78 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-I
A79 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-n-butilo
A80 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-n-propilo
A81 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-H
A82 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-terc-butilo
A83 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-iso-butilo
A84 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-sec-butilo
A85 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-iso-propilo
A86 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-n-propilo
A87 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-ciclo-hexilo
A88 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-terc-butoxi
A89 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-iso-propoxi
A90 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-CF ₃
A91 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-OCF ₃
A92 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-Cl
A93 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-Br
A94 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-I
A95 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-n-butilo
A96 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-n-propilo
A97 (a, b, c, d, e, f)	-I	-terc-butilo
A98 (a, b, c, d, e, f)	-I	-H
A99 (a, b, c, d, e, f)	-I	-iso-butilo
A100 (a, b, c, d, e, f)	-I	-sec-butilo
A101 (a, b, c, d, e, f)	-I	-iso-propilo
A102 (a, b, c, d, e, f)	-I	-n-propilo

A103 (a, b, c, d, e, f)	-I	-ciclo-hexilo
A104 (a, b, c, d, e, f)	-I	- <i>terc</i> -butoxi
A105 (a, b, c, d, e, f)	-I	- <i>iso</i> -propoxi
A106 (a, b, c, d, e, f)	-I	-CF ₃
A107 (a, b, c, d, e, f)	-I	-OCF ₃
A108 (a, b, c, d, e, f)	-I	-Cl
A109 (a, b, c, d, e, f)	-I	-Br
A110 (a, b, c, d, e, f)	-I	-I
A111 (a, b, c, d, e, f)	-I	-n-butilo
A112 (a, b, c, d, e, f)	-I	-n-propilo

Na coluna marcada "Composto":

- (a) significa que R₃ representa -CH₃;
- (b) significa que R₃ representa -Cl;
- (c) significa que R₃ representa -Br;
- (d) significa que R₃ representa -I;
- (e) significa que R₃ representa -F; e
- (f) significa que R₃ representa -H, isto é, na fórmula (I), m = 0.

Quadro 2



(Ib)

e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, em que:

Composto	R ₁	R _{8a}
B1 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	-H
B2 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	- <i>terc</i> -butilo
B3 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	- <i>iso</i> -butilo
B4 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	- <i>sec</i> -butilo
B5 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	- <i>iso</i> -propilo
B6 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	-n-propilo
B7 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	-ciclo-hexilo
B8 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	- <i>terc</i> -butoxi
B9 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	- <i>iso</i> -propoxi
B10 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	-CF ₃
B11 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	-OCF ₃
B12 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	-Cl
B13 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	-Br
B14 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	-I
B15 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	-n-butilo
B16 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	-n-propilo
B17 (a, b, c, d, e, f)	-F	-H
B18 (a, b, c, d, e, f)	-F	- <i>terc</i> -butilo

B19 (a, b, c, d, e, f)	-F	-iso-butilo
B20 (a, b, c, d, e, f)	-F	-sec-butilo
B21 (a, b, c, d, e, f)	-F	-iso-propilo
B22 (a, b, c, d, e, f)	-F	-n-propilo
B23 (a, b, c, d, e, f)	-F	-ciclo-hexilo
B24 (a, b, c, d, e, f)	-F	-terc-butoxi
B25 (a, b, c, d, e, f)	-F	-iso-propoxi
B26 (a, b, c, d, e, f)	-F	-CF ₃
B27 (a, b, c, d, e, f)	-F	-OCF ₃
B28 (a, b, c, d, e, f)	-F	-Cl
B29 (a, b, c, d, e, f)	-F	-Br
B30 (a, b, c, d, e, f)	-F	-I
B31 (a, b, c, d, e, f)	-F	-n-butilo
B32 (a, b, c, d, e, f)	-F	-n-propilo
B33 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-H
B34 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-iso-butilo
B35 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-terc-butilo
B36 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-sec-butilo
B37 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-iso-propilo
B38 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-n-propilo
B39 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-ciclo-hexilo
B40 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-terc-butoxi
B41 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-iso-propoxi
B42 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-CF ₃
B43 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-OCF ₃
B44 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-Cl
B45 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-Br
B46 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-I
B47 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-n-butilo
B48 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-n-propilo
B49 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-H
B50 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-terc-butilo
B51 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-iso-butilo

B52 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-sec-butilo
B53 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-iso-propilo
B54 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-n-propilo
B55 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-ciclo-hexilo
B56 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-terc-butoxi
B57 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-iso-propoxi
B58 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-CF ₃
B59 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-OCF ₃
B60 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-Cl
B61 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-Br
B62 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-I
B63 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-n-butilo
B64 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-n-propilo
B65 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-terc-butilo
B66 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-H
B67 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-iso-butilo
B68 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-sec-butilo
B69 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-iso-propilo
B70 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-n-propilo
B71 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-ciclo-hexilo
B72 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-terc-butoxi
B73 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-iso-propoxi
B74 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-CF ₃
B75 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-OCF ₃
B76 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-Cl
B77 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-Br
B78 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-I
B79 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-n-butilo
B80 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-n-propilo
B81 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-H
B82 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-terc-butilo
B83 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-iso-butilo
B84 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-sec-butilo

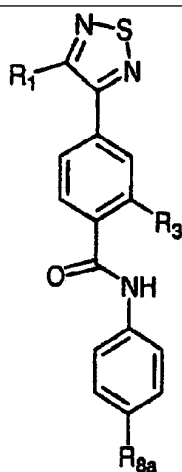
B85 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-iso-propilo
B86 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-n-propilo
B87 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-ciclo-hexilo
B88 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-terc-butoxi
B89 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-iso-propoxi
B90 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-CF ₃
B91 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-OCF ₃
B92 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-Cl
B93 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-Br
B94 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-I
B95 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-n-butilo
B96 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-n-propilo
B97 (a, b, c, d, e, f)	-I	-terc-butilo
B98 (a, b, c, d, e, f)	-I	-H
B99 (a, b, c, d, e, f)	-I	-iso-butilo
B100 (a, b, c, d, e, f)	-I	-sec-butilo
B101 (a, b, c, d, e, f)	-I	-iso-propilo
B102 (a, b, c, d, e, f)	-I	-n-propilo
B103 (a, b, c, d, e, f)	-I	-ciclo-hexilo
B104 (a, b, c, d, e, f)	-I	-terc-butoxi
B105 (a, b, c, d, e, f)	-I	-iso-propoxi
B106 (a, b, c, d, e, f)	-I	-CF ₃
B107 (a, b, c, d, e, f)	-I	-OCF ₃
B108 (a, b, c, d, e, f)	-I	-Cl
B109 (a, b, c, d, e, f)	-I	-Br
B110 (a, b, c, d, e, f)	-I	-I
B111 (a, b, c, d, e, f)	-I	-n-butilo
B112 (a, b, c, d, e, f)	-I	-n-propilo

Na coluna marcada "Composto":

- (a) significa que R₃ representa -CH₃;
- (b) significa que R₃ representa -Cl;

- (c) significa que R_3 representa -Br;
- (d) significa que R_3 representa -I;
- (e) significa que R_3 representa -F; e
- (f) significa que R_3 representa -H, isto é, na fórmula (I), $m = 0$.

Quadro 4



(Id)

e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, em que:

Composto	R_1	R_{8a}
D1 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	-H
D2 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	- <i>terc</i> -butilo
D3 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	- <i>iso</i> -butilo
D4 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	- <i>sec</i> -butilo
D5 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	- <i>iso</i> -propilo
D6 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	-n-propilo
D7 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	-ciclo-hexilo
D8 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	- <i>terc</i> -butoxi
D9 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	- <i>iso</i> -propoxi
D10 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	-CF ₃
D11 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	-OCF ₃

D12 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	-Cl
D13 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	-Br
D14 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	-I
D15 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	-n-butilo
D16 (a, b, c, d, e, f)	-Cl	-n-propilo
D17 (a, b, c, d, e, f)	-F	-H
D18 (a, b, c, d, e, f)	-F	-terc-butilo
D19 (a, b, c, d, e, f)	-F	-iso-butilo
D20 (a, b, c, d, e, f)	-F	-sec-butilo
D21 (a, b, c, d, e, f)	-F	-iso-propilo
D22 (a, b, c, d, e, f)	-F	-n-propilo
D23 (a, b, c, d, e, f)	-F	-ciclo-hexilo
D24 (a, b, c, d, e, f)	-F	-terc-butoxi
D25 (a, b, c, d, e, f)	-F	-iso-propoxi
D26 (a, b, c, d, e, f)	-F	-CF ₃
D27 (a, b, c, d, e, f)	-F	-OCF ₃
D28 (a, b, c, d, e, f)	-F	-Cl
D29 (a, b, c, d, e, f)	-F	-Br
D30 (a, b, c, d, e, f)	-F	-I
D31 (a, b, c, d, e, f)	-F	-n-butilo
D32 (a, b, c, d, e, f)	-F	-n-propilo
D33 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-H
D34 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-iso-butilo
D35 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-terc-butilo
D36 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-sec-butilo
D37 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-iso-propilo
D38 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-n-propilo
D39 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-ciclo-hexilo
D40 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-terc-butoxi
D41 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-iso-propoxi
D42 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-CF ₃
D43 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-OCF ₃
D44 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-Cl

D45 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-Br
D46 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-I
D47 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-n-butilo
D48 (a, b, c, d, e, f)	-CH ₃	-n-propilo
D49 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-H
D50 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-terc-butilo
D51 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-iso-butilo
D52 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-sec-butilo
D53 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-iso-propilo
D54 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-n-propilo
D55 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-ciclo-hexilo
D56 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-terc-butoxi
D57 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-iso-propoxi
D58 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-CF ₃
D59 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-OCF ₃
D60 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-Cl
D61 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-Br
D62 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-I
D63 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-n-butilo
D64 (a, b, c, d, e, f)	-CF ₃	-n-propilo
D65 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-terc-butilo
D66 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-H
D67 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-iso-butilo
D68 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-sec-butilo
D69 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-iso-propilo
D70 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-n-propilo
D71 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-ciclo-hexilo
D72 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-terc-butoxi
D73 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-iso-propoxi
D74 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-CF ₃
D75 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-OCF ₃
D76 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-Cl
D77 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-Br

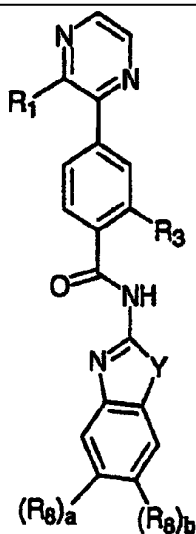
D78 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-I
D79 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-n-butilo
D80 (a, b, c, d, e, f)	-CHF ₂	-n-propilo
D81 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-H
D82 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-terc-butilo
D83 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-iso-butilo
D84 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-sec-butilo
D85 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-iso-propilo
D86 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-n-propilo
D87 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-ciclo-hexilo
D88 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-terc-butoxi
D89 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-iso-propoxi
D90 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-CF ₃
D91 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-OCF ₃
D92 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-Cl
D93 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-Br
D94 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-I
D95 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-n-butilo
D96 (a, b, c, d, e, f)	-Br	-n-propilo
D97 (a, b, c, d, e, f)	-I	-terc-butilo
D98 (a, b, c, d, e, f)	-I	-H
D99 (a, b, c, d, e, f)	-I	-iso-butilo
D100 (a, b, c, d, e, f)	-I	-sec-butilo
D101 (a, b, c, d, e, f)	-I	-iso-propilo
D102 (a, b, c, d, e, f)	-I	-n-propilo
D103 (a, b, c, d, e, f)	-I	-ciclo-hexilo
D104 (a, b, c, d, e, f)	-I	-terc-butoxi
D105 (a, b, c, d, e, f)	-I	-iso-propoxi
D106 (a, b, c, d, e, f)	-I	-CF ₃
D107 (a, b, c, d, e, f)	-I	-OCF ₃
D108 (a, b, c, d, e, f)	-I	-Cl
D109 (a, b, c, d, e, f)	-I	-Br
D110 (a, b, c, d, e, f)	-I	-I

D111 (a, b, c, d, e, f)	-I	-n-butilo
D112 (a, b, c, d, e, f)	-I	-n-propilo

Na coluna marcada "Composto":

- (a) significa que R_3 representa $-CH_3$;
- (b) significa que R_3 representa $-Cl$;
- (c) significa que R_3 representa $-Br$;
- (d) significa que R_3 representa $-I$;
- (e) significa que R_3 representa $-F$; e
- (f) significa que R_3 representa $-H$, isto é, na fórmula (I), $m = 0$.

Quadro 6



(Ic)

e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, em que:

Composto	Y	R_1	R_{8a}	R_{8b}
F1 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-Cl	-H
F2 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-Br	-H
F3 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-F	-H
F4 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-CH ₃	-H
F5 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-CF ₃	-H
F6 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-OCH ₃	-H
F7 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
F8 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-OCF ₃	-H
F9 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	- <i>terc</i> -butilo	-H
F10 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
F11 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
F12 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-H	-H
F13 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-H	-Cl
F14 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-H	-Br
F15 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-H	-F
F16 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-H	-CH ₃

F17 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-H	-CF ₃
F18 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-H	-OCH ₃
F19 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
F20 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-H	-OCF ₃
F21 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-H	- <i>terc</i> - butilo
F22 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-H	- <i>iso</i> - propilo
F23 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-Cl	-H
F24 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-Br	-H
F25 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-F	-H
F26 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-CH ₃	-H
F27 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-CF ₃	-H
F28 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-OCH ₃	-H
F29 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
F30 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-OCF ₃	-H
F31 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
F32 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
F33 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
F34 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-H	-H
F35 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-H	-Cl
F36 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-H	-Br
F37 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-H	-F
F38 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-H	-CH ₃
F39 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-H	-CF ₃
F40 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₃
F41 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
F42 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-H	-OCF ₃
F43 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-H	- <i>terc</i> - butilo
F44 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> - propilo
F45 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-Cl	-H

F46 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-Br	-H
F47 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-F	-H
F48 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-CH ₃	-H
F49 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-CF ₃	-H
F50 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-OCH ₃	-H
F51 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
F52 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-OCF ₃	-H
F53 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
F54 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
F55 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
F56 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-H	-H
F57 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-H	-Cl
F58 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-H	-Br
F59 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-H	-F
F60 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-H	-CH ₃
F61 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-H	-CF ₃
F62 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₃
F63 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
F64 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-H	-OCF ₃
F65 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-H	- <i>terc</i> - butilo
F66 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> - propilo
F67 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-Cl	-H
F68 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-Br	-H
F69 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-F	-H
F70 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-H
F71 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-CF ₃	-H
F72 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
F73 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
F74 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
F75 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
F76 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H

F77 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
F78 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-H	-H
F79 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-H	-Cl
F80 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-H	-Br
F81 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-H	-F
F82 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-H	-CH ₃
F83 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-H	-CF ₃
F84 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
F85 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
F86 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
F87 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-H	-terc-butilo
F88 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-H	-iso-propilo
F89 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-Br	-H
F90 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-Cl	-H
F91 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-F	-H
F92 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-CH ₃	-H
F93 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-CF ₃	-H
F94 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-OCH ₃	-H
F95 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
F96 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-OCF ₃	-H
F97 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-terc-butilo	-H
F98 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-iso-propilo	-H
F99 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-CH ₃	-CH ₃
F100 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-H	-H
F101 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-H	-Cl
F102 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-H	-Br
F103 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-H	-F
F104 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-H	-CH ₃
F105 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-H	-CF ₃
F106 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-H	-OCH ₃
F107 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃

F108	(a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-H	-OCF ₃
F109	(a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-H	- <i>terc</i> -butilo
F110	(a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
F111	(a, b, c, d, e, f)	S	-I	-Cl	-H
F112	(a, b, c, d, e, f)	S	-I	-Br	-H
F113	(a, b, c, d, e, f)	S	-I	-F	-H
F114	(a, b, c, d, e, f)	S	-I	-CH ₃	-H
F115	(a, b, c, d, e, f)	S	-I	-CF ₃	-H
F116	(a, b, c, d, e, f)	S	-I	-OCH ₃	-H
F117	(a, b, c, d, e, f)	S	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
F118	(a, b, c, d, e, f)	S	-I	-OCF ₃	-H
F119	(a, b, c, d, e, f)	S	-I	- <i>terc</i> -butilo	-H
F120	(a, b, c, d, e, f)	S	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
F121	(a, b, c, d, e, f)	S	-I	-CH ₃	-CH ₃
F122	(a, b, c, d, e, f)	S	-I	-H	-H
F123	(a, b, c, d, e, f)	S	-I	-H	-Cl
F124	(a, b, c, d, e, f)	S	-I	-H	-Br
F125	(a, b, c, d, e, f)	S	-I	-H	-F
F126	(a, b, c, d, e, f)	S	-I	-H	-CH ₃
F127	(a, b, c, d, e, f)	S	-I	-H	-CF ₃
F128	(a, b, c, d, e, f)	S	-I	-H	-OCH ₃
F129	(a, b, c, d, e, f)	S	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
F130	(a, b, c, d, e, f)	S	-I	-H	-OCF ₃
F131	(a, b, c, d, e, f)	S	-I	-H	- <i>terc</i> -butilo
F132	(a, b, c, d, e, f)	S	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo
F133	(a, b, c, d, e, f)	O	-Cl	-Cl	-H
F134	(a, b, c, d, e, f)	O	-Cl	-Br	-H
F135	(a, b, c, d, e, f)	O	-Cl	-F	-H
F136	(a, b, c, d, e, f)	O	-Cl	-CH ₃	-H

F137	(a, b, c, d, e, f)	0	-Cl	-CF ₃	-H
F138	(a, b, c, d, e, f)	0	-Cl	-OCH ₃	-H
F139	(a, b, c, d, e, f)	0	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
F140	(a, b, c, d, e, f)	0	-Cl	-OCF ₃	-H
F141	(a, b, c, d, e, f)	0	-Cl	- <i>terc</i> -butilo	-H
F142	(a, b, c, d, e, f)	0	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
F143	(a, b, c, d, e, f)	0	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
F144	(a, b, c, d, e, f)	0	-Cl	-H	-H
F145	(a, b, c, d, e, f)	0	-Cl	-H	-CH ₃
F146	(a, b, c, d, e, f)	0	-Cl	-H	-Cl
F147	(a, b, c, d, e, f)	0	-Cl	-H	-Br
F148	(a, b, c, d, e, f)	0	-Cl	-H	-F
F149	(a, b, c, d, e, f)	0	-Cl	-H	-CF ₃
F150	(a, b, c, d, e, f)	0	-Cl	-H	-OCH ₃
F151	(a, b, c, d, e, f)	0	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
F152	(a, b, c, d, e, f)	0	-Cl	-H	-OCF ₃
F153	(a, b, c, d, e, f)	0	-Cl	-H	- <i>terc</i> - butilo
F154	(a, b, c, d, e, f)	0	-Cl	-H	- <i>iso</i> - propilo
F155	(a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-Cl	-H
F156	(a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-Br	-H
F157	(a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-F	-H
F158	(a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-CH ₃	-H
F159	(a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-CF ₃	-H
F160	(a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-OCH ₃	-H
F161	(a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
F162	(a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-OCF ₃	-H
F163	(a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
F164	(a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
F165	(a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
F166	(a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-H	-H
F167	(a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-H	-Cl

F168	(a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-H	-Br
F169	(a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-H	-F
F170	(a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-H	-CH ₃
F171	(a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-H	-CF ₃
F172	(a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-H	-OCH ₃
F173	(a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
F174	(a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-H	-OCF ₃
F175	(a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-H	-terc- butilo
F176	(a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-H	-iso- propilo
F177	(a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-Cl	-H
F178	(a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-Br	-H
F179	(a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-F	-H
F180	(a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-CH ₃	-H
F181	(a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-CF ₃	-H
F182	(a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-OCH ₃	-H
F183	(a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
F184	(a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-OCF ₃	-H
F185	(a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-terc-butilo	-H
F186	(a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-iso-propilo	-H
F187	(a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
F188	(a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-H	-H
F189	(a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-H	-Cl
F190	(a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-H	-Br
F191	(a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-H	-F
F192	(a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-H	-CH ₃
F193	(a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-H	-CF ₃
F194	(a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-H	-OCH ₃
F195	(a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
F196	(a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-H	-OCF ₃
F197	(a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-H	-terc- butilo

F198 (a, b, c, d, e, f)	O	-CF ₃	-H	-iso-propilo
F199 (a, b, c, d, e, f)	O	-CHF ₂	-Cl	-H
F200 (a, b, c, d, e, f)	O	-CHF ₂	-Br	-H
F201 (a, b, c, d, e, f)	O	-CHF ₂	-F	-H
F202 (a, b, c, d, e, f)	O	-CHF ₂	-CH ₃	-H
F203 (a, b, c, d, e, f)	O	-CHF ₂	-CF ₃	-H
F204 (a, b, c, d, e, f)	O	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
F205 (a, b, c, d, e, f)	O	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
F206 (a, b, c, d, e, f)	O	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
F207 (a, b, c, d, e, f)	O	-CHF ₂	-terc-butilo	-H
F208 (a, b, c, d, e, f)	O	-CHF ₂	-iso-propilo	-H
F209 (a, b, c, d, e, f)	O	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
F210 (a, b, c, d, e, f)	O	-CHF ₂	-H	-H
F211 (a, b, c, d, e, f)	O	-CHF ₂	-H	-Cl
F212 (a, b, c, d, e, f)	O	-CHF ₂	-H	-Br
F213 (a, b, c, d, e, f)	O	-CRF ₂	-H	-F
F214 (a, b, c, d, e, f)	O	-CHF ₂	-H	-CH ₃
F215 (a, b, c, d, e, f)	O	-CHF ₂	-H	-CF ₃
F216 (a, b, c, d, e, f)	O	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
F217 (a, b, c, d, e, f)	O	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
F218 (a, b, c, d, e, f)	O	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
F219 (a, b, c, d, e, f)	O	-CHF ₂	-H	-terc-butilo
F220 (a, b, c, d, e, f)	O	-CBF ₂	-H	-iso-propilo
F221 (a, b, c, d, e, f)	O	-Br	-Br	-H
F222 (a, b, c, d, e, f)	O	-Br	-Cl	-H
F223 (a, b, c, d, e, f)	O	-Br	-F	-H
F224 (a, b, c, d, e, f)	O	-Br	-CH ₃	-H
F225 (a, b, c, d, e, f)	O	-Br	-CF ₃	-H
F226 (a, b, c, d, e, f)	O	-Br	-OCH ₃	-H
F227 (a, b, c, d, e, f)	O	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H

F228	(a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-OCF ₃	-H
F229	(a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-terc-butilo	-H
F230	(a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-iso-propilo	-H
F231	(a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-CH ₃	-CH ₃
F232	(a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-H	-H
F233	(a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-H	-Cl
F234	(a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-H	-Br
F235	(a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-H	-F
F236	(a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-H	-CH ₃
F237	(a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-H	-CF ₃
F238	(a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-H	-OCH ₃
F239	(a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
F240	(a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-H	-OCF ₃
F241	(a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-H	-terc-butilo
F242	(a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-H	-iso-propilo
F243	(a, b, c, d, e, f)	0	-I	-Cl	-H
F244	(a, b, c, d, e, f)	0	-I	-Br	-H
F245	(a, b, c, d, e, f)	0	-I	-F	-H
F246	(a, b, c, d, e, f)	0	-I	-CH ₃	-H
F247	(a, b, c, d, e, f)	0	-I	-CF ₃	-H
F248	(a, b, c, d, e, f)	0	-I	-OCH ₃	-H
F249	(a, b, c, d, e, f)	0	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
F250	(a, b, c, d, e, f)	0	-I	-OCF ₃	-H
F251	(a, b, c, d, e, f)	0	-I	-terc-butilo	-H
F252	(a, b, c, d, e, f)	0	-I	-iso-propilo	-H
F253	(a, b, c, d, e, f)	0	-I	-CH ₃	-CH ₃
F254	(a, b, c, d, e, f)	0	-I	-H	-H
F255	(a, b, c, d, e, f)	0	-I	-H	-Cl
F256	(a, b, c, d, e, f)	0	-I	-H	-Br
F257	(a, b, c, d, e, f)	0	-I	-H	-F
F258	(a, b, c, d, e, f)	0	-I	-H	-CH ₃

F259 (a, b, c, d, e, f)	O	-I	-H	-CF ₃
F260 (a, b, c, d, e, f)	O	-I	-H	-OCH ₃
F261 (a, b, c, d, e, f)	O	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
F262 (a, b, c, d, e, f)	O	-I	-H	-OCF ₃
F263 (a, b, c, d, e, f)	O	-I	-H	- <i>terc</i> -butilo
F264 (a, b, c, d, e, f)	O	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo
F265 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-Cl	-H
F266 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-Br	-H
F267 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-F	-H
F268 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-CH ₃	-H
F269 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-CF ₃	-H
F270 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-OCH ₃	-H
F271 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
F272 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-OCF ₃	-H
F273 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	- <i>terc</i> -butilo	-H
F274 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
F275 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
F276 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-H	-H
F277 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-H	-CH ₃
F278 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-H	-Cl
F279 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-H	-Br
F280 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-H	-F
F281 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-H	-CF ₃
F282 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-H	-OCH ₃
F283 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
F284 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-H	-OCF ₃
F285 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
F286 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
F287 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-Cl	-H

F288	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-Br	-H
F289	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-F	-H
F290	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-H
F291	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-CF ₃	-H
F292	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-OCH ₃	-H
F293	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
F294	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-OCF ₃	-H
F295	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
F296	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
F297	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
F298	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-H	-H
F299	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-H	-Cl
F300	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-H	-Br
F301	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-H	-F
F302	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-H	-CH ₃
F303	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-H	-CF ₃
F304	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₃
F305	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
F306	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-H	-OCF ₃
F307	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-H	- <i>terc</i> - butilo
F308	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> - propilo
F309	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-Cl	-H
F310	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-Br	-H
F311	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-F	-H
F312	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-H
F313	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-CF ₃	-H
F314	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-OCH ₃	-H
F315	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
F316	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-OCF ₃	-H
F317	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
F318	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H

F319	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
F320	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-H	-H
F321	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-H	-Cl
F322	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-H	-Br
F323	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-H	-F
F324	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-H	-CH ₃
F325	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-H	-CF ₃
F326	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₃
F327	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
F328	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-H	-OCF ₃
F329	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-H	-terc- butilo
F330	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-H	-iso- propilo
F331	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-Cl	-H
F332	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-Br	-H
F333	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-F	-H
F334	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-H
F335	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-CF ₃	-H
F336	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
F337	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
F338	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
F339	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-terc-butilo	-H
F340	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-iso-propilo	-H
F341	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
F342	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-H	-H
F343	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-H	-Cl
F344	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-H	-Br
F345	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-H	-F
F346	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-H	-CH ₃
F347	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-H	-CF ₃
F348	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
F349	(a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃

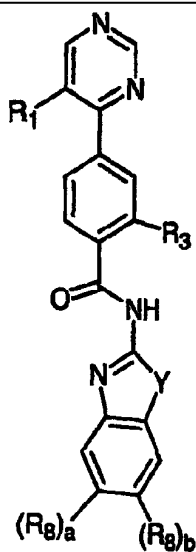
F350 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
F351 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-H	- <i>terc</i> - butilo
F352 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> - propilo
F353 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-Br	-H
F354 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-Cl	-H
F355 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-F	-H
F356 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-CH ₃	-H
F357 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-CF ₃	-H
F358 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-OCH ₃	-H
F359 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
F360 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-OCF ₃	-H
F361 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	- <i>terc</i> -butilo	-H
F362 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
F363 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-CH ₃	-CH ₃
F364 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-H	-H
F365 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-H	-Cl
F366 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-H	-Br
F367 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-H	-F
F368 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-H	-CH ₃
F369 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-H	-CF ₃
F370 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-H	-OCH ₃
F371 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
F372 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-H	-OCF ₃
F373 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-H	- <i>terc</i> - butilo
F374 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-H	- <i>iso</i> - propilo
F375 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-Cl	-H
F376 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-Br	-H
F377 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-F	-H
F378 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-CH ₃	-H

F379 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-CF ₃	-H
F380 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-OCH ₃	-H
F381 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
F382 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-OCF ₃	-H
F383 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	- <i>terc</i> -butilo	-H
F384 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
F385 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-CH ₃	-CH ₃
F386 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-H	-H
F387 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-H	-Cl
F388 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-H	-Br
F389 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-H	-F
F390 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-H	-CH ₃
F391 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-H	-CF ₃
F392 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-H	-OCH ₃
F393 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
F394 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-H	-OCF ₃
F395 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-H	- <i>terc</i> - butilo
F396 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-H	- <i>iso</i> - propilo

Na coluna marcada "Composto":

- (a) significa que R₃ representa -CH₃;
- (b) significa que R₃ representa -Cl;
- (c) significa que R₃ representa -Br;
- (d) significa que R₃ representa -I;
- (e) significa que R₃ representa -F; e
- (f) significa que R₃ representa -H, isto é, na fórmula
(I), m = 0.

Quadro 7



(If)

e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, em que:

Composto	Y	R ₁	R _{8a}	R _{8b}
G1 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-Cl	-H
G2 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-Br	-H
G3 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-F	-H
G4 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-CH ₃	-H
G5 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-CF ₃	-H
G6 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-OCH ₃	-H
G7 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
G8 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-OCF ₃	-H
G9 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	- <i>terc</i> -butilo	-H
G10 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
G11 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
G12 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-H	-H
G13 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-H	-Cl
G14 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-H	-Br
G15 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-H	-F
G16 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-H	-CH ₃
G17 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-H	-CF ₃
G18 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-H	-OCH ₃
G19 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
G20 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-H	-OCF ₃
G21 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
G22 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
G23 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-Cl	-H
G24 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-Br	-H
G25 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-F	-H

G26 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-CH ₃	-H
G27 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-CF ₃	-H
G28 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-OCH ₃	-H
G29 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
G30 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-OCF ₃	-H
G31 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
G32 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
G33 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
G34 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-H	-H
G35 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-H	-Cl
G36 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-H	-Br
G37 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-H	-F
G38 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-H	-CH ₃
G39 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-H	-CF ₃
G40 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₃
G41 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
G42 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-H	-OCF ₃
G43 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
G44 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
G45 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-Cl	-H
G46 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-Br	-H
G47 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-F	-H
G48 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-CH ₃	-H
G49 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-CF ₃	-H
G50 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-OCH ₃	-H
G51 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
G52 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-OCF ₃	-H
G53 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
G54 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
G55 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
G56 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-H	-H
G57 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-H	-Cl
G58 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-H	-Br
G59 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-H	-F
G60 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-H	-CH ₃
G61 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-H	-CF ₃
G62 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₃
G63 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
G64 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-H	-OCF ₃
G65 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
G66 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
G67 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-Cl	-H
G68 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-Br	-H
G69 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-F	-H

G70 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-H
G71 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-CF ₃	-H
G72 (a, b, c, d, e, f)	S	-CBF ₂	-OCH ₃	-H
G73 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
G74 (a, b, c, d, e, f)	S	-CBF ₂	-OCF ₃	-H
G75 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
G76 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
G77 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
G78 (a, b, c, d, e, f)	S	-CRF ₂	-H	-H
G79 (a, b, c, d, e, f)	S	-CBF ₂	-H	-Cl
G80 (a, b, c, d, e, f)	S	-CBF ₂	-H	-Br
G81 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-H	-F
G82 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-H	-CH ₃
G83 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-H	-CF ₃
G94 (a, b, c, d, e, f)	S	-CBF ₂	-H	-OCH ₃
G95 (a, b, c, d, e, f)	S	-CBF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
G86 (a, b, c, d, e, f)	S	-CBF ₂	-H	-OCF ₃
G97 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
G88 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
G89 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-Br	-H
G90 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-Cl	-H
G91 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-F	-H
G92 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-CH ₃	-H
G93 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-CF ₃	-H
G94 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-OCH ₃	-H
G95 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
G96 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-OCF ₃	-H
G97 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	- <i>terc</i> -butilo	-H
G98 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
G99 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-CH ₃	-CH ₃
G100 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-H	-H
G101 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-H	-Cl
G102 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-H	-Br
G103 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-H	-F
G104 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-H	-CH ₃
G105 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-H	-CF ₃
G106 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-H	-OCH ₃
G107 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
G108 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-H	-OCF ₃
G109 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-H	- <i>terc</i> -butilo
G110 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
G111 (a, b, c, d, e, f)	S	-I	-Cl	-H
G112 (a, b, c, d, e, f)	S	-I	-Br	-H
G113 (a, b, c, d, e, f)	S	-I	-F	-H

G114 (a, b, c, d, e, f)	S	-I	-CH ₃	-H
G115 (a, b, c, d, e, f)	S	-I	-CF ₃	-H
G116 (a, b, c, d, e, f)	S	-I	-OCH ₃	-H
G117 (a, b, c, d, e, f)	S	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
G118 (a, b, c, d, e, f)	S	-I	-OCF ₃	-H
G119 (a, b, c, d, e, f)	S	-I	- <i>terc</i> -butilo	-H
G120 (a, b, c, d, e, f)	S	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
G121 (a, b, c, d, e, f)	S	-I	-CH ₃	-CH ₃
G122 (a, b, c, d, e, f)	S	-I	-H	-H
G123 (a, b, c, d, e, f)	S	-I	-H	-Cl
G124 (a, b, c, d, e, f)	S	-I	-H	-Br
G125 (a, b, c, d, e, f)	S	-I	-H	-F
G126 (a, b, c, d, e, f)	S	-I	-H	-CH ₃
G127 (a, b, c, d, e, f)	S	-I	-H	-CF ₃
G128 (a, b, c, d, e, f)	S	-I	-H	-OCH ₃
G129 (a, b, c, d, e, f)	S	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
G130 (a, b, c, d, e, f)	S	-I	-H	-OCF ₃
G131 (a, b, c, d, e, f)	S	-I	-H	- <i>terc</i> -butilo
G132 (a, b, c, d, e, f)	S	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo
G133 (a, b, c, d, e, f)	0	-Cl	-Cl	-H
G134 (a, b, c, d, e, f)	0	-Cl	-Br	-H
G135 (a, b, c, d, e, f)	0	-Cl	-F	-H
G136 (a, b, c, d, e, f)	0	-Cl	-CH ₃	-H
G137 (a, b, c, d, e, f)	0	-Cl	-CF ₃	-H
G138 (a, b, c, d, e, f)	0	-Cl	-OCH ₃	-H
G139 (a, b, c, d, e, f)	0	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
G140 (a, b, c, d, e, f)	0	-Cl	-OCF ₃	-H
G141 (a, b, c, d, e, f)	0	-Cl	- <i>terc</i> -butilo	-H
G142 (a, b, c, d, e, f)	0	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
G143 (a, b, c, d, e, f)	0	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
G144 (a, b, c, d, e, f)	0	-Cl	-H	-H
G145 (a, b, c, d, e, f)	0	-Cl	-H	-CH ₃
G146 (a, b, c, d, e, f)	0	-Cl	-H	-Cl
G147 (a, b, c, d, e, f)	0	-Cl	-H	-Br
G148 (a, b, c, d, e, f)	0	-Cl	-H	-F
G149 (a, b, c, d, e, f)	0	-Cl	-H	-CF ₃
G150 (a, b, c, d, e, f)	0	-Cl	-H	-OCH ₃
G151 (a, b, c, d, e, f)	0	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
G152 (a, b, c, d, e, f)	0	-Cl	-H	-OCF ₃
G153 (a, b, c, d, e, f)	0	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
G154 (a, b, c, d, e, f)	0	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
G155 (a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-Cl	-H
G156 (a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-Br	-H
G157 (a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-F	-H

G158 (a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-CH ₃	-H
G159 (a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-CF ₃	-H
G160 (a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-OCH ₃	-H
G161 (a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
G162 (a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-OCF ₃	-H
G163 (a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
G164 (a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
G165 (a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
G166 (a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-H	-H
G167 (a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-H	-Cl
G168 (a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-H	-Br
G169 (a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-H	-F
G170 (a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-H	-CH ₃
G171 (a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-H	-CF ₃
G172 (a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-H	-OCH ₃
G173 (a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
G174 (a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-H	-OCF ₃
G175 (a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
G176 (a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
G177 (a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-Cl	-H
G178 (a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-Br	-H
G179 (a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-F	-H
G180 (a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-CH ₃	-H
G181 (a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-CF ₃	-H
G182 (a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-OCH ₃	-H
G183 (a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
G184 (a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-OCF ₃	-H
G185 (a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
G186 (a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
G187 (a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
G188 (a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-H	-H
G189 (a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-H	-Cl
G190 (a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-H	-Br
G191 (a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-H	-F
G192 (a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-H	-CH ₃
G193 (a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-H	-CF ₃
G194 (a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-H	-OCH ₃
G195 (a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
G196 (a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-H	-OCF ₃
G197 (a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
G198 (a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
G199 (a, b, c, d, e, f)	0	-CHF ₂	-Cl	-H
G200 (a, b, c, d, e, f)	0	-CHF ₂	-Br	-H
G201 (a, b, c, d, e, f)	0	-CHF ₂	-F	-H

G202 (a, b, c, d, e, f)	0	-CHF ₂	-CH ₃	-H
G203 (a, b, c, d, e, f)	0	-CHF ₂	-CF ₃	-H
G204 (a, b, c, d, e, f)	0	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
G205 (a, b, c, d, e, f)	0	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
G206 (a, b, c, d, e, f)	0	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
G207 (a, b, c, d, e, f)	0	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
G208 (a, b, c, d, e, f)	0	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
G209 (a, b, c, d, e, f)	0	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
G210 (a, b, c, d, e, f)	0	-CHF ₂	-H	-H
G211 (a, b, c, d, e, f)	0	-CHF ₂	-H	-Cl
G212 (a, b, c, d, e, f)	0	-CHF ₂	-H	-Br
G213 (a, b, c, d, e, f)	0	-CHF ₂	-H	-F
G214 (a, b, c, d, e, f)	0	-CHF ₂	-H	-CH ₃
G215 (a, b, c, d, e, f)	0	-CBF ₂	-H	-CF ₃
G216 (a, b, c, d, e, f)	0	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
G217 (a, b, c, d, e, f)	0	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
G218 (a, b, c, d, e, f)	0	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
G219 (a, b, c, d, e, f)	0	-CHF ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
G220 (a, b, c, d, e, f)	0	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
G221 (a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-Br	-H
G222 (a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-Cl	-H
G223 (a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-F	-H
G224 (a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-CH ₃	-H
G225 (a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-CF ₃	-H
G226 (a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-OCH ₃	-H
G227 (a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
G228 (a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-OCF ₃	-H
G229 (a, b, c, d, e, f)	0	-Br	- <i>terc</i> -butilo	-H
G230 (a, b, c, d, e, f)	0	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
G231 (a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-CH ₃	-CH ₃
G232 (a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-H	-H
G233 (a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-H	-Cl
G234 (a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-H	-Br
G235 (a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-H	-F
G236 (a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-H	-CH ₃
G237 (a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-H	-CF ₃
G238 (a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-H	-OCH ₃
G239 (a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
G240 (a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-H	-OCF ₃
G241 (a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-H	- <i>terc</i> -butilo
G242 (a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
G243 (a, b, c, d, e, f)	0	-I	-Cl	-H
G244 (a, b, c, d, e, f)	0	-I	-Br	-H
G245 (a, b, c, d, e, f)	0	-I	-F	-H

G246 (a, b, c, d, e, f)	0	-I	-CH ₃	-H
G247 (a, b, c, d, e, f)	0	-I	-CF ₃	-H
G248 (a, b, c, d, e, f)	0	-I	-OCH ₃	-H
G249 (a, b, c, d, e, f)	0	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
G250 (a, b, c, d, e, f)	0	-I	-OCF ₃	-H
G251 (a, b, c, d, e, f)	0	-I	- <i>terc</i> -butilo	-H
G252 (a, b, c, d, e, f)	0	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
G253 (a, b, c, d, e, f)	0	-I	-CH ₃	-CH ₃
G254 (a, b, c, d, e, f)	0	-I	-H	-H
G255 (a, b, c, d, e, f)	0	-I	-H	-Cl
G256 (a, b, c, d, e, f)	0	-I	-H	-Br
G257 (a, b, c, d, e, f)	0	-I	-H	-F
G258 (a, b, c, d, e, f)	0	-I	-H	-CH ₃
G259 (a, b, c, d, e, f)	0	-I	-H	-CF ₃
G260 (a, b, c, d, e, f)	0	-I	-H	-OCH ₃
G261 (a, b, c, d, e, f)	0	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
G262 (a, b, c, d, e, f)	0	-I	-H	-OCF ₃
G263 (a, b, c, d, e, f)	0	-I	-H	- <i>terc</i> -butilo
G264 (a, b, c, d, e, f)	0	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo
G265 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-Cl	-H
G266 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-Br	-H
G267 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-F	-H
G268 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-CH ₃	-H
G269 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-CF ₃	-H
G270 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-OCH ₃	-H
G271 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
G272 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-OCF ₃	-H
G273 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	- <i>terc</i> -butilo	-H
G274 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
G275 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
G276 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-H	-H
G277 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-H	-CH ₃
G278 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-H	-Cl
G279 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-H	-Br
G280 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-H	-F
G281 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-H	-CF ₃
G282 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-H	-OCH ₃
G283 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
G284 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-H	-OCF ₃
G285 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
G286 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
G287 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-Cl	-H
G288 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-Br	-H
G289 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-F	-H

G290 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-H
G291 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-CF ₃	-H
G292 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-OCH ₃	-H
G293 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
G294 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-OCF ₃	-H
G295 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
G296 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
G297 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
G298 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-H	-H
G299 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-H	-Cl
G300 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-H	-Br
G301 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-H	-F
G302 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-H	-CH ₃
G303 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-H	-CF ₃
G304 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₃
G305 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
G306 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-H	-OCF ₃
G307 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
G308 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
G309 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-Cl	-H
G310 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-Br	-H
G311 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-F	-H
G312 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-H
G313 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-CF ₃	-H
G314 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-OCH ₃	-H
G315 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
G316 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-OCF ₃	-H
G317 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
G318 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
G319 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
G320 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-H	-H
G321 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-H	-Cl
G322 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-H	-Br
G323 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-H	-F
G324 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-H	-CH ₃
G325 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-H	-CF ₃
G326 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₃
G327 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
G328 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-H	-OCF ₃
G329 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
G330 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
G331 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-Cl	-H
G332 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-Br	-H
G333 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-F	-H

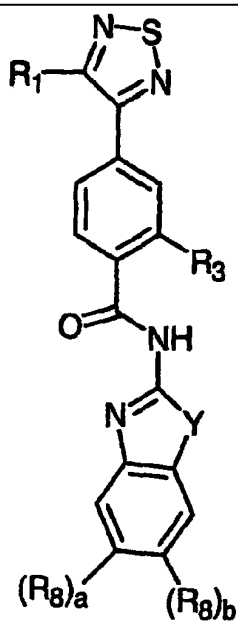
G334 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-H
G335 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-CF ₃	-H
G336 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
G337 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
G338 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
G339 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
G340 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
G341 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
G342 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-H	-H
G343 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-H	-Cl
G344 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-H	-Br
G345 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-H	-F
G346 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-H	-CH ₃
G347 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-H	-CF ₃
G348 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
G349 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
G350 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
G351 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
G352 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
G353 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-Br	-H
G354 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-Cl	-H
G355 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-F	-H
G356 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-CH ₃	-H
G357 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-CF ₃	-H
G358 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-OCH ₃	-H
G359 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
G360 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-OCF ₃	-H
G361 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	- <i>terc</i> -butilo	-H
G362 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
G363 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-CH ₃	-CH ₃
G364 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-H	-H
G365 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-H	-Cl
G366 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-H	-Br
G367 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-H	-F
G368 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-H	-CH ₃
G369 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-H	-CF ₃
G370 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-H	-OCH ₃
G371 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
G372 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-H	-OCF ₃
G373 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-H	- <i>terc</i> -butilo
G374 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
G375 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-Cl	-H
G376 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-Br	-H
G377 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-F	-H

G378 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-CH ₃	-H
G379 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-CF ₃	-H
G380 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-OCH ₃	-H
G381 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
G382 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-OCF ₃	-H
G383 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	- <i>terc</i> -butilo	-H
G384 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
G385 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-CH ₃	-CH ₃
G386 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-H	-H
G387 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-H	-Cl
G388 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-H	-Br
G389 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-H	-F
G390 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-H	-CH ₃
G391 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-H	-CF ₃
G392 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-H	-OCH ₃
G393 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
G394 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-H	-OCF ₃
G395 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-H	- <i>terc</i> -butilo
G396 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo

Na coluna marcada "Composto":

- (a) significa que R₃ representa -CH₃;
- (b) significa que R₃ representa -Cl;
- (c) significa que R₃ representa -Br;
- (d) significa que R₃ representa -I;
- (e) significa que R₃ representa -F; e
- (f) significa que R₃ representa -H, isto é, na fórmula (I),
m = 0.

Quadro 9



(Ih)

e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, em que:

Composto	Y	R ₁	R _{8a}	R _{8b}
I1 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-Cl	-H
I2 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-Br	-H
I3 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-F	-H
I4 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-CH ₃	-H
I5 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-CF ₃	-H
I6 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-OCH ₃	-H
I7 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
I8 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-OCF ₃	-H
I9 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	- <i>terc</i> -butilo	-H
I10 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
I11 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
I12 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-H	-H
I13 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-H	-Cl
I14 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-H	-Br
I15 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-H	-F
I16 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-H	-CH ₃
I17 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-H	-CF ₃
I18 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-H	-OCH ₃
I19 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
I20 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-H	-OCF ₃
I21 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
I22 (a, b, c, d, e, f)	S	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
I23 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-Cl	-H

I24 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-Br	-H
I25 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-F	-H
I26 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-CH ₃	-H
I27 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-CF ₃	-H
I28 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-OCH ₃	-H
I29 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
I30 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-OCF ₃	-H
I31 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
I32 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
I33 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
I34 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-H	-H
I35 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-H	-Cl
I36 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-H	-Br
I37 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-H	-F
I38 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-H	-CH ₃
I39 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-H	-CF ₃
I40 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₃
I41 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
I42 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-H	-OCF ₃
I43 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
I44 (a, b, c, d, e, f)	S	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
I45 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-Cl	-H
I46 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-Br	-H
I47 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-F	-H
I48 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-CH ₃	-H
I49 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-CF ₃	-H
I50 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-OCH ₃	-H
I51 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
I52 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-OCF ₃	-H
I53 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
I54 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
I55 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
I56 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-H	-H
I57 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-H	-Cl
I58 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-H	-Br
I59 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-H	-F
I60 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-H	-CH ₃
I61 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-H	-CF ₃
I62 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₃
I63 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
I64 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-H	-OCF ₃
I65 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
I66 (a, b, c, d, e, f)	S	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
I67 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-Cl	-H

I68 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-Br	-H
I69 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-F	-H
I70 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-H
I71 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-CF ₃	-H
I72 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
I73 (a, b, c, d, e, f)	S	-CBF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
I74 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
I75 (a, b, c, d, e, f)	S	-CBF ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
I76 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
I77 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
I78 (a, b, c, d, e, f)	S	-CBF ₂	-H	-H
I79 (a, b, c, d, e, f)	S	-CBF ₂	-H	-Cl
I80 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-H	-Br
I81 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-H	-F
I82 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-H	-CH ₃
I83 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-H	-CF ₃
I84 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
I85 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
I86 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
I87 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
I88 (a, b, c, d, e, f)	S	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
I89 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-Br	-H
I90 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-Cl	-H
I91 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-F	-H
I92 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-CH ₃	-H
I93 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-CF ₃	-H
I94 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-OCH ₃	-H
I95 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
I96 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-OCF ₃	-H
I97 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	- <i>terc</i> -butilo	-H
I98 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
I99 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-CH ₃	-CH ₃
I100 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-H	-H
I101 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-H	-Cl
I102 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-H	-Br
I103 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-H	-F
I104 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-H	-CH ₃
I105 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-H	-CF ₃
I106 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-H	-OCH ₃
I107 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
I108 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-H	-OCF ₃
I109 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-H	- <i>terc</i> -butilo
I110 (a, b, c, d, e, f)	S	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
I111 (a, b, c, d, e, f)	S	-I	-Cl	-H

I112 (a, b, c, d, e, f)	S	-I	-Br	-H
I113 (a, b, c, d, e, f)	S	-I	-F	-H
I114 (a, b, c, d, e, f)	S	-I	-CH ₃	-H
I115 (a, b, c, d, e, f)	S	-I	-CF ₃	-H
I116 (a, b, c, d, e, f)	S	-I	-OCH ₃	-H
I117 (a, b, c, d, e, f)	S	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
I118 (a, b, c, d, e, f)	S	-I	-OCF ₃	-H
I119 (a, b, c, d, e, f)	S	-I	- <i>terc</i> -butilo	-H
I120 (a, b, c, d, e, f)	S	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
I121 (a, b, c, d, e, f)	S	-I	-CH ₃	-CH ₃
I122 (a, b, c, d, e, f)	S	-I	-H	-H
I123 (a, b, c, d, e, f)	S	-I	-H	-Cl
I124 (a, b, c, d, e, f)	S	-I	-H	-Br
I125 (a, b, c, d, e, f)	S	-I	-H	-F
I126 (a, b, c, d, e, f)	S	-I	-H	-CH ₃
I127 (a, b, c, d, e, f)	S	-I	-H	-CF ₃
I128 (a, b, c, d, e, f)	S	-I	-H	-OCH ₃
I129 (a, b, c, d, e, f)	S	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
I130 (a, b, c, d, e, f)	S	-I	-H	-OCF ₃
I131 (a, b, c, d, e, f)	S	-I	-H	- <i>terc</i> -butilo
I132 (a, b, c, d, e, f)	S	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo
I133 (a, b, c, d, e, f)	O	-Cl	-Cl	-H
I134 (a, b, c, d, e, f)	O	-Cl	-Br	-H
I135 (a, b, c, d, e, f)	O	-Cl	-F	-H
I136 (a, b, c, d, e, f)	O	-Cl	-CH ₃	-H
I137 (a, b, c, d, e, f)	O	-Cl	-CF ₃	-H
I138 (a, b, c, d, e, f)	O	-Cl	-OCH ₃	-H
I139 (a, b, c, d, e, f)	O	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
I140 (a, b, c, d, e, f)	O	-Cl	-OCF ₃	-H
I141 (a, b, c, d, e, f)	O	-Cl	- <i>terc</i> -butilo	-H
I142 (a, b, c, d, e, f)	O	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
I143 (a, b, c, d, e, f)	O	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
I144 (a, b, c, d, e, f)	O	-Cl	-H	-H
I145 (a, b, c, d, e, f)	O	-Cl	-H	-CH ₃
I146 (a, b, c, d, e, f)	O	-Cl	-H	-Cl
I147 (a, b, c, d, e, f)	O	-Cl	-H	-Br
I148 (a, b, c, d, e, f)	O	-Cl	-H	-F
I149 (a, b, c, d, e, f)	O	-Cl	-H	-CF ₃
I150 (a, b, c, d, e, f)	O	-Cl	-H	-OCH ₃
I151 (a, b, c, d, e, f)	O	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
I152 (a, b, c, d, e, f)	O	-Cl	-H	-OCF ₃
I153 (a, b, c, d, e, f)	O	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
I154 (a, b, c, d, e, f)	O	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
I155 (a, b, c, d, e, f)	O	-CH ₃	-Cl	-H

I156 (a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-Br	-H
I157 (a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-F	-H
I158 (a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-CH ₃	-H
I159 (a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-CF ₃	-H
I160 (a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-OCH ₃	-H
I161 (a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
I162 (a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-OCF ₃	-H
I163 (a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
I164 (a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
I165 (a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
I166 (a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-H	-H
I167 (a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-H	-Cl
I168 (a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-H	-Br
I169 (a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-H	-F
I170 (a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-H	-CH ₃
I171 (a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-H	-CF ₃
I172 (a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-H	-OCH ₃
I173 (a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
I174 (a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-H	-OCF ₃
I175 (a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
I176 (a, b, c, d, e, f)	0	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
I177 (a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-Cl	-H
I178 (a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-Br	-H
I179 (a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-F	-H
I180 (a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-CH ₃	-H
I181 (a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-CF ₃	-H
I182 (a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-OCH ₃	-H
I183 (a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
I184 (a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-OCF ₃	-H
I185 (a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
I186 (a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
I187 (a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
I188 (a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-H	-H
I189 (a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-H	-Cl
I190 (a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-H	-Br
I191 (a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-H	-F
I192 (a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-H	-CH ₃
I193 (a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-H	-CF ₃
I194 (a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-H	-OCH ₃
I195 (a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
I196 (a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-H	-OCF ₃
I197 (a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
I198 (a, b, c, d, e, f)	0	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
I199 (a, b, c, d, e, f)	0	-CHF ₂	-Cl	-H

I200 (a, b, c, d, e, f)	0	-CHF ₂	-Br	-H
I201 (a, b, c, d, e, f)	0	-CHF ₂	-F	-H
I202 (a, b, c, d, e, f)	0	-CHF ₂	-CH ₃	-H
I203 (a, b, c, d, e, f)	0	-CHF ₂	-CF ₃	-H
I204 (a, b, c, d, e, f)	0	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
I205 (a, b, c, d, e, f)	0	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
I206 (a, b, c, d, e, f)	0	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
I207 (a, b, c, d, e, f)	0	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
I208 (a, b, c, d, e, f)	0	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
I209 (a, b, c, d, e, f)	0	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
I210 (a, b, c, d, e, f)	0	-CHF ₂	-H	-H
I211 (a, b, c, d, e, f)	0	-CHF ₂	-H	-Cl
I212 (a, b, c, d, e, f)	0	-CHF ₂	-H	-Br
I213 (a, b, c, d, e, f)	0	-CHF ₂	-H	-F
I214 (a, b, c, d, e, f)	0	-CHF ₂	-H	-CH ₃
I215 (a, b, c, d, e, f)	0	-CHF ₂	-H	-CF ₃
I216 (a, b, c, d, e, f)	0	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
I217 (a, b, c, d, e, f)	0	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
I218 (a, b, c, d, e, f)	0	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
I219 (a, b, c, d, e, f)	0	-CHF ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
I220 (a, b, c, d, e, f)	0	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
I221 (a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-Br	-H
I222 (a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-Cl	-H
I223 (a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-F	-H
I224 (a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-CH ₃	-H
I225 (a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-CF ₃	-H
I226 (a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-OCH ₃	-H
I227 (a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
I228 (a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-OCF ₃	-H
I229 (a, b, c, d, e, f)	0	-Br	- <i>terc</i> -butilo	-H
I230 (a, b, c, d, e, f)	0	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
I231 (a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-CH ₃	-CH ₃
I232 (a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-H	-H
I233 (a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-H	-Cl
I234 (a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-H	-Br
I235 (a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-H	-F
I236 (a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-H	-CH ₃
I237 (a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-H	-CF ₃
I238 (a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-H	-OCH ₃
I239 (a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
I240 (a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-H	-OCF ₃
I241 (a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-H	- <i>terc</i> -butilo
I242 (a, b, c, d, e, f)	0	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
I243 (a, b, c, d, e, f)	0	-I	-Cl	-H

I244 (a, b, c, d, e, f)	O	-I	-Br	-H
I245 (a, b, c, d, e, f)	O	-I	-F	-H
I246 (a, b, c, d, e, f)	O	-I	-CH ₃	-H
I247 (a, b, c, d, e, f)	O	-I	-CF ₃	-H
I248 (a, b, c, d, e, f)	O	-I	-OCH ₃	-H
I249 (a, b, c, d, e, f)	O	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
I250 (a, b, c, d, e, f)	O	-I	-OCF ₃	-H
I251 (a, b, c, d, e, f)	O	-I	- <i>terc</i> -butilo	-H
I252 (a, b, c, d, e, f)	O	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
I253 (a, b, c, d, e, f)	O	-I	-CH ₃	-CH ₃
I254 (a, b, c, d, e, f)	O	-I	-H	-H
I255 (a, b, c, d, e, f)	O	-I	-H	-Cl
I256 (a, b, c, d, e, f)	O	-I	-H	-Br
I257 (a, b, c, d, e, f)	O	-I	-H	-F
I258 (a, b, c, d, e, f)	O	-I	-H	-CH ₃
I259 (a, b, c, d, e, f)	O	-I	-H	-CF ₃
I260 (a, b, c, d, e, f)	O	-I	-H	-OCH ₃
I261 (a, b, c, d, e, f)	O	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
I262 (a, b, c, d, e, f)	O	-I	-H	-OCF ₃
I263 (a, b, c, d, e, f)	O	-I	-H	- <i>terc</i> -butilo
I264 (a, b, c, d, e, f)	O	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo
I265 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-Cl	-H
I266 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-Br	-H
I267 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-F	-H
I268 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-CH ₃	-H
I269 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-CF ₃	-H
I270 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-OCH ₃	-H
I271 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
I272 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-OCF ₃	-H
I273 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	- <i>terc</i> -butilo	-H
I274 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
I275 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
I276 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-H	-H
I277 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-H	-CH ₃
I278 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-H	-Cl
I279 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-H	-Br
I280 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-H	-F
I281 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-H	-CF ₃
I282 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-H	-OCH ₃
I283 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
I284 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-H	-OCF ₃
I285 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
I286 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
I287 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-Cl	-H

I288 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-Br	-H
I289 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-F	-H
I290 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-H
I291 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-CF ₃	-H
I292 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-OCH ₃	-H
I293 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
I294 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-OCF ₃	-H
I295 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
I296 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
I297 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
I298 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-H	-H
I299 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-H	-Cl
I300 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-H	-Br
I301 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-H	-F
I302 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-H	-CH ₃
I303 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-H	-CF ₃
I304 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₃
I305 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
I306 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-H	-OCF ₃
I307 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
I308 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
I309 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-Cl	-H
I310 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-Br	-H
I311 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-F	-H
I312 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-H
I313 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-CF ₃	-H
I314 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-OCH ₃	-H
I315 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
I316 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-OCF ₃	-H
I317 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
I318 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
I319 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
I320 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-H	-H
I321 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-H	-Cl
I322 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-H	-Br
I323 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-H	-F
I324 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-H	-CH ₃
I325 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-H	-CF ₃
I326 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₃
I327 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
I328 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-H	-OCF ₃
I329 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
I330 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
I331 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-Cl	-H

I332 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-Br	-H
I333 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-F	-H
I334 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-H
I335 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-CF ₃	-H
I336 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
I337 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
I338 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
I339 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
I340 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
I341 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
I342 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-H	-H
I343 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-H	-Cl
I344 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-H	-Br
I345 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-H	-F
I346 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-H	-CH ₃
I347 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-H	-CF ₃
I348 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
I349 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
I350 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
I351 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
I352 (a, b, c, d, e, f)	NH	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
I353 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-Br	-H
I354 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-Cl	-H
I355 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-F	-H
I356 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-CH ₃	-H
I357 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-CF ₃	-H
I358 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-OCH ₃	-H
I359 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
I360 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-OCF ₃	-H
I361 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	- <i>terc</i> -butilo	-H
I362 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
I363 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-CH ₃	-CH ₃
I364 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-H	-H
I365 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-H	-Cl
I366 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-H	-Br
I367 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-H	-F
I368 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-H	-CH ₃
I369 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-H	-CF ₃
I370 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-H	-OCH ₃
I371 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
I372 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-H	-OCF ₃
I373 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-H	- <i>terc</i> -butilo
I374 (a, b, c, d, e, f)	NH	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
I375 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-Cl	-H

I376 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-Br	-H
I377 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-F	-H
I378 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-CH ₃	-H
I379 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-CF ₃	-H
I380 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-OCH ₃	-H
I381 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
I382 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-OCF ₃	-H
I383 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	- <i>terc</i> -butilo	-H
I384 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
I385 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-CH ₃	-CH ₃
I386 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-H	-H
I387 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-H	-Cl
I388 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-H	-Br
I389 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-H	-F
I390 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-H	-CH ₃
I391 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-H	-CF ₃
I392 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-H	-OCH ₃
I393 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
I394 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-H	-OCF ₃
I395 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-H	- <i>terc</i> -butilo
I396 (a, b, c, d, e, f)	NH	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo

Na coluna marcada "Composto":

- (a) significa que R₃ representa -CH₃;
- (b) significa que R₃ representa -Cl;
- (c) significa que R₃ representa -Br;
- (d) significa que R₃ representa -I;
- (e) significa que R₃ representa -F; e
- (f) significa que R₃ representa -H, isto é, na fórmula (I), m = 0.

4.4 Definições

Tal como se utiliza aqui, em ligação com os compostos de fenileno, os termos aqui utilizados têm os seguintes significados:

"alquilo-(C₁-C₁₀)" significa um hidrocarboneto não cíclico, de cadeia linear ou ramificada, comportando de 1 a 10 átomos de carbono. Exemplos representativos de -alquilo-(C₁-C₁₀) de cadeia linear incluem -metilo,

-etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo, -n-hexilo, -n-heptilo, -n-octilo, -n-nonilo e -n-decilo. Exemplos representativos de -alquilo-(C₁-C₁₀) ramificados incluem -iso-propilo, -sec-butilo, -iso-butilo, -terc-butilo, -iso-pentilo, -neopentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metil-pentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 3-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-metil-hexilo, 2-metil-hexilo, 3-metil-hexilo, 4-metil-hexilo, 5-metil-hexilo, 1,2-dimetilpentilo, 1,3-dimetilpentilo, 1,2-dimetilhexilo, 1,3-dimetil-hexilo, 3,3-dimetil-hexilo, 1,2-dimetil-heptilo, 1,3-dimetil-heptilo, e 3,3-dimetil-heptilo.

"-alquilo-(C₁-C₆)" significa um hidrocarboneto, não cíclico, de cadeia linear ou ramificada, comportando de 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos representativos de -alquilos-(C₁-C₆) de cadeia linear incluem -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo e -n-hexilo. Exemplos representativos de -alquilo-(C₁-C₆) ramificados incluem -iso-propilo, -sec-butilo, -iso-butilo, -terc-butilo, -iso-pentilo, -neopentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metil-pentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 3-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo e 3,3-dimetilbutilo.

"-alquilo-(C₁-C₄)" significa um hidrocarboneto não cíclico, de cadeia linear ou ramificada, comportando de 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos representativos de -alquilos-(C₁-C₄) de cadeia linear incluem -metilo, -etilo, -n-propilo e -n-butilo. Exemplos representativos de -alquilo-(C₁-C₄) ramificados incluem -iso-propilo, -sec-butilo, -iso-butilo e -terc-butilo.

"-alcenilo-(C₂-C₁₀)" significa um hidrocarboneto não cíclico, de cadeia linear ou ramificada, comportando de 2 a 10 átomos de carbono e incluindo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Exemplos representativos de -alcenilos-(C₂-C₁₀) de cadeia linear e ramificada incluem -vinilo, -alilo, -1-butenilo, -2-butenilo, -iso-butilenilo, -1-pentenilo, -2-pentenilo, -3-metil-1-butenilo, -2-metil-2-butenilo, -2,3-dimetil-2-butenilo, -1-hexenilo, -2-hexenilo, -3-hexenilo, -1-heptenilo, -2-heptenilo, -3-heptenilo, -1-octenilo, -2-octenilo, -3-octenilo, -1-nonenilo, -2-nonenilo, -3-nonenilo, -1-decenilo, -2-decenilo, -3-decenilo e similares.

"-alcenilo-(C₂-C₆)" significa um hidrocarboneto, não cíclico, de cadeia linear ou ramificada, comportando de 2 a 6 átomos de carbono e incluindo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Exemplos representativos de -alcenilos-(C₂-C₆) de cadeia linear e ramificada incluem -vinilo, -alilo, -1-butenilo, -2-butenilo, -iso-butilenilo, -1-pentenilo, -2-pentenilo, -3-metil-1-butenilo, -2-metil-2-butenilo, -2,3-dimetil-2-butenilo, -1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo e similares.

"-alcinilo-(C₂-C₁₀)" significa um hidrocarboneto, não cíclico, de cadeia linear ou ramificada, comportando de 2 a 10 átomos de carbono e incluindo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. Exemplos representativos de -alcinilos-(C₂-C₁₀) de cadeia linear e ramificada incluem -acetilenilo, -propinilo, -1-butinilo, -2-butinilo, -1-pentinilo, -2-pentinilo, -3-metil-1-butinilo, -4-pentinilo, -1-hexinilo, -2-hexinilo, -5-hexinilo, -1-heptinilo, -2-heptinilo, -6-heptinilo, -1-octinilo, -2-octinilo, -7-octinilo, -1-noninilo, -2-noninilo, -8-noninilo, -1-decinilo, -2-decinilo, -9-decinilo e similares.

"-alcinilo-(C₂-C₆)" significa um hidrocarboneto, não cí-clico, de cadeia linear ou ramificada, comportando de 2 a 6 átomos de carbono e incluindo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. Exemplos representativos de alcinilos-(C₂-C₆) de cadeia linear e ramificada incluem -acetilenilo, -propinilo, -1-butinilo, -2-butinilo, -1-pentinilo, -2-pentinilo, -3-metil-1-butinilo, -4-pentinilo, -1-hexinilo, -2-hexinilo, -5-hexinilo e similares.

"-cicloalquilo-(C₃-C₁₀)" significa um hidrocarboneto, cí-clico, saturado, comportando de 3 a 10 átomos de carbono. Exemplos representativos de -cicloalquilos-(C₃-C₁₀) incluem -ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, -ciclo-hexilo, -ciclo-heptilo, -ciclo-octilo, -ciclo-nonilo e -ciclodecilo.

"-cicloalquilo-(C₃-C₈)" significa um hidrocarboneto, cíclico, saturado, comportando de 3 a 8 átomos de carbono. Exemplos representativos de -cicloalquilos-

(C₃-C₈) incluem -ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, -ciclo-hexilo, -ciclo-heptilo e -ciclo-octilo.

"-bicicloalquilo-(C₈-C₁₄)" significa um sistema de anel de hidrocarboneto bicíclico, comportando de 8 a 14 átomos de carbono e pelo menos um anel cíclico de alquilo, saturado. Exemplos representativos de -bicicloalquilos-(C₈-C₁₄) incluem -indanilo, -1,2,3,4-tetra-hidronaftilo, -5,6,7,8-tetra-hidro-naftilo, -per-hidronaftilo e similares.

"-tricicloalquilo-(C₈-C₁₄)" significa um sistema de anel de hidrocarboneto tricíclico, comportando de 8 a 14 átomos de carbono e pelo menos um anel cíclico saturado de alquilo. Exemplos representativos de -tricicloalquilos-(C₈-C₁₄) incluem -pirenilo, -1,2,3,4-tetra-hidro-antracenilo, -per-hidroantrancenilo, -acetantrenilo, -1,2,3,4-tetra-hidropenantrenilo, -5,6,7,8-tetra-hidro-fenantrenilo, -per-hidro-fenantrenilo e similares.

"-cicloalcenilo-(C₅-C₁₀)" significa um hidrocarboneto não aromático, cíclico, com pelo menos uma dupla ligação carbono-carbono no sistema cíclico e comportando de 5 a 10 átomos de carbono. Exemplos representativos de -cicloalcenilos-(C₅-C₁₀) incluem -ciclopentenilo, -ciclo-pentadienilo, -ciclo-hexenilo, -ciclo-hexadienilo, -ciclo-heptenilo, -ciclo-heptadienilo, -ciclo-hepta-trienilo, -ciclo-octenilo, -ciclo-octadienilo, -ciclo-octatrienilo, -ciclo-octatetraenilo, -ciclnonenilo, -ciclnonadienilo, ciclo-decenilo, -ciclodecadienilo e similares.

"-cicloalcenilo-(C₅-C₈)" significa um hidrocarboneto não aromático, cíclico, com pelo menos uma dupla ligação carbono-carbono no sistema cíclico e comportando de 5 a 8 átomos de carbono. Exemplos representativos de -cicloal-cenilos-(C₅-C₈) incluem -ciclopentenilo, -ciclopenta-dienilo, -ciclo-hexenilo, -ciclo-hexadienilo, -ciclo-heptenilo, -ciclo-heptadienilo, -ciclo-heptatrienilo, -ciclo-octenilo, -ciclo-octadienilo, -ciclo-octatrienilo, -ciclo-octatetraenilo e similares.

"-bicicloalcenilo-(C₈-C₁₄)" significa um sistema de anel de hidrocarboneto bicíclico com pelo menos uma dupla ligação carbono-carbono em cada anel e comportando de 8 a 14 átomos de carbono. Exemplos representativos de -bi-ciclo-alcenilos-(C₈-C₁₄) incluem -indenilo, -pentalenilo, -naftalenilo, -azulenilo, -heptalenilo, -1,2,7,8-tetra-hidronaftalenilo e similares.

"-tricicloalcenilo-(C₈-C₁₄)" significa um sistema de anel de hidrocarboneto tricíclico com pelo menos uma dupla ligação carbono-carbono em cada anel e comportando de 8 a 14 átomos de carbono. Exemplos representativos de -tri-ciclo-alcenilos-(C₈-C₁₄) incluem -antracenilo, -fenantrenilo, -fenalenilo, -ace-naftalenilo, as-indacenilo, s-indacenilo e similares.

"-heterociclo- com 3 a 7 átomos no núcleo" significa um anel heterocíclico, monocíclico, comportando de 3 a 7 átomos núcleo, que pode estar saturado, insaturado e ser não aromático ou aromático. Um heterociclo comportando 3 ou 4 átomos no núcleo pode conter até 3 heteroátomos, um heterociclo comportando 5 átomos no núcleo pode conter até 4 heteroátomos, um heterociclo

comportando 6 átomos no núcleo pode conter até 6 heteroátomos e um heterociclo comportando 7 átomos no núcleo pode conter até 7 heteroátomos. Cada heteroátomo selecciona-se, independentemente, entre azoto, que pode estar quaternizado; oxigénio; e enxofre, incluindo sulfóxido e sulfona. O -heterociclo- com 3 a 7 átomos no núcleo pode estar ligado por via de um átomo de azoto ou de carbono. Exemplos representativos de -heterociclos- com 3 a 7 átomos no núcleo incluem piridilo, furilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadi-azolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetra-hidrofuranilo, tetra-hidropiranilo, tetra-hidropirindinilo, tetra-hidropirimidinilo, tetra-hidro-tiofenilo, tetra-hidrotiopiranilo e similares.

"-heterociclo- com 3 a 5 átomos no núcleo" significa um anel heterocíclico, monocíclico, comportando de 3 a 5 átomos núcleo, que pode estar saturado, insaturado e ser não aromático ou aromático. Um heterociclo comportando 3 ou 4 átomos no núcleo pode conter até 3 heteroátomos e um heterociclo comportando 5 átomos no núcleo pode conter até 4 heteroátomos. Cada heteroátomo selecciona-se, independentemente, entre azoto, que pode estar quaternizado; oxigénio; e enxofre, incluindo sulfóxido e sulfona. O -heterociclo- com 3 a 5 átomos no núcleo pode estar ligado por via de um átomo de azoto ou de carbono. Exemplos representativos de -heterociclos- com 3 a 5 átomos no núcleo incluem furilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo,

triazinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, hidantoinilo, oxiranilo, oxetanilo, tetra-hidro-furanilo, tetra-hidrotiofenilo e similares.

"-biciclo-heterociclo- com 7 a 10 átomos no núcleo" significa um anel heterocíclico, bicíclico, comportando de 7 a 10 átomos núcleo, que pode estar saturado, insaturado, pode ser não aromático ou aromático. Um heterociclo bicíclico comportando de 7 a 10 átomos no núcleo pode conter de 1 a 4 heteroátomos seleccionados, independentemente, entre azoto, que pode estar quaternizado; oxigénio; e enxofre, incluindo sulfóxido e sulfona. O -biciclo-heterociclo- com 7 a 10 átomos no núcleo pode estar ligado por via de um átomo de azoto ou de carbono. Exemplos representativos de -biciclo-heterociclos- com 7 a 10 átomos no núcleo incluem -quinolinilo, -isoquinolinilo, -cromonilo, -coumarinilo, -indolilo, -indolizininilo, -benzo-[b]furanilo, -benzo[b]-tiofenilo, -indazolilo, -purinilo, -4H-quinolizininilo, -isoquinolilo, -quinolilo, -ftalazinilo, -naftiridinilo, -carbazolilo, - β -carbolinilo e similares.

"-arilo- (C_{14})" significa uma parte carbocíclica, aromática, com 14 átomos no núcleo, tal como, -antrilo ou -fenantrilo.

"heteroarilo com 5 a 10 átomos no núcleo" significa um anel de heterociclo aromático, com 5 a 10 átomos no núcleo, incluindo tanto os sistemas de anéis mono- como bicíclicos, em que pelo menos um átomo de carbono de um ou de ambos os anéis está substituído com um heteroátomo seleccionado, independentemente, entre azoto, oxigénio e enxofre. Noutro enquadramento, um dos

anéis de heteroarilo com 5 a 10 átomos no núcleo contém pelo um átomo de carbono. Noutro enquadramento, ambos os anéis de heteroarilo com 5 a 10 átomos no núcleo contém pelo um átomo de carbono. Exemplos representativos de heteroarilos com 5 a 10 átomos no núcleo incluem piridilo, furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzo-tiofenilo, quinolinilo, pirrolilo, indolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, tiazolilo, benzo-tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, pirida-zinilo, pirimidilo, pirimidinilo, tiadiazolilo, triazinilo, cinolinilo, ftalazinilo e quinazolinilo.

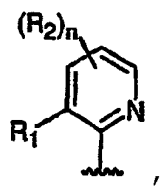
"-CH₂(halogéneo)" significa um grupo metilo, em que um dos hidrogénios do grupo metilo foi substituído por um halogéneo. Exemplos representativos de grupos -CH₂(halogéneo) incluem -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂Br e -CH₂I.

"-CH(halogéneo)₂" significa um grupo metilo, em que dois dos hidrogénios do grupo metilo foram substituídos por halogéneos. Exemplos representativos de grupos -CH(halogéneo)₂ incluem -CHF₂, -CHCl₂, -CHBr₂, -CHBrCl, -CHClI e -CHI₂.

"-C(halogéneo)₃" significa um grupo metilo, em que todos os hidrogénios do grupo metilo foram substituídos por halogéneos. Exemplos representativos de grupos -C(halogéneo)₃ incluem -CF₃, -CCl₃, -CBr₃ e -CI₃.

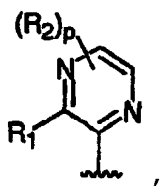
"Halogéneo" ou "-halo" significa -F, -Cl, -Br ou -I.

A expressão "grupo piridilo" significa



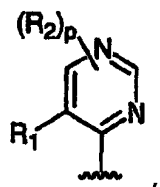
em que R_1 , R_2 e n têm os significados definidos antes para os compostos de fenileno de fórmula (II).

A expressão "grupo pirazinilo" significa



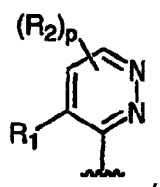
em que R_1 , R_2 e p têm os significados definidos antes para os compostos de fenileno de fórmula (I).

A expressão "grupo pirimidinilo" significa



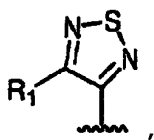
em que R_1 , R_2 e p têm os significados definidos antes para os compostos de fenileno de fórmula (I).

A expressão "grupo piridazinilo" significa



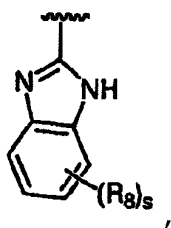
em que R_1 , R_2 e p têm os significados definidos antes para os compostos de fenileno de fórmula (I).

A expressão "grupo tiadiazolilo" significa



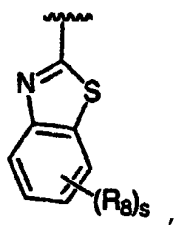
em que R_1 têm o significado definido antes para os compostos de fenileno de fórmula (I).

A expressão "grupo benzoimidazolilo" significa



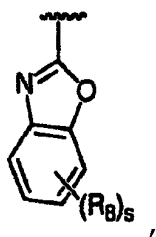
em que R_8 e s têm os significados definidos antes para os compostos de fenileno de fórmula (I) ou (II).

A expressão "grupo benzotiazolilo" significa



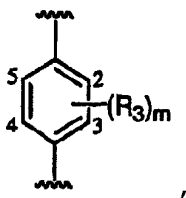
em que R_8 e s têm os significados definidos antes para os compostos de fenileno de fórmula (I) ou (II).

A expressão "grupo benzo-oxazolilo" significa



em que R_8 e s têm os significados definidos antes para os compostos de fenileno de fórmula (I) ou (II).

A expressão "anel de fenileno" significa



em que R_3 e m têm os significados definidos antes para os compostos de fenileno de fórmula (I) e os números designam a posição de cada átomo no anel de fenileno.

O termo "animal" inclui, mas não se limita, a uma vaca, um macaco, um babuíno, um chimpanzé, um cavalo, uma ovelha, um porco, uma galinha, um peru, um kuala, um gato, um cão, um murganho, um rato, um coelho, uma cobaia e um ser humano.

A expressão "sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico", tal como se utiliza aqui, é qualquer sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, que pode ser preparado a partir de um composto de fenileno incluindo um sal formado de um ácido e de um grupo funcional básico, tal como um grupo azoto, de um compostos de fenileno. Os sais ilustrativos incluem, mas não se limitam a, sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloreto, brometo, iodeto,

nitrato, bissulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucoronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metano-sulfonato, etano-sulfonato, benzeno-sulfonato, p-tolueno-sulfonato e pamoato (isto é, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). A expressão "sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico" também inclui um sal preparado a partir de um composto de fenileno, com um grupo funcional ácido, tal como, o grupo funcional de ácido carboxílico e uma base orgânica ou inorgânica, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico. As bases apropriadas incluem, mas não se limitam a, hidróxidos de metais alcalinos, tais como, sódio, potássio e lítio; hidróxidos de metais alcalino-terrosos, tais como, cálcio e magnésio; hidróxidos de outros metais, tais como, alumínio e zinco; amónia e aminas orgânicas, tais como, mono-, di- ou trialkuilaminas insubstituídas ou substituídas em hidroxi; diciclohexilamina; tributilamina; piridina; N-metilo, N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis- ou tris-(aminas de 2-hidroxi-[alquilo inferior]), tais como mono-, bis- ou tris-(2-hidroxi-etil)amina, 2-hidroxi-terc-butilamina ou tris-(hidroximetil)metilamina, N,N-di-(alquilo inferior)-N-(hidroxialquilo inferior)-aminas, tais como, N,N-dimetil-N-(2-hidroxi-etil)amina ou tri-(2-hidroxi-etil)amina; N-metil-D-glucamina; e aminoácidos, tais como, arginina, lisina e similares.

A expressão "quantidade efectiva", quando utilizada em ligação com um composto de fenileno, significa uma quantidade efectiva para: (a) o tratamento ou a prevenção de um estado clínico; ou (b) a inibição da função do RV1, mGluR1 ou mGluR5 numa célula.

A expressão "quantidade efectiva", quando utilizada em ligação com outro agente terapêutico, significa uma quantidade para providenciar o efeito terapêutico do agente terapêutico.

Quando um primeiro grupo é "substituído com um ou mais" segundos grupos, um ou mais átomos de hidrogénio do primeiro grupo é substituído com o correspondente número de segundos grupos. Quando o número de segundos grupos é de dois ou maior, cada segundo grupo pode ser igual ou diferente. Num enquadramento, o número de segundos grupos é de um ou dois. Noutro enquadramento o número de segundos grupos é de um.

O termo "EtOAc" significa acetato de etilo.

O termo "THF" significa tetra-hidrofurano.

O termo "DMF" significa dimetilformamida.

O termo "HOBT" significa hidrato de 1-hidroxibenzotriazole.

O termo "EDCI" significa 1-etil-3-[3-(dimetil-amino)propil]carbodi-imida.

O termo "DII" significa doença inflamatória do intestino.

O termo "SII" significa síndrome do intestino irritável.

O termo "ELA" significa esclerose lateral amiotrófica.

As expressões "tratamento de", "tratamento" e similares, incluem a melhoria ou a cessação de estado clínico ou de um seu sintoma.

Num enquadramento, o tratamento inclui a inibição, por exemplo, diminuindo a frequência global dos episódios de um estado clínico ou de um seu sintoma.

As expressões "prevenção de", "prevenção" e similares incluem o facto de se evitar o início de uma condição particular ou de um seu sintoma.

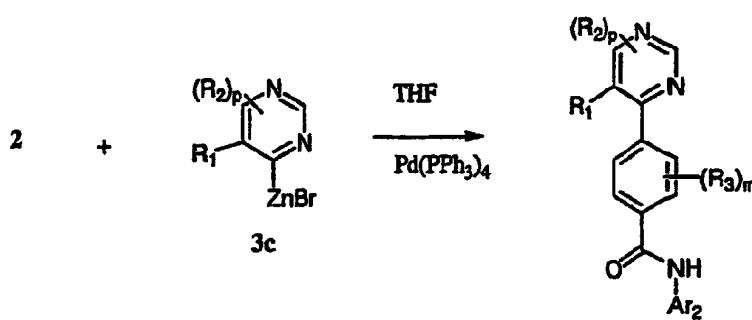
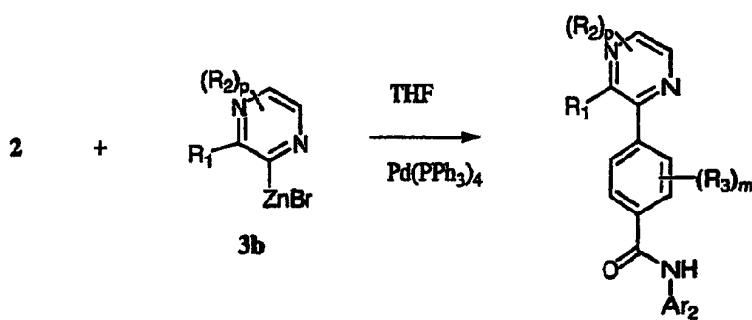
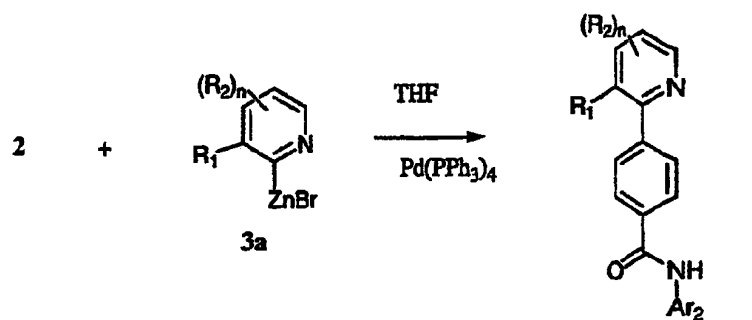
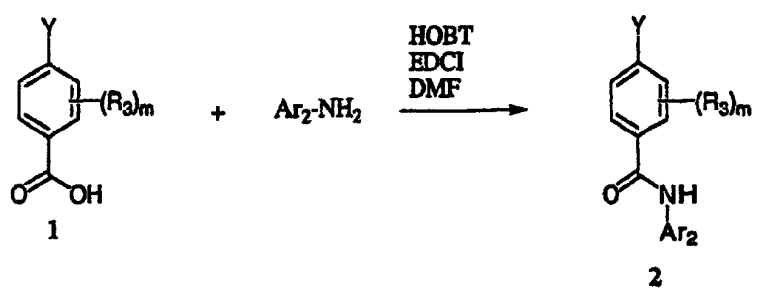
4.5. Processos para Produzir Compostos de Fenileno

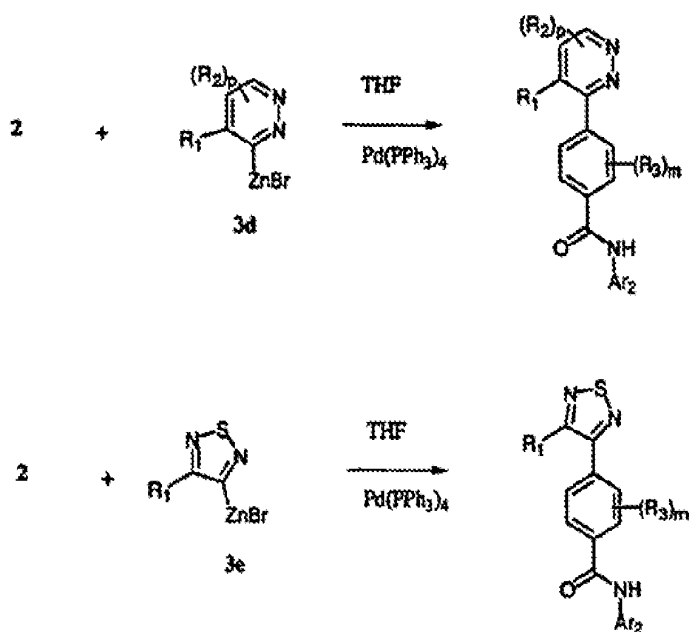
Os compostos de fenileno podem ser preparados utilizando sínteses orgânicas convencionais incluindo os seguintes processos ilustrativos que se mostram nos esquemas a seguir.

4.5.1. Processos para Produzir os compostos de Fenileno em que X Representa O

Os compostos de fenileno em que X representa O, podem obter-se pelo processo ilustrativo mostrado a seguir no esquema 1.

Esquema 1





em que Ar_2 , R_1 , R_2 , R_3 , m , n e p têm os significados definidos antes e Y representa um halogéneo.

A uma solução de ácido 4-halobenzóico, no seio de DMF (0,22 M), adicionou-se 1 equivalente da amina, $\text{Ar}_2\text{-NH}_2$ e deixou-se a solução resultante em agitação durante cerca de 5 minutos, a uma temperatura de cerca de 25 °C. Adicionou-se então à solução resultante 1 equivalente de HOBT e 1 equivalente de EDCI e deixou-se em agitação a solução resultante durante cerca de 6 horas, a uma temperatura de cerca de 25 °C. Normalmente, filtram-se as formas sólidas durante a agitação e a mistura reaccional para eliminar o sólido resultante. Se um sólido não forma a mistura reaccional, diluiu-se com hidróxido de sódio 2 N aquoso extraiu-se entre 2 e 3 vezes com EtOAc, secaram-se as camadas orgânicas combinadas (com Na_2SO_4) e eliminou-se o dissolvente a pressão reduzida, para se obter um resíduo. Lavou-se então o resíduo com metanol e secou-se a pressão reduzida. Suspendeu-se então o sólido ou o resíduo no seio de THF (0,04 moles/litro), em atmosfera de árgon e adicionou-se à suspensão cerca de 3 equivalentes de brometo

de zinco 3a-e e 0,05 equivalentes de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Deixou-se em agitação a suspensão durante cerca de 2 horas, a uma temperatura de cerca de 70 °C. Eliminou-se então o dissolvente a pressão reduzida, para se obter um sólido que foi purificado utilizando uma coluna de gel de sílica e eluindo-se com um gradiente de acetato de etilo/hexano, para se obter um composto de fenileno, em que X representa O.

Se o composto de fórmula 2 está substituído por um grupo hidroxilo ou amino, o grupo hidroxilo ou amino é protegido utilizando um grupo de protecção apropriado antes de se fazer reagir com brometo de zinco 3a-e. Do mesmo modo, se R_2 representa um grupo hidroxilo ou amino, o grupo hidroxilo ou amino estão protegidos antes de formarem o reagente de brometo de zinco. Grupos de protecção apropriados para o grupo hidroxilo incluem, mas não se limitam a, éter de metilo, éter de metoximetilo, éter de metoxitiometilo, éter de 2-metoxietoximetilo, éter de bis(2-cloroetoxi)etilo, éter de tetra-hidropiraniolo, éter de tetra-hidrotiopiraniolo, éter de 4-metoxitetra-hidropiraniolo, éter de metoxitetra-hidro-tiopiraniolo, éter de tetra-hidrofuraniolo, éter de tetra-hidrotiofuraniolo, éter de 1-etoxietilo, éter de 1-metil-1-metoxietilo, 2-(éter de fenilseleniolo), éter de *terc*-butiolo, éter de aliolo, éter de benzilo, éter de *o*-nitrobenzilo, éter de trifenilmetilo, éter de *o*-naftildifenilmetilo, éter de *p*-metoxidifenilmetilo, éter de 9-(9-fenil-10-oxo)antrilo (tri-tilona), éter de trimetilsililo, éter de *iso*-propildimetilsililo, éter de *terc*-butildimetilsililo, éter de *terc*-butildifenilsililo, éter de tribenzilsililo, éter de tri-*iso*-propilsililo, éster de formato, éster de acetato, éster de tricloroacetato, éster de fenoxiacetato, éster de *iso*-bu-tirato, éster de pivaloato, éster de adamantato,

éster de benzoato, éster de 2,4,6-trimetil(mesitoato), carbonato de metilo, 2,2,2-triclorocarbonato, carbonato de alilo, car-bonato de *p*-nitrofenilo, carbonato de benzilo, carbonato de *p*-nitrobenzilo, S-benziltiocarbonato, N-fenilcarbamato, éster de nitrato e éster de 2,4-dinitrofenilsulfenato (Ver, por exemplo, T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley-Interscience Publication, New York, (1981)). Os grupos de protecção apropriados para um grupo amino incluem, mas não se limitam a, carbamato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo, carbamato de 1-metil-1-(4-bifenilil)etilo, carbamato de 2-trimetilsililetilo e carbamato de terc-butilo (T.W. Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 309-405 (2^a ed. 1991)).

Os ácidos 4-halobenzóicos **1** e as aminas de fórmula Ar₂NH₂ estão disponíveis comercialmente ou podem ser preparados por processos conhecidos pelos especialistas na matéria. Compostos de fórmula 3a-e podem ser preparados por processos conhecidos pelos especialistas na matéria (Ver, M.B. Smith and J. March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reaction Mechanisms and Structure*, 805-807 (5th ed. 2001); H. Fillon et al., *Tett. Lett.* 42: 3843-46 (2001); M. Amadji et al., *Tetrahedron* 9: 1657-60 (1998); e S. Billotte, *Synlett.* 379-380 (1998)).

4.5.2. Processos para a preparação de compostos de fenileno em que X representa S

Os compostos de fenileno em que X representa S podem ser obtidos fazendo reagir um composto de fenileno em que X representa O, preparado como se descreveu antes na secção 4.5.1, com reagente de Lawesson, a uma temperatura de cerca de 100 °C. (Ver, M.B. Smith e J. March, *March's Advanced*

Organic Chemistry: Reaction Mechanisms and Structure, 1184-1185 (5^a ed. 2001)).

4.6. Utilizações terapêuticas dos compostos de fenileno

De acordo com a presente invenção, os compostos de fenileno são utilizados para o fabrico de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de um estado clínico num animal.

Num enquadramento, pode-se utilizar uma quantidade eficaz de um composto de fenileno para o fabrico de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de qualquer estado clínico que se possa tratar ou prevenir por meio da inibição de RV1. Exemplos de estados clínicos que se podem tratar ou prevenir por meio da inibição de RV1 incluem dor, IU, úlceras, DII e SII.

Também se descreve a utilização de uma quantidade efectiva de um composto de fenileno para tratar ou prevenir qualquer estado clínico que possa ser tratado ou prevenido por meio da inibição de mGluR5. Exemplos de estados clínicos que podem ser tratados ou prevenidos pela inibição de mGluR5 incluem, mas não se limitam a dor, um distúrbio de dependência, doença de Parkinson, parquinsonismo, ansiedade, um estado clínico prurítico e psicose.

Também se descreve a utilização de uma quantidade efectiva de um composto de fenileno para tratar ou prevenir qualquer estado clínico que possa ser tratado ou prevenido por meio da inibição de mGluR1. Exemplos de estados clínicos que podem ser tratados ou prevenidos pela inibição de mGluR1 incluem, mas não se limitam a, dor, IU, um distúrbio de dependência, doença de Parkinson,

parkinsonismo, ansiedade, epilepsia, acidente vascular, ataques, uma condição prurítica, psicose, um distúrbio cognitivo, défice de memória, função do cérebro restringida, coreia de Huntington, ELA, demência, retinopatia, um espasmo muscular, enxaqueca, vômito, discinésia e depressão.

Os compostos de fenileno podem ser utilizados para fabricar um medicamento para tratar ou prevenir dor aguda ou crónica. Exemplos de dor que se podem tratar ou prevenir utilizando os compostos de fenileno incluem, mas não se limitam a, dor do cancro, dor de problemas profissional, dor do enfarte do miocárdio, dor pancreática, dor cólica, dor de pós-operatório, dor de cabeça, dor dos músculos, dor artrítica e dor associada com uma doença periodontal, incluindo gengivite e periodontite.

Os compostos de fenileno podem também ser utilizados para o fabrico de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de dor associada com inflamação ou com uma doença inflamatória num animal. Essa dor pode aparecer quando há uma inflamação do tecido do corpo, que pode ser uma resposta inflamatória local e/ou uma inflamação sistémica. Por exemplo, os compostos de fenileno podem ser utilizados para tratar ou prevenir dores associadas com doenças inflamatórias incluindo, mas não se limitando, a: rejeição de órgãos transplantados; feridas de re-oxigenação resultantes de um transplante de um órgão (ver Grupp et al., J. Mol. Cell Cardiol. 31:297-303 (1999)) incluindo, mas não se limitando, a transplantes do coração, do pulmão, do fígado ou do rim; doenças inflamatórias crónicas das articulações, incluindo artrite, artrite reumatóide, osteoartrite e doenças ósseas associadas com o aumento da reabsorção do osso, doenças inflamatórias do intestino,

tais como, ileite, colite ulcerosa, síndrome de Barrett e doença de Crohn; doenças inflamatórias do pulmão, tais como, asma, síndrome do desconforto respiratório no adulto e doença obstrutiva crónica das vias respiratórias; doenças inflamatórias dos olhos, incluindo distrofia da córnea, tracoma, oncocercíase, uveíte, oftalmite simpática e endoftalmite; doença inflamatória crónica da gengiva, incluindo gengivite e periodontite; tuberculose; lepra; doença inflamatória dos rins, incluindo complicações urémicas, glomerulonefrite e nefrose; doença inflamatória da pele, incluindo esclerodermite, psoríase e eczema; doenças inflamatórias do sistema nervoso central, incluindo doenças crónicas de desmielinização do sistema nervoso, esclerose múltipla, neurodegeneração relacionada com a SIDA e doença de Alzheimer, meningite infecciosa, encefalomielite, doença de Parkinson, doença de Huntington, esclerose lateral amiotrófica e encefalite viral ou auto-imune; doenças auto-imunes, incluindo diabetes mellitus do tipo I e do tipo II; complicações diabéticas incluindo, mas não se limitando, a catarata diabética, glaucoma, retinopatia, nefropatia (tal como, microalbuminúria e nefropatia diabética progressiva), polineuropatia, mononeuropatias, neuropatia autonómica, gangrena dos pés, doença arterial coronária aterosclerótica, doença arterial periférica, coma hiperomolar-hiperglicémico não cetónico, úlceras dos pés, problemas das artérias e complicações da membrana mucosa ou da pele (tal como, uma infecção, mancha na canela, infecção por *Candida* ou necrobiose de *lipoidica diabetorum*); vasculite de complexo imunitário e lúpus eritematoso sistémico (LES); doença inflamatória do coração, tal como, cardiomiopatia, doença isquémica do coração, hipercolesterolemia e aterosclerose; assim como várias outras doenças que podem ter componentes inflamatórios significativos, incluindo pré-eclampsia, insuficiência crónica do fígado,

traumatismos do cérebro e da espinal-medula e cancro. Os compostos de fenileno podem também ser utilizados para o tratamento ou a prevenção de dor associada com doenças inflamatórias que podem ser, por exemplo, uma inflamação sistémica do corpo, exemplificada por um choque gram positivo ou gram negativo, choque hemorrágico ou anafiláctico ou choque induzido pela quimioterapia do cancro em resposta às citocinas pró-inflamatórias, por exemplo, choque associado com citocinas pró-inflamatórias. Estes choques podem ser induzidos, por exemplo, por meio de um agente quimio-terapêutico que é administrado como um tratamento para o cancro.

Os compostos de fenileno podem ser utilizados para o fabrico de um medicamento para tratar ou prevenir IU. Exemplos de IU tratáveis ou que se podem prevenir utilizando os compostos de fenileno incluem, mas não se limitam a, urge-incontinência, incontinência do stress, incontinência com um sobre-fluxo, incontinência neurogénica e incontinência total.

Os compostos de fenileno podem ser utilizados para o fabrico de um medicamento para tratar ou prevenir úlceras. Exemplos de úlceras que se podem tratar ou prevenir utilizando os compostos de fenileno incluem, mas não se limitam a, úlcera duodenal, úlcera gástrica, úlcera marginal, úlcera esofágica e úlcera do stress.

Os compostos de fenileno podem ser utilizados para o fabrico de um medicamento para tratar ou prevenir a DII, incluindo a doença de Crohn e a colite ulcerosa.

Os compostos de fenileno podem ser utilizados para o fabrico de um medicamento para tratar ou prevenir SII.

Exemplos de SII que se podem tratar ou prevenir utilizando os compostos de fenileno incluem, mas não se limitam a, SII do tipo cólon espástico e SII predominante da obstipação.

A memória descritiva ainda descreve que os compostos de fenileno podem ser utilizados para tratar ou prevenir um distúrbio de dependência incluindo, mas não se limitando a distúrbios alimentares, distúrbios do controlo de impulsos, distúrbios relacionados com o álcool, distúrbios relacionados com a nicotina e distúrbios relacionados com anfetaminas, distúrbios relacionados com cannabis, distúrbios relacionados com cocaína, distúrbios relacionados com alucinogéneos, distúrbios relacionados com inalantes e distúrbios relacionados com opióides, sendo todos sub-classificados tal como se lista a seguir.

Os distúrbios alimentares incluem, mas não se limitam a, bulimia nervosa, do tipo sem purgantes; bulimia nervosa, do tipo com purgantes; anorexia; e distúrbios alimentares não especificados de outro modo (NEM, NOS na terminologia inglesa).

Os distúrbios do controlo de impulsos incluem, mas não se limitam a distúrbios explosivos intermitentes, cleptomania, piromania, vontade patológica de jogar, tricotilomania e distúrbio do controlo de impulsos não especificados de outra maneira (NEM).

Os distúrbios relacionados com o álcool incluem, mas não se limitam a, distúrbios psicóticos induzidos pelo álcool com alucinações, abuso do álcool, intoxicação pelo álcool, privação do álcool, delírio da intoxicação do álcool, delírio da privação do álcool, demência persistente induzida pelo álcool, distúrbios amnésicos persistentes

induzidos pelo álcool, dependência do álcool, distúrbio psicótico induzido pelo álcool com alucinações, distúrbios do humor induzidos pelo álcool, distúrbios da ansiedade induzidos pelo álcool, disfunção sexual induzidos pelo álcool, distúrbios do baço induzidos pelo álcool e distúrbios relacionados com o álcool não especificados de outra maneira (NEM).

Os distúrbios relacionados com a nicotina incluem, mas não se limitam a, dependência da nicotina, privação da nicotina e distúrbios relacionados com a nicotina não especificados de outra maneira (NEM).

Os distúrbios relacionados com as anfetaminas incluem, mas não se limitam a dependência de anfetaminas, abuso de anfetaminas, intoxicação por anfetaminas, privação de anfetaminas, delírio da intoxicação por anfetaminas, distúrbios psicóticos induzidos por anfetaminas com ilusões, distúrbios psicóticos induzidos por anfetaminas com alucinações, distúrbios do humor induzidos por anfetaminas, distúrbios de ansiedade induzidos por anfetaminas, disfunção sexual induzida por anfetaminas, distúrbios do sono induzidos por anfetaminas e distúrbios relacionados com anfetaminas não especificados de outra maneira (NEM).

Os distúrbios relacionados com canabis incluem, mas não se limitam a, dependência de canabis, abuso de canabis, intoxicação por canabis, delírio da intoxicação por canabis, distúrbios psicóticos induzidos por canabis com ilusões, distúrbios psicóticos induzidos por canabis com alucinações, distúrbios de ansiedade induzidos por canabis e distúrbios relacionados com canabis não especificados de outra maneira (NEM).

Os distúrbios relacionados com a cocaína incluem, mas não se limitam a dependência de cocaína, abuso de cocaína, intoxicação por cocaína, privação de cocaína, delírio da intoxicação por cocaína, distúrbios psicóticos induzidos por cocaína com ilusões, distúrbios psicóticos induzidos por cocaína com alucinações, distúrbios do humor induzidos por cocaína, distúrbios de ansiedade induzidos por cocaína, disfunção sexual induzida por cocaína, distúrbios do sono induzidos por cocaína e distúrbios relacionados com cocaína não especificados de outra maneira (NEM).

Os distúrbios relacionados com alucinogêneos incluem, mas não se limitam a dependência de alucinogêneos, abuso de alucinogêneos, intoxicação por alucinogêneos, privação de alucinogêneos, delírio da intoxicação por alucinogêneos, distúrbios persistentes da percepção causada por alucinogêneos (regressos ao passado), distúrbios psicóticos induzidos por alucinogêneos com ilusões, distúrbios psicóticos induzidos por alucinogêneos com alucinações, distúrbios do humor induzidos por alucinogêneos, distúrbios de ansiedade induzidos por alucinogêneos, disfunção sexual induzida por alucinogêneos, distúrbios do sono induzidos por alucinogêneos e distúrbios relacionados com alucinogêneos não especificados de outra maneira (NEM).

Os distúrbios relacionados com inalantes incluem, mas não se limitam a, dependência de inalantes, abuso de inalantes, intoxicação por inalantes, delírio da intoxicação por inalantes, distúrbios psicóticos induzidos por inalantes com ilusões, distúrbios psicóticos induzidos por inalantes com alucinações, distúrbios de ansiedade induzidos por inalantes e distúrbios relacionados com inalantes não especificados de outra maneira (NEM).

Os distúrbios relacionados com opióides incluem, mas não se limitam a, dependência de opióides, abuso de opióides, intoxicação por opióides, delírio da intoxicação por opióides, distúrbios psicóticos induzidos por opióides com ilusões, distúrbios psicóticos induzidos por opióides com alucinações, distúrbios de ansiedade induzidos por opióides e distúrbios relacionados com opióides não especificados de outra maneira (NEM).

A memória descritiva ainda descreve compostos de fenileno que podem ser utilizados para tratar ou prevenir doença de Parkinson e parquinsonismo e os sintomas associados com a doença de Parkinson e parquinsonismo incluindo, mas não se limitando a bradicinésia, rigidez muscular, tremor em repouso e falhas no equilíbrio postural.

A memória descritiva ainda descreve compostos de fenileno podem ser utilizados para tratar ou prevenir ansiedade generalizada ou ansiedade severa e os sintomas associados com a ansiedade incluindo, mas não se limitando a, desassossego; tensão; taquicárdia; dispneia; depressão, incluindo depressão "neurótica" crónica; distúrbios de pânico; agorafobia e outras fobias específicas; distúrbios alimentares; e distúrbios de personalidade.

A memória descritiva ainda descreve compostos de fenileno que podem ser utilizados para tratar ou prevenir epilepsia incluindo, mas não se limitando a, epilepsia parcial, epilepsia generalizada e os sintomas associados com epilepsia incluindo, mas não se limitando a, ataques parciais simples, ataques jacksonianos, ataques parciais complexos (psico-motores) ataques convulsivos (ataques de

grande mal ou tonico-clónicos), ataques de pequeno mal (ausências) e status epilépticos.

A memória descritiva ainda descreve compostos de fenileno que podem ser utilizados para tratar ou prevenir acidentes vasculares incluindo, mas não se limitando a, acidentes isquémicos e acidentes vasculares hemorrágicos.

A memória descritiva ainda descreve compostos de fenileno que podem ser utilizados para tratar ou prevenir um ataque incluindo, mas não se limitando a espasmos infantis, ataques febris e ataques epilépticos.

A memória descritiva ainda descreve compostos de fenileno que podem ser utilizados para tratar ou prevenir um estado clínico prurítico incluindo, mas não se limitando a, prurido causado por pele seca, sarna, dermatite, herpetiforme, dermatite atópica, *pruritus vulvae et ani*, miliária, picadas de insectos, pediculose, dermatite de contacto, reacções a fármacos, urticária, erupções urticárias da gravidez, psoríase, líquen planus, líquen simplex crónicos, dermatite esfoliativa, foliculite, bolbas penfigóides ou dermatite da fibra de vidro.

A memória descritiva ainda descreve compostos de fenileno que podem ser utilizados para tratar ou prevenir psicoses incluindo, mas não se limitando a esquizofrenia, incluindo esquizofrenia paranóica, esquizofrenia hebefrénica ou desorganizada, esquizofrenia catatónica, esquizofrenia indiferenciada, esquizofrenia do subtipo ou de défice e esquizofrenia sem défice; um distúrbio de ilusões incluindo um distúrbio de ilusões do subtipo erotomaniaco, distúrbio de ilusões do subtipo grandioso, distúrbio de ilusões do subtipo ciumento, distúrbio de

ilusões do subtipo persecutório e distúrbio de ilusões do subtipo somático; e psicose breve.

A memória descritiva ainda descreve compostos de fenileno que podem ser utilizados para tratar ou prevenir um distúrbio cognitivo incluindo, mas não se limitando a, delírio e demência, tal como, demência de enfarte múltiplo, demência pugilística, demência causada pela SIDA e demência causada pela doença de Alzheimer.

A memória descritiva ainda descreve compostos de fenileno que podem ser utilizados para tratar ou prevenir uma deficiência da memória incluindo, mas não se limitando a, amnésia dissociativa e fuga dissociativa.

A memória descritiva ainda descreve compostos de fenileno que podem ser utilizados para tratar ou prevenir a restrição das funções do cérebro incluindo, mas não se limitando a, às causadas por cirurgia ou por um transplante de órgão, um fornecimento restrito de sangue ao cérebro, um trauma da espinal medula, um trauma-tismo craniano, hipoxia, paragem cardíaca ou hipoglicémia.

A memória descritiva ainda descreve compostos de fenileno que podem ser utilizados para tratar ou prevenir coreia de Huntington.

A memória descritiva ainda descreve compostos de fenileno que podem ser utilizados para tratar ou prevenir ELA.

A memória descritiva ainda descreve compostos de fenileno que podem ser utilizados para tratar ou prevenir retinopatia incluindo, mas não se limitando a, retinopatia

arteriosclerótica, retinopatia arte-riosclerótica diabética, retinopatia hipertensa, retinopatia proliferativa e retinopatia proliferativa.

A memória descritiva ainda descreve compostos de fenileno que podem ser utilizados para tratar ou prevenir um espasmo dos músculos.

A memória descritiva ainda descreve compostos de fenileno que podem ser utilizados para tratar ou prevenir uma enxaqueca incluindo, mas não se limitando a, enxaqueca sem auras ("enxaqueca comum"), enxa-queca com auras ("enxaqueca clássica"), enxaqueca sem dor de cabeça, enxaqueca basilar, enxaqueca hemiplégica familiar, enfarte migranoso e enxaqueca com aura prolongada.

A memória descritiva ainda descreve compostos de fenileno que podem ser utilizados para tratar ou prevenir vômitos incluindo, mas não se limitando a, vômitos com náuseas, vômitos secos (ânsia de vômitos e regurgitação).

A memória descritiva ainda descreve compostos de fenileno que podem ser utilizados para tratar ou prevenir discinésia incluindo, mas não se limitando a, discinésia tardia e discinésia biliar.

A memória descritiva ainda descreve compostos de fenileno que podem ser utilizados para tratar ou prevenir depressão incluindo, mas não se limitando a depressão unipolar ou distúrbio bipolar.

Os requerentes acreditam que os compostos de fenileno são antagonistas de RV1.

A presente invenção também tem por objecto processos para a inibição da função de RV1 numa célula, que consistem em fazer contactar uma célula capaz de expressar RV1 com uma quantidade efectiva de um composto de fenileno para inibir a função de RV1 na célula. Este processo pode ser utilizado *in vitro*, por exemplo, como um ensaio para seleccionar as células que expressam RV1 e, de acordo com isto, são úteis como parte de um ensaio para seleccionar compostos úteis para o tratamento ou a prevenção da dor, da IU, de úlceras, de DII ou de SII. O processo é também útil para inibir a função de RV1 numa célula *in vivo*, num animal (*por exemplo*, num ser humano), fazendo contactar uma célula num animal com uma quantidade efectiva de um composto de fenileno. Num enquadramento, o processo é útil para o tratamento ou a prevenção da dor num animal que dele necessite. Noutro enquadramento, o processo é útil para o tratamento ou a prevenção de IU num animal que dele necessite. Noutro enquadramento, o processo é útil para o tratamento ou a prevenção de uma úlcera num animal que dele necessite. Noutro enquadramento, o processo é útil para o tratamento ou a prevenção de DII num animal que dele necessite. Noutro enquadramento, o processo é útil para o tratamento ou a prevenção de SII num animal que dele necessite.

Exemplos de tecidos que compreendem células capazes de expressar RV1 incluem, mas não se limitam ao tecido neuronal, do cérebro, do rim, do urotélio e da bexiga. Os processos para fazer o ensaio das células que expressão RV1, são conhecidos na técnica.

Os requerentes acreditam que os compostos de fenileno são antagonistas para mGluR5.

A presente invenção ainda tem por objecto processos para a inibição da função de mGluR5 numa célula que compreendem o contacto de uma célula capaz de expressar mGluR5 com uma quantidade de um composto de fenileno eficaz para inibir a função de mGluR5 na célula. Este processo pode ser utilizado *in vitro*, por exemplo, como um ensaio para seleccionar as células que expressam mGluR5 e, de acordo com isto, são úteis como parte de um ensaio para seleccionar compostos úteis para o tratamento ou a prevenção da dor, de distúrbios de dependência, da doença de Parkinson, de parquinsonismo, ansiedade, estados clínicos pruríticos ou psicose. O processo é também útil para inibir a função de mGluR5 numa célula *in vivo*, num animal (*por exemplo*, num ser humano), fazendo contactar uma célula num animal com uma quantidade efectiva de um composto de fenileno para inibir a função mGluR5 na célula. Num enquadramento, o processo é útil para o tratamento ou a prevenção da dor num animal que dele necessite. Num enquadramento, o processo é útil para o tratamento ou a prevenção de um distúrbio de dependência num animal que dele necessite. Num enquadramento, o processo é útil para o tratamento ou a prevenção da doença de Parkinson num animal que dele necessite. Num enquadramento, o processo é útil para o tratamento ou a prevenção do parquinsonismo num animal que dele necessite. Num enquadramento, o processo é útil para o tratamento ou a prevenção da ansiedade num animal que dele necessite. Num enquadramento, o processo é útil para o tratamento ou a prevenção de um estado clínico prurítico num animal que dele necessite. Num enquadramento, o processo é útil para o tratamento ou a prevenção da psicose num animal que dele necessite.

Exemplos de células capazes de expressar mGluR5 são as células neuronais e as células gliais do sistema nervoso

central, particularmente do cérebro, especialmente, do *nucleus accumbens*. Os processos para fazer ensaios das células que expressam mGluR5 são conhecidos da técnica.

Os requerentes acreditam que os compostos de fenileno são antagonistas para mGluR1.

A presente invenção ainda tem por objecto processos para a inibição da função de mGluR1 numa célula, que compreendem o contacto de uma célula capaz de expressar mGluR1 com uma quantidade de um composto de fenileno eficaz para inibir a função de mGluR1 na célula. Este processo pode ser utilizado *in vitro*, por exemplo, como um ensaio para seleccionar as células que expressam mGluR1 e, de acordo com isto, são úteis como parte de um ensaio para seleccionar compostos úteis para o tratamento ou a prevenção da dor, de IU, de distúrbios de dependência, da doença de Parkinson, de parquinsonismo, ansiedade, epilepsia, acidente vascular, ataques, estados clínicos pruríticos, psicose, distúrbios cognitivos, défice de memória, restrição da função do cérebro, coreia de Huntington, ELA, demência, retinopatia, espasmos dos músculos, enxaqueca, vômitos, discinésia ou depressão. O processo é também útil para inibir a função de mGluR1 numa célula *in vivo*, num animal (*por exemplo*, num ser humano), fazendo contactar uma célula num animal com uma quantidade efectiva de um composto de fenileno. Num enquadramento, o processo é útil para o tratamento ou a prevenção da dor num animal que dele necessite. Num enquadramento, o processo é útil para o tratamento ou a prevenção da IU num animal que dele necessite. Num enquadramento, o processo é útil para o tratamento ou a prevenção da doença de Parkinson num animal que dele necessite. Num enquadramento, o processo é útil para o tratamento ou a prevenção do parquinsonismo num

animal que dele necessite. Num enquadramento, o processo é útil para o tratamento ou a prevenção da ansiedade num animal que dele necessite. Num enquadramento, o processo é útil para o tratamento ou a prevenção da epilepsia num animal que dele necessite. Num enquadramento, o processo é útil para o tratamento ou a prevenção do acidente vascular num animal que dele necessite. Num enquadramento, o processo é útil para o tratamento ou a prevenção de um ataque num animal que dele necessite. Num enquadramento, o processo é útil para o tratamento ou a prevenção de estados pruríticos num animal que dele necessite. Num enquadramento, o processo é útil para o tratamento ou a prevenção da psicose num animal que dele necessite. Num enquadramento, o processo é útil para o tratamento ou a prevenção de distúrbios cognitivos num animal que dele necessite. Num enquadramento, o processo é útil para o tratamento ou a prevenção de défices de memória num animal que dele necessite. Num enquadramento, o processo é útil para o tratamento ou a prevenção da função restrita do cérebro num animal que dele necessite. Num enquadramento, o processo é útil para o tratamento ou a prevenção da coreia de Huntington num animal que dele necessite. Num enquadramento, o processo é útil para o tratamento ou a prevenção da ELA num animal que dele necessite. Num enquadramento, o processo é útil para o tratamento ou a prevenção de demência num animal que dele necessite. Num enquadramento, o processo é útil para o tratamento ou a prevenção de retinopatia num animal que dele necessite. Num enquadramento, o processo é útil para o tratamento ou a prevenção de espasmos musculares num animal que dele necessite. Num enquadramento, o processo é útil para o tratamento ou a prevenção de enxaqueca num animal que dele necessite. Num enquadramento, o processo é útil para o tratamento ou a prevenção de vômitos num animal que dele

necessite. Num enquadramento, o processo é útil para o tratamento ou a prevenção da discinésia num animal que dele necessite. Num enquadramento, o processo é útil para o tratamento ou a prevenção da depressão num animal que dele necessite.

Exemplos de células capazes de expressar mGluR1 incluem, mas não se limitam a células neuronais cerebelares de Purkinje, corpos de células de Purkinje (punctata), células espinais do cerebelo; células dos neurónios e dos neurófilos do glomérulo do bolbo olfativo; células da camada superficial do córtex cerebral, células do hipocampo; células do tálamo; células superiores do colículo; e células nucleares trigeminais espinais. Os processos para realizar os ensaios das células que expressam mGluR1 são conhecidos na técnica.

4.7. Administração terapêutica/profilática e composições da presente invenção

Devido à sua actividade, os compostos de fenileno são úteis e têm vantagens na medicina humana e veterinária. Tal como se descreveu antes, os compostos de fenileno são úteis para o tratamento ou a prevenção de um estado clínico num animal que deles necessite.

Quando administrados a um animal, os compostos de fenileno podem ser administrados como um componente de uma composição que inclui um veículo ou excipiente aceitável sob o ponto de vista farmacêutico. As presentes composições, que incluem um composto de fenileno podem ser administradas oralmente. Os compostos de fenileno da presente invenção podem também ser administrados por qualquer outra via conveniente, por exemplo, por infusão ou

injecção de bolus, por absorção através de linhas epiteliais ou mucocutâneas (por exemplo, oral, rectal e da mucosa intestinal, etc.) e podem ser administrados em conjunto com, outros agentes activos sob o ponto de vista terapêutico. A administração pode ser sistémica ou local. São conhecidos vários sistemas de difusão, *por exemplo*, encapsulação em lipossomas, micro-partículas, micro-cápsulas, cápsulas, etc., e podem ser utilizados para administrar o composto de fenileno.

Os processos de administração incluem, mas não se limitam a administração intradérmica, intramuscular, intra-peritoneal, intravenosa, subcutânea, intranasal, epidural, oral, sublingual, intracerebral, intravaginal, trans-dérmica, rectal, por inalação ou tópica, particularmente, nos ouvidos, nariz, olhos ou pele. Os processos de administração são deixados à descrição do médico. Na maior parte dos casos, a administração vai resultar na libertação dos compostos de fenileno na corrente sanguínea.

Em enquadramentos específicos, pode ser desejável administrar os compostos de fenileno localmente. Isto pode ser conseguido, por exemplo, e não a título limitativo, por infusão local durante uma cirurgia, aplicação tópica, *por exemplo*, em conjunto com um penso de ferida após a cirurgia, por injecção, por meio de cateter, por meio de um supositório ou uma pomada ou por meio de um implante, sendo o referido implante um material poroso, não poroso ou gelatinoso, incluindo membranas, tais como, membranas sialásticas ou fibras.

Também se descreve que pode ser desejável introduzir os compostos de fenileno no sistema nervoso central ou no tracto gastrointestinal por qualquer via apropriada

incluindo injeção intraventricular, intratecal e epidural e pomadas. A injeção intraventricular pode ser facilitada por um cateter intraventricular, por exemplo, ligado a um reservatório, tal como, um reservatório de Ommaya.

A administração pulmonar pode também ser utilizada, *por exemplo*, utilizando um inalador ou um nebulizador e a formulação com um agente de formação de aerossóis ou por via de perfusão num tensioactivo pulmonar de fluorocarbono ou sintético. Em certos enquadramentos, os compostos de fenileno podem ser formulados como supositórios, com os tradicionais ligantes e excipientes, tais como, triglicéridos.

Noutro enquadramento, os compostos de fenileno podem ser libertados numa vesícula, em particular, num lipossoma (ver, Langer, *Science* 249: 1527-1533 (1990); e Treat et al., *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer* 317-327 e 353-365 (1989)).

Ainda noutro enquadramento, os compostos de fenileno podem ser difundidos num sistema de libertação controlada ou num sistema de libertação sustentada (*ver, por exemplo*, Goodson, in *Medical Applications of Controlled Release*, supra, vol. 2, pp. 115-138 (1984)). Outros sistemas de libertação controlada ou sustentada estão discutidos na revisão feita por Langer, *Science* 249: 1527-1533 (1990) também podem ser utilizados. Num enquadramento, pode utilizar-se uma bomba (Langer, *Science* 249: 1527-1533 (1990); Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14: 201 (1987); Buchwald et al., *Surgery* 88: 507 (1980); e Saudek et al., *N. Engl. J. Med* 321: 574 (1989)). Noutro enquadramento, podem utilizar-se materiais poliméricos (*ver Medical Applications of Controlled Release* (Langer and Wise eds.,

1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance (Smolen and Ball eds., 1984); Ranger e Peppas, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23: 61 (1983); Levy et al., Science 228: 190 (1985); During et al., Ann. Neurol. 25:351 (1989); e Howard et al., J. Neurosurg. 71: 105 (1989)). Ainda noutro enquadramento, pode-se colocar um sistema de libertação controlada ou sustentada na proximidade num alvo dos compostos de fenileno, por exemplo, a medula da coluna, o cérebro ou o trato gastrointestinal, sendo assim necessário apenas uma fracção da dose sistémica.

As presentes composições podem, eventualmente, incluir uma quantidade apropriada de um excipiente aceitável sob o ponto de vista farmacêutico de modo a providenciar a forma para uma administração apropriada ao animal. Esse excipiente farmacêutico pode ser um líquido, tal como, água ou um óleo, incluindo os de petróleo, animais, vegetais ou de origem sintética, tal como, óleo de amendoim, óleo de soja, óleo mineral, óleo de sésamo e similares. O excipiente farmacêutico pode ser solução salina, goma de acácia, gelatina, pasta de amido, talco, queratina, sílica coloidal, ureia e similares. Além disso, podem utilizar-se agentes auxiliares, estabilizantes, agentes de espessamento, lubrificantes e corantes. Num enquadramento, o excipiente aceitável sob o ponto de vista farmacêutico é esterilizado quando administrado a um animal. A água é um excipiente particularmente útil quando se administra intravenosamente um composto de fenileno. Também se podem utilizar como excipientes líquidos, soluções salinas e aquosas, dextrose e glicerol, particularmente, para soluções injectáveis. Os bem incluem amido, glicose, lactose, sacarose, gelatina, malte, arroz, farinha, gesso, gel de sílica, estearato de sódio, mono-estearato de

glicerol, talco, cloreto de sódio, leite desnatado em pó, glicerol, propileno-glicol, água, etanol e similares. As presentes composições, se desejado, podem também conter quantidades menores de agentes de molhagem ou emulsionantes ou agentes de tamponamento do pH.

As presentes composições podem também ter a forma de soluções, suspensões, emulsões, comprimidos, pílulas, peletes, cápsulas, cápsulas contendo líquidos, pós, formulações de libertação sustentada, supositórios, emulsões, aerossóis, sprays, suspensões ou qualquer outra forma apropriada para ser utilizada. Num enquadramento, a composição está sob a forma de uma cápsula (ver, por exemplo, a patente de invenção norte-americana U.S. Nº. 5.698.155). Outros exemplos de excipientes farmacêuticos apropriados estão descritos em Remington's Pharmaceutical Sciences 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro ed., 19ª ed. 1995), incorporado aqui como referência.

Num enquadramento, os compostos de fenileno são formulados de acordo com procedimentos de rotina, tal como, uma composição adaptada para administração oral a seres humanos. As composições para libertação oral podem estar sob a forma de comprimidos, pastilhas, suspensões aquosas ou oleosas, grânulos, pós, emulsões, cápsulas, xaropes ou elixi-res, por exemplo. As composições administradas oralmente podem conter um ou mais agentes, por exemplo, agentes de adoçamento, tais como, frutose, aspartamo ou sacarina; agentes aromatizantes, tais como, hortelã-pimenta, óleo de gualtéria ou de cereja; agentes corantes; e agentes conser-vantes, para providenciar uma preparação com um gosto aceitável sob o ponto de vista farmacêutico. Além disso, quando sob a forma de comprimido ou de pílula, as composições podem ser revestidas para serem

desintegradas e absorvidas no trato gastrointestinal, providenciando assim uma acção sustentada durante um período de tempo extenso. As membranas permeáveis selectivamente que circundam um composto que tem actividade osmótica são também apropriadas para composições administradas oralmente. Nestas últimas plataformas, o fluido do ambiente que circunda a cápsula é embebido pela composição, que aumenta de volume de modo a deslocar o agente ou a composição do agente através de uma abertura. Estas plataformas de difusão podem dar um perfil de difusão da ordem praticamente de zero em oposição aos perfis furados de libertação imediata das formulações. Um material com um atraso de tempo, tal como, um monoestearato de glicerol ou um estearato de glicerol podem também ser utilizados. As composições orais podem incluir excipientes padronizados, tais como, manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, sacarina sódica, celulose e carbonato de magnésio. Noutro enquadramento, os excipientes têm um grau farmacêutico.

Noutro enquadramento, os compostos de fenileno podem ser formulados para administração intravenosa. Normalmente, as composições para administração intravenosa compreendem um tampão aquoso, isotónico, esterilizado. Quando necessário, as composições podem também incluir um agente de solubilização. As composições para administração intravenosa podem, even-tualmente, incluir um anestésico local, tal como, lidocaína, para diminuir a dor no sítio da injeccção. Geralmente, os ingredientes são fornecidos ou separadamente ou misturados em conjunto numa forma de dosagem unitária, por exemplo, sob a forma de um pó anidro liofilizado ou um concentrado isento de água, numa embalagem hermeticamente fechada, tal como, uma ampola ou uma saqueta indicando a quantidade de agente activo. Quando

os compostos de fenileno são para serem administrados por infusão, eles podem ser dispensados, por exemplo, com um frasco de infusão contendo água ou solução salina, esterilizadas e de grau farmacêutico. Quando os compostos de fenileno são administrados por injeção, pode-se dar uma ampola de água esterilizada para injeção ou uma solução salina, de modo a que os ingredientes possam ser misturados antes da administração.

Os compostos de fenileno podem ser administrados por meio de libertação controlada ou libertação sustentada ou por dispositivos de difusão que são conhecidos na técnica. Os exemplos incluem, mas não se limitam, aos descritos nas patentes de invenção norte-americanas U.S. N°s.: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 4.008.719; 5.674.533; 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543; 5.639.476; 5.354.556; e 5.733.566, cada uma delas aqui incorporada como referência. Essas formas de dosagem podem ser utilizadas para providenciar a difusão controlada ou a difusão sustentada de um ou mais ingredientes activos utilizando, por exemplo, celulose hidropilmetilica, outras matrizes de polímeros, geles, membranas permeáveis, sistemas osmóticos, revestimentos de camadas múltiplas, micropartículas, lipossomas, microesferas ou uma combinação das anteriores, para providenciar o perfil de difusão desejado em várias proporções. As formulações de difusão controlada ou sustentada, apropriadas e conhecidas na técnica, incluindo as que estão aqui descritas, podem ser facilmente seleccionadas para serem utilizadas com os ingredientes activos da presente invenção. A presente invenção engloba assim formas de dosagem unitárias simples para administração oral, tal como, mas não se limitando a, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gelatina e cápsulas que são adaptadas para difusão controlada ou sustentada.

As composições farmacêuticas de difusão controlada ou sustentada podem ter um objectivo comum de melhoria da terapia do fármaco em relação ao conseguido por meio das suas contrapartes de difusão não controlada ou não sustentada. Num enquadramento, uma composição de difusão controlada ou sustentada, compreende uma quantidade mínima de um composto de fenileno, para tratar ou prevenir o estado clínico ou um seu sintoma num período de tempo mínimo. As vantagens das composições de libertação controlada ou sustentada incluem o aumento da actividade do fármaco, a redução da frequência de dosagem e uma tolerância acrescida por parte do doente. Além disso, as composições de difusão controlada ou sustentada podem afectar de forma favorável o tempo de início da acção ou outras características, tais como, os níveis de composto de fenileno no sangue e podem assim reduzir a ocorrência de efeitos colaterais adversos.

As composições farmacêuticas de difusão controlada ou sustentada podem libertar inicialmente uma quantidade de um composto de fenileno que prontamente produz o efeito terapêutico ou profiláctico desejado e difunde gradualmente e continuamente outras quantidades do composto de fenileno para manter este nível de efeito terapêutico ou profiláctico durante um longo período de tempo. Para manter o nível constante do composto de fenileno no corpo, o composto de fenileno pode ser libertado a partir de uma forma de dosagem a uma taxa tal que vai substituindo a quantidade de composto de fenileno que vai sendo metabolizada e excretada do corpo. A difusão controlada ou sustentada de um ingrediente activo pode ser estimulada por várias condições incluindo, mas não se limitando a, alterações no pH, alterações da temperatura, concentração ou disponibilidade de enzimas, concentração ou

disponibilidade de água ou outras condições fisiológicas ou compostos.

A quantidade do composto de fenileno que é eficaz para o tratamento ou a prevenção de um estado clínico, pode ser determinada por técnicas clínicas padronizadas. Além disso, podem utilizar-se, eventualmente, ensaios *in vitro* ou *in vivo* para ajudar a identificar os intervalos de dosagem óptimos. A dose precisa a ser utilizada dependerá da via de administração e da severidade do estado clínico e pode ser decidida de acordo com o julgamento feito por um médico e/ou cada uma das circunstâncias do animal. As quantidades efectivas apropriadas da dose, contudo, variam de cerca de 0,01 mg/kg de peso do corpo até cerca de 2.500 mg/kg de peso do corpo, embora elas normalmente estejam entre 100 mg/kg de peso do corpo ou menos. Num enquadramento, a quantidade efectiva da dose varia entre cerca de 0,01 mg/kg de peso do corpo até cerca de 100 mg/kg de peso do corpo de um composto de fenileno, noutro enquadramento, entre cerca de 0,02 mg/kg de peso do corpo até cerca de 50 mg/kg de peso do corpo e, noutro enquadramento, entre cerca de 0,025 mg/kg de peso do corpo até cerca de 20 mg/kg de peso do corpo. Num enquadramento, uma quantidade efectiva de dose é administrada de cerca de 24 em 24 horas até que esse estado clínico tenha desaparecido. Noutro enquadramento, uma quantidade efectiva de dose é administrada de cerca de 12 em 12 horas até que esse estado clínico tenha desaparecido. Noutro enquadramento, uma quantidade efectiva de dose é administrada de cerca de 8 em 8 horas até que esse estado clínico tenha desaparecido. Noutro enquadramento, uma quantidade efectiva de dose é administrada de cerca de 6 em 6 horas até que esse estado clínico tenha desaparecido. Noutro enquadramento, uma quantidade efectiva de dose é administrada de cerca de 4 em 4 horas até que esse estado

clínico tenha desaparecido. As quantidades efectivas da dose aqui descritas referem-se a quantidades totais administradas; isto é, se se administrar mais do que um composto de fenileno, as quantidades efectivas da dose correspondem à quantidade total administrada.

Quando uma célula capaz de expressar RV1 contacta com um composto de fenileno *in vitro*, a quantidade efectiva para inibir a função do receptor de RV1, mGluR5 ou mGluR1 numa célula varia, normalmente, entre cerca de 0,01 µg/L até cerca de 5 mg/L, num enquadramento, de cerca de 0,01 µg/L até cerca de 2,5 mg/L, noutro enquadramento, de cerca de 0,01 µg/L até cerca de 0,5 mg/L e, noutro enquadramento, de cerca de 0,01 µg/L até cerca de 0,25 mg/L de uma solução ou de uma suspensão num veículo ou excipiente aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. Num enquadramento, o volume da solução ou da suspensão compreendendo o composto de fenileno é de cerca de 0,01 µL até cerca de 1 mL. Noutro enquadramento, o volume da solução ou da suspensão é de cerca de 200 µL.

Ainda se descreve que quando uma célula capaz de expressar RV1, mGluR5 ou mGluR1 contacta com um composto de fenileno *in vivo*, a quantidade efectiva para inibir a função do receptor numa célula varia, normalmente, entre cerca de 0,01 mg/kg de peso do corpo até cerca de 2.500 mg/kg de peso do corpo, embora normalmente varia entre cerca de 100 mg/kg de peso do corpo ou menos. Num enquadramento, a quantidade efectiva da dose varia entre cerca de 0,01 mg/kg de peso do corpo até cerca de 100 mg/kg de peso do corpo de um composto de fenileno, noutro enquadramento, cerca de 0,02 mg/kg de peso do corpo até cerca de 50 mg/kg de peso do corpo e, noutro enquadramento, de cerca de 0,025 mg/kg de peso do corpo até cerca de 20

mg/kg de peso do corpo. Num enquadramento, uma quantidade efectiva de dose é administrada de cerca de 24 em 24 horas. Noutro enquadramento, uma quantidade efectiva de dose é administrada de cerca de 12 em 12 horas. Noutro enquadramento, uma quantidade efectiva de dose é administrada de cerca de 8 em 8 horas. Noutro enquadramento, uma quantidade efectiva de dose é administrada de cerca de 6 em 6 horas. Noutro enquadramento, uma quantidade efectiva de dose é administrada de cerca de 4 em 4 horas.

Os compostos de fenileno podem ser ensaiados *in vitro* ou *in vivo* para se avaliar a actividade terapêutica ou profiláctica desejada antes da sua utilização em seres humanos. Podem utilizar-se sistemas de modelos em animais para demonstrar a segurança e a eficácia.

Os processos da presente invenção para o fabrico de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de um estado clínico de um animal que dele necessite, pode ainda compreender a administração a esse animal a que se vai administrar o composto de fenileno, de um outro agente terapêutico. Num enquadramento, o outro agente terapêutico é administrado numa quantidade efectiva.

Os presentes processos para a inibição da função de RV1 *in vitro* numa célula capaz de expressar RV1 pode ainda compreender o contacto da célula *in vitro* com uma quantidade efectiva de outro agente terapêutico, que pode ou não inibir RV1.

Ainda se descreve que os presentes processos para a inibição da função de mGluR5 numa célula capaz de expressar mGluR5 pode ainda compreender o contacto da célula com uma

quantidade efectiva de outro agente terapêutico, que pode ou não inibir mGluR5.

Ainda se descreve que os presentes processos para a inibição da função de mGluR1 numa célula capaz de expressar mGluR1 podem ainda compreender o contacto da célula com uma quantidade efectiva de outro agente terapêutico, que pode ou não inibir mGluR1.

As quantidades efectivas dos outros agentes terapêuticos são conhecidas pelos especialistas na matéria. Contudo, está bem dentro das competências dos técnicos preverem a determinação dos intervalos das quantidades efectivas óptimas dos outros agentes terapêuticos. Num enquadramento da pre-sente invenção, quando se administra outro agente terapêutico a um animal, a quantidade mínima efectiva do composto de fenileno é menor do que a sua quantidade efectiva mínima seria se não fossem administrados outros agentes terapêuticos. Neste enquadramento, sem pretender estar ligado a qualquer teoria, crê-se que os compostos de fenileno e os outros agentes terapêuticos actuam em sinergia para tratar ou prevenir um estado clínico.

O outro agente terapêutico pode ser, mas não está limitado a um agonista de opióide, um analgésico não opióide, um agente anti-inflamatório não esteróide, um agente anti-enxaqueca, um inibidor de Cox-II, um anti-emético, um bloqueador β -adrenérgico, um anti-convulsivo, um anti-depressivo, um bloqueador do canal de Ca^{2+} , um agente anti-cancro, um agente para o tratamento ou a prevenção de IU, um agente para o tratamento ou a prevenção de uma úlcera, um agente para o tratamento ou a prevenção de DII, um agente para o tratamento ou a prevenção de SII,

um agente para o tratamento de um distúrbio de dependência, um agente para o tratamento da doença de Parkinson e parquinsonismo, um agente para o tratamento da ansiedade, um agente para o tratamento da epilepsia, um agente para o tratamento de acidente vascular, um agente para o tratamento de ataque, um agente para o tratamento de condição prurítica, um agente para o tratamento de psicose, um agente para o tratamento de coreia de Huntington, um agente para o tratamento de ELA, um agente para o tratamento de distúrbio cognitivo, um agente para o tratamento de enxaqueca, um agente para o tratamento de vômito, um agente para o tratamento de discinésia ou um agente para o tratamento de depressão e as suas misturas.

Exemplos de agonistas opióides úteis incluem, mas não se limitam a alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, benzilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, cloni-tazeno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, di-ampromida, diamorfona, di-hidrocodeína, di-hidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, eto-heptazina, etil-metiltiambuteno, etil-morfina, etonitazeno-fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, ópio, oxicodona, oximorfona, papavereto, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, pro-heptazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol e os seus sais e as suas misturas aceitáveis sob o ponto de vista farma-cêutico.

Em certos enquadramentos, o agonista de opióide seleciona-se entre codeína, hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, di-hidrocodeína, di-hidromorfina, morfina, tramadol, oximorfona e os seus sais e as suas misturas aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Exemplos de analgésicos não opióides úteis incluem agentes anti-inflamatórios não esteroidais, tais como, aspirina, ibuprofen, diclofenac, naproxen, benoxaprofen, flurbiprofen, fenoprofen, flubufen, cetoprofen, indoprofen, piroprofen, carprofen, oxaprozina, pramoprofen, muprofen, trioxaprofen, suprofen, aminoprofen, ácido tiaprofénico, fluprofen, ácido buclórico, indometacina, sulindac, tolmetina, zomepirac, tiopinac, zidometacina, acetmetacina, fenitiazac, clidanac, oxpinac, ácido mefenâmico, ácido meclofenâmico, ácido flufenâmico, ácido niflúmico, ácido tolfenâmico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, iso-xicam e os seus sais e as suas misturas aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. Outros analgésicos não opióides apropriados incluem, mas não se limitam às seguintes classes químicas de analgésicos, anti-piréticos, fármacos anti-inflamatórios não esteroidais: derivados de ácido salicílico, incluindo aspirina, salicilato de sódio, trisalicilato de colina e magnésio, salsalato, diflunisal, ácido salicilato, sulfasalazina e olsalazina; derivados para-aminofenol, incluindo acetaminofen e fenacetina; ácidos acéticos de indole e indeno, incluindo indometacina, sulindac e etodolac; ácidos acéticos de heteroarilo incluindo tolmetina, diclofenac e cetorolac; ácidos antranílicos (fenamatos), incluindo ácido mefenâmico e ácido meclofenâmico; ácidos enólicos, incluindo oxicams (piroxicam, tenoxicam) e pirazolidinodionas (fenilbutazona, oxifentar-tazona); e alcanonas, incluindo nabumetona. Para uma descrição mais detalhada dos NSAIDs, ver Paul A.

Insel, *Analgesic-Antipyretic and Anti-inflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout*, in Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 617-57 (Perry B. Molinchoff e Raymond W. Ruddon eds., 9ª ed 1996); e Glen R. Hanson, *Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs* in Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* Vol II 1196-1221 (A.R. Gennaro ed. 19ª ed. 1995), que se incorporam aqui na sua totalidade como referência.

Exemplos de inibidores de Cox-II e inibidores de 5-lipoxigenase úteis, assim como as suas combinações, estão descritos na patente de invenção norte-americana U.S. Nº. 6.136.839, que se incorpora aqui como referência na sua totalidade. Exemplos de inibidores de Cox-II úteis incluem, mas não se limitam a, rofecoxib e celecoxib.

Exemplos de agentes anti-enxaqueca úteis, incluem, mas não se limitam a alpiropride, bromocriptina, dihidroergotamina, dolasetron, ergocornina, ergocornina, ergocriptina, ergonovina, ergot, ergotamina, acetato de flumetrolona, fonazina, cetanserina, lisurida, lomerizina, metil-ergonovina, metisergida, metoprolol, naratriptano, oxetorona, pizotilina, propranolol, risperidona, rizatriptano, suma-triptano, timolol, trazodona, zolmitriptano e as suas misturas.

O outro agente terapêutico pode ser um agente anti-emético. Exemplos de agentes anti-eméticos úteis incluem, mas não se limitam a, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetoprim-benzamida, odanestron, granisetron, hidroxizina, acetil-leucina mono-etanolamina, alizapride, azasetron, benzoquinamida, bieta-nautina, bromoprida, buclizina,

cleboprida, ciclizina, dimen-hidrinato, difenidol, dolasetron, meclizina, metal-latal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo, pipamazina, scopolamina, sulpirida, tetra-hidrocanabinol, tietilperazina, tioprope-razina, tropisetron e as suas misturas.

Exemplos de bloqueadores β -adrenérgicos úteis incluem, mas não se limitam a acebutolol, alprenolol, amosulabol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, cloridrato de butidrina, butofilolol, carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, esmolol, indenolol, labe-talol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, mo-prolol, nadolol, nadoxolol, nebivalol, nifenalol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, practolol, pronetalol, propranolol, sotalol, sulfinalol, talinolol, tertatolol, tilisolol, timolol, toliprolol e xibenolol.

Exemplos de anti-convulsivos úteis incluem, mas não se limitam a acetilfeneturide, albutoína, aloxidona, aminoglutetimida, ácido 4-amino-3-hidroxibutírico, atrolactamida, beclamida, buramato, brometo de cálcio, carbamazepina, cinromida, clometiazole, clonazepam, decimemida, dietadiona, dimetadiona, doxenitroína, eterobarb, etadiona, etosuximida, etotoína, felbamato, fluoresona, gabapentina, 5-hidroxi-triptofano, lamotrigina, brometo de magnésio, sulfato de magnésio, mefenitoína, mefobarbital, metarbital, metetoína, metsuximida, 5-metil-5-(3-fenantril)-hidantoína, 3-metil-5-fenil-hidantoína, narcobarbital, nimetazepam, nitrazepam, oxcarbazepina, parametadiona, fenacemida, fenetarbital, feneturide, fenobarbital, fensuximida, ácido fenilmetilbarbitúrico,

fenitoína, fetenilato de sódio, brometo de potássio, pregabalina, primidona, progabida, brometo de sódio, solano, brometo de estrôncio, suclofenide, sultiame, tetrantoína, tiagabina, topiramato, trimetadiona, ácido valpróico, valpromida, vigabatrina e zonisamida.

Exemplos de anti-depressivos úteis incluem, mas não se limitam a binedalina, caroxazona, citalopram, (S)-citalopram, dimetazano, fencamina, indalpina, cloridrato de indeloxazina, nefopam, nomifensina, oxitriptano, oxipertina, paroxetina, sertralina, tiazesim, trazodona, benmoxina, iproclozida, iproniazida, isocarboxazida, nialamida, octa-moxina, fenelzina, cotinina, roliciprina, rolipram, mapro-tilina, metralindole, mianserina, mirtazepina, adinazolam, amitriptilina, óxido de amitriptilina, amoxapina, butri-ptilina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, diben-zepina, dimetacrina, dotiepine, doxepina, fluacizina, imipramina, N-óxido de imipramina, iprindole, lofepramina, melitraceno, metapramina, nortriptilina, noxiptilina, opipramol, pizotilina, propizepine, protriptilina, quinupramina, tianeptina, trimipramina, adrafinilo, benactizina, bupropion, butacetina, dioxadrol, duloxetina, etoperidona, febarbamato, femoxetina, fenpentadiol, fluoxetina, fluvoxamina, hemato-porfirina, hipericina, levofacetoperano, medifoxamina, milnaciprano, minaprina, moclobemida, nefazodona, oxaflozano, piberalina, prolintano, pirisuccideanol, ritanserina, roxin-dole, cloreto de rubídio, sulpirida, tandospirona, tozali-nona, tofenacina, toloxatona, tranilcipromina, L-triptofano, venlafaxina, viloxazina e zimelidina.

Exemplos de bloqueadores dos canais de Ca^{2+} úteis incluem, mas não se limitam a bepridilo, clentiazem, dil-

tiazem, fendilina, galopamilo, mibefradilo, prenilamina, semotiadilo, terodilina, verapamilo, amlodipina, aranidipina, barnidipina, benidipina, cilnidipina, efonidipina, elgodi-pina, felodipina, isradipina, lacidipina, lercanidipina, manidipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, cinarizina, flunarizina, lidofla-zina, lomerizina, benciclano, etafenona, fantofarona e perhexilina.

Exemplos de agentes anti-cancro úteis incluem, mas não se limitam a acivicina, aclarubicina, cloridrato de acodazole, acronina, adozelesina, aldesleucina, altretamina, ambomicina, acetato de ametantrona, aminoglutetimida, amsacrina, anastrozole, antramicina, asparaginase, asperlina, azacitidina, azetepa, azotomicina, batimastat, benzodepa, bicalutamida, cloridrato de bisantreno, mesilato de bisnafide, bizelesina, sulfato de bleomicina, brequinar sódica, bropirimina, busulfan, cactinomicina, calusterona, caracemida, carbetimer, carboplatina, carmustina, cloridrato de carubicina, carzelesina, cedefingol, clorambucil, cirolemicina, cisplatina, cladribina, mesilato de crisnatol, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, cloridrato de daunorubicina, decitabina, dexormaplatina, dezaguanina, mesilato de dezaguanina, diaziquona, docetaxel, doxorubicina, cloridrato de doxorubicina, droloxifeno, cloridrato de droloxifeno, propionato de dromostanolona, duazomicina, edatrexato, cloridrato de eflornitina, elsami-trucina, enloplatina, enpromato, epipropidina, cloridrato epirubicina, erbulozole, cloridrato de esorubicina, es-tramustina, fosfato sódico de estramustina, etanidazole, etopósido, fosfato de etopósido, etoprina, cloridrato de fadrozole, fazarabina, fenretinida, floxuridina, fosfato de

fludarabina, fluorouracilo, flurocitabina, fosquidona, fostriecina sódica, gemcitabina, cloridrato de gemcitabina, hidroxiiureia, cloridrato de idarubicina, ifosfamida, ilmo-fosina, interleucina II (incluindo interleucina II ou rIL2), interferão alfa-2a, interferão alfa-2b, interferão alfa-n1, interferão alfa-n3, interferão beta-1a, interferão gama-1b, iproplatina, cloridrato de irinotecano, acetato lanreotide, letrozole, acetato de leuprolide, cloridrato de liarozole, lometrexol sódico, cloridrato de lomustina, cloridrato de losoxantrona, masoprocol, maitansina, cloridrato de meclo-retamina, acetato de megestrol, acetato de melengestrol, melfalano, menogaril, mercaptopurina, metotrexato, metotrexato sódico, metoprina, meturedapa, mitindomida, mitocarcina, mitocromina, mitogilina, mitomalcina, mitomicina, mitosper, mitotano, cloridrato de mitoxantrona, ácido micofenólico, nocodazole, nogalamicina, ormaplatina, oxisurano, paclitaxel, pegaspargase, peliomicina, pentamustina, sulfato de peplomicina, perfosfamida, pipobromano, pipo-sulfano, cloridrato de piroxantrona, plicamicina, plomestano, porfimer sódico, porfiromicina, prednimustina, cloridrato de procarbazona, puromicina, cloridrato de puromicina, pirazofurina, riboprina, rogletimida, safingol, cloridrato de safingol, semustina, simtrazeno, esparfosato sódico, espar-somicina, cloridrato de espirogermanio, espiromustina, espiroplatina, estreptonigrina, estreptozotocina, sulofenur, talisomicina, tecogalano sódico, tegafur, cloridrato de teloxantrona, temoporfina, tenipósido, teroxirona, testo-lactona, tiamiprina, tioguanina, tiotepa, tiazofurina, tirapazamina, citrato de toremifeno, acetato de trestolona, fosfato de triciribina, trimetrexato, glucoronato de trimetrexato, triptorelina, cloridrato de tubulozole, mostarda de uracilo, uredepa, vapreotido, verteporfina, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, vindesina, sulfato de

vindesina, sulfato de vinepidina, sulfato de vinglicinato, sulfato de vinleurosina, tartrato de vino-relbina, sulfato de vinrosidina, sulfato de vinzolidina, vorozole, zeniplatina, zinostatina, cloridrato de zorubicina.

Exemplos de outros fármacos anti-cancro incluem, mas não se limitam a 20-epi-1,25-di-hidroxi-vitamina D3; 5-etinil-uracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altre-tamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminole-vulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelide; anastrozole; andrografolide; inibidores de angiogénese; antagonistas D; antagonistas G; antarelix; proteína 1 morfogenética anti-dorsalizante; anti-androgénio do carcinoma prostático; anti-estrogénio; anti-neoplaston; oligonucleótidos anti-paralelos; glicinato de afidicolina; moduladores do gene da apoptose; reguladores da apoptose; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina-desaminase; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetron; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados de beta-lactama; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinileespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; sulfoximina de butionina; calcipotriol; calfostina C; derivados de camptotecina; canaripox-IL-2; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamido-triazol; CaRest M3; CARN 700; inibidor derivado da cartilagem; carzelesina; inibidores da caseína-cinase (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; clorins; sulfonamida de cloroquinoxalina; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazole;

colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citoestatina; dacliximab; decitabina; des-hidrodidemnina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamil; diaziquona; didemnina B; didox; dietilnorespermina; di-hidro-5-azacitidina; 9-di-hidrotaxol; dioxamicina; difenil-espiro-mustina; docetaxel; docosanol; dolasetron; doxifluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrogénio; antagonistas de estrogénio; etanidazole; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozole; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasteride; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; cloridrato de fluorodaunorunicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolínio; nitrato de gálio; galocitabina; ganirelix; inibidores de gelatinase; gemcitabina; inibidores de glutathione; hepsulfam; heregulina; bisacetamida de exametileno; hipericina; ácido ibandronico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos imuno-estimulantes; inibidor do receptor do factor 1 de crescimento semelhante à insulina; agonistas de interferões; interferões; interleucinas; iobenguan; iododoxorubicina; 4-ipomeanol; iroplact; irsogladina; isobengazole; iso-homo-halicondrina B; itase-tron; jasplaquinolide; ca-halalide F; triacetato de lame-larina-N; lanreotide; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptolestatina; letrozole; factor de inibição de leucemia; interferão alfa de leucócitos; leuprolide + estrogénio + progesterona; leuprorelina;

levamisole; liarozole; análogo de poliamina linear; péptido dissacarídico lipofílico; compostos de platina lipofílicos; lissoclinamida 7; lobaplatina; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecano; lutécio-texa-firina; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masopropol; maspina; inibidores de matri-lisina; inibidores de metaloproteínase de matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninase; metoclopramida; inibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN de hélice dupla desemparelhada; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafide; factor de crescimento do fibroblasto de mitotoxina-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticorpo monoclonal, gonadotrofina coriônica humana; lípido A de monofosforilo + paredes de células microbacterianas sk; mopidamol; inibidor do gene de resistência a fármacos múltiplos; terapia baseada num supressor de tumores múltiplos; agente anti-cancro de mostarda; micaperoxido B; extracto de paredes de células microbacterianas; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas substituídas em N; nafarelina; nagrestip; naloxona + pentazocina; napavina; nafterpina; nar-tograstim; nedaplatina; nemorubicina; ácido neridrónico; endopeptidase neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores do óxido nítrico; anti-oxidante de nítrógeno; nitrulina; 06-benzilguanina; octreótido; ocicenona; oligonucleótidos; onapristona; odansteron; oracina; indutor de citocinas orais; ormaplatina; osaterona; oxaliplatina; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoil-hizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargase; peldesina; polissulfato sódico de pentosano; pentostatina; pentozole; perflubron; perfosfamida; álcool perilílico; fenazinomicina; acetato de

fenilo; inibidores de fosfatase; picibanilo; cloridrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inibidor do activador de plasminogénio; complexo de platina; compostos de platina; complexo de platina e triamina; porfimer sódico; porfiromicina; prednisona; propil-bis-acridona; prostaglandina J2; inibidores de proteasoma; moduladores imunitários à base de proteína A; inibidor de proteína-cinase C; inibidores de proteína-cinase C, microalgal; inibidores de fosfatase de proteína-tirosina; inibidores de nucleósidos de purina-fosforilase; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de hemoglobina peridoxilada e polioxietileno; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetron; inibidores de proteína-transferase de farnesil ras; inibidores de ras; inibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de rénio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rogletimida; rohitucina; romurtide; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopina; SarcNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inibidor 1 derivado de senescência; oligonucleótidos paralelos; inibidores de transdução do sinal; moduladores de transdução do sinal; proteína de ligação do antigénio de cadeia simples; sizofirano; sobuzoxano; borocaptato de sódio; fenilacetato de sódio; solverol; proteína de ligação de somatomedina; sonermin; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; esqualamina; inibidor de células tronco; inibidores da divisão de células tronco; estipiamida; inibidores de estromelisina; sulfinosina; anta-gonista de péptidos intestinais vaso-activos superactivos; suradista; suramin; svainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; talimustina; metiodeto de tamoxifen; taumomustina; tazaroteno; tecogalano sódico; tegafur; telurapirilio; inibidores de telomerase; temoporfina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina;

taliblastina; tiocoralina; trombopoietina; miméticos de trombopoietina; timalfasina; agonista do receptor de timopoietina; timotrinano; hormona estimuladora da tiróide; etil-etiopurpurina de estanho; tirapazamina; bicloreto de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de células tronco totipotente; inibidores de tradução; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosteride; inibidores de tirosina-cinase; tirfostinas; inibidores de UBC; ubenimex; factor inibidor do crescimento derivado do seno urogenital; antagonistas do receptor de urocinase; vaporeótido; variolina B; sistema vector da terapia de genes por eritrócitos; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozole; zanoterona; zeniplatina; zilascorb; e estimalamer de zinostatina.

Exemplos de agentes terapêuticos úteis para o tratamento ou a prevenção de IU incluem, mas não se limitam a, propantelina, imipramina, hiosciamina, oxibutinina e dicitclomina.

Exemplos de agentes terapêuticos úteis para o tratamento ou a prevenção de uma úlcera incluem anti-ácidos, tais como, hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio, bicarbonato de sódio e bicarbonato de cálcio; sucralfato; compostos de bismuto, tais como, sub-salicilato de bismuto e sub-citrato de bismuto; antagonistas de H_2 , tais como, cimetidina, rani-tidina, famotidina e nizatidina; inibidores de H^+, K^+ -ATPase, tais como, omeprazole, iansoprazole e lansoprazole; carbeno-xolona; misprostol; e antibióticos, tais como, tetraciclina, metronidazole, timidazole, claritromicina e amoxicilina.

Exemplos de agentes terapêuticos úteis para o tratamento ou a prevenção de DII incluem, mas não se limitam a, fármacos anti-colinérgicos; difenoxilato; loperamida; tintura de ópio desodorizada; codeína; antibióticos de largo espectro, tais como, metronidazole; sulfasalazina; olsalazina; mesalamina; prednisona; azatioprina; mercaptopurina; e metotrexato

Exemplos de agentes terapêuticos úteis para o tratamento ou a prevenção de SII incluem, mas não se limitam a, propantelina; antagonistas do receptor de muscarina, tais como pirenzapina, metoctramina, ipratrópio, tiotrópio, escopolamina, metescopolamina, homatropina, metilbrometo de homatropina e metantelina; e fármacos anti-diarreicos, tais como, difenoxilato e loperamida.

Exemplos de agentes terapêuticos úteis para o tratamento ou a prevenção de distúrbios de dependência incluem, mas não se limitam a, metadona, desipramina, amantadina, fluoxetina, buprenorfina, um agonista de opiato, 3-fenoxipiridina, cloridrato de acetato de levo-metadilo e antagonistas de serotonina.

Exemplos de agentes terapêuticos úteis para o tratamento ou a prevenção de doença de Parkinson ou parquinsonismo incluem, mas não se limitam a, carbidopa/levodopa, pergolide, bromocriptina, ropinirole, pramipexole, entacapona, tolcapona, selegilina, amantadina e cloridrato de tri-hexifenidilo.

Exemplos de agentes terapêuticos úteis para o tratamento ou a prevenção de ansiedade incluem, mas não se limitam a, benzodiazepinas, tais como, alprazolam, brotizolam, clórdia-zepóxido, clobazam, clonazepam,

clorazepato, demoxepam, dia-zepam, estazolam, flumazenilo, flurazepam, halazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, nordazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam e triazolam; agentes não benzodiazepínicos, tais como, buspirona, gepirona, ipsapirona, tiospirona, zolpicona, zolpidem e zaleplon; tranquilizantes, tais como, barbituatos, por exemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, mefobarbital, meto-hexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital e tiopental; e carbamatos de propanodiol, tais como, meprobamato e tibamato.

Exemplos de agentes terapêuticos úteis para o tratamento ou a prevenção de epilepsia incluem, mas não se limitam a, carbamazepina, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, feno-barbital, fenitoína, primidona, ácido valpróico, trime-tadiona, benzodiazepinas, γ -vinil-GABA, acetazolamida e felbamato.

Exemplos de agentes terapêuticos úteis para o tratamento ou a prevenção de acidente vascular incluem, mas não se limitam a, anti-coagulantes, tais como, heparina, agentes que desfazem os coágulos, tais como, estreptocinase ou activador plasminogénico de tecido, agentes que reduzem o inchaço, tais como, manitol ou corticosteróides e ácido acetilsalicílico.

Exemplos de agentes terapêuticos úteis para o tratamento ou a prevenção de ataque incluem, mas não se limitam a, carbamazepina, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, feno-barbital, fenitoína, primidona, ácido valpróico, trimeta-diona, benzodiazepinas, gabapentina, lamotrigina, γ -vinil-GABA, acetazolamida e felbamato.

Exemplos de agentes terapêuticos úteis para o tratamento ou a prevenção de uma condição prurítica incluem, mas não se limitam a, naltrexona; nalmeveno; danazol; tricíclicos, tais como, amitriptilina, imipramina e doxepina; antidepressivos, tais como, os indicados a seguir, mentol; cânfor; fenol; pramoxina; capsaicina; pês; esteróides; e anti-histaminas.

Exemplos de agentes terapêuticos úteis para o tratamento ou a prevenção de psicose incluem, mas não se limitam a, fenotiazinas, tais como, cloridrato de clorpromazina, besilato de mesoridazina e cloridrato de toridazina; tioxantenos, tais como, cloroprotixeno e cloridrato de tiotixeno; clozapina; risperidona; olanzapina; quetiapina; fumarato de quetiapina; haloperidol; decanoato de haloperidol; succinato de loxapina; cloridrato de molindona; pimozida; e ziprasidona.

Exemplos de agentes terapêuticos úteis para o tratamento ou a prevenção de coreia de Huntington incluem, mas não se limitam a haloperidol e pimozida.

Exemplos de agentes terapêuticos úteis para o tratamento ou a prevenção de ELA incluem, mas não se limitam a, baclofen, factores neurotróficos, riluzole, tizanidina, benzodiazepinas, tais como, clonazepan e dantroleno.

Exemplos de agentes terapêuticos úteis para o tratamento ou a prevenção de distúrbios cognitivos incluem, mas não se limitam a, agentes para o tratamento ou a prevenção de demência, tais como, tacrina; donepezil; ibuprofen; fármacos anti-psicóticos, tais como, tioridazina

e haloperidol; e fármacos antidepressivos, tais como, os descritos a seguir.

Exemplos de agentes terapêuticos úteis para o tratamento ou a prevenção de enxaqueca incluem, mas não se limitam a, sumatriptano; metisergide; ergotamina; cafeína; e beta-bloqueadores, tais como, propranolol, verapamil e divalproex.

Exemplos de agentes terapêuticos úteis para o tratamento, a inibição ou a prevenção de vômitos incluem, mas não se limitam a, antagonistas do receptor de 5-HT₃, tais como, odansteron, dolasetron, granisetron e tropisetron; antagonistas do receptor de dopamina, tais como, proclor-perazina, tietilperazina, clorpromazina, metoclopramida e domperidona; glicocorticóides, tais como, dexametasona; e benzodiazepinas, tais como, lorazepam e alprazolam.

Exemplos de agentes terapêuticos úteis para o tratamento ou a prevenção de discinésia incluem, mas não se limitam a, reserpina e tetrabenazina.

Exemplos de agentes terapêuticos úteis para o tratamento ou a prevenção de depressão incluem, mas não se limitam a, antidepressivos tricíclicos, tais como, amitriptilina, amoxa-pina, bupropiona, clomipramina, desipramina, doxepina, imi-pramina, maprotilina, nefazadona, nortriptilina, protripti-lina, trazodona, trimipramina e venlafaxina; inibidores da absorção selectiva de serotonina, tais como, citalopram, (S)-citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e setralina; inibidores de monoamina-oxidase, tais como, isocarboxazida, pargilina, fenelzina e tranilcipromina; e

psico-estimulantes, tais como, dextroanfetamina e metilfenidato.

Um composto de fenileno e os outros agentes terapêuticos combinados podem actuar aditivamente ou num enquadramento, em sinergia. Num enquadramento, administra-se um composto de fenileno ao mesmo tempo que outro agente terapêutico, por exemplo, uma composição compreendendo uma quantidade efectiva de um composto de fenileno e uma quantidade efectiva de outro agente terapêutico. Alternativamente, pode-se administrar simultaneamente uma composição compreendendo uma quantidade efectiva de um composto de fenileno e uma composição diferente compreendendo uma quantidade efectiva de outro agente terapêutico. Noutro enquadramento, administra-se uma quantidade efectiva de um composto de fenileno antes ou a seguir da administração de uma quantidade efectiva de outro agente terapêutico. Neste enquadramento, administra-se o composto de fenileno enquanto o outro agente terapêutico exerce o seu efeito terapêutico ou o outro agente terapêutico é administrado enquanto o composto de fenileno exerce o seu efeito terapêutico para o tratamento ou a prevenção de um estado clínico.

Prepara-se uma composição da presente invenção por um processo que compreende a mistura de um composto de fenileno ou de um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e um veículo ou excipiente aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. A mistura pode ser feita utilizando processos conhecidos para a mistura de um composto (ou sal) e um veículo ou excipiente aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. Num enquadramento o composto de fenileno está presente na composição numa quantidade efectiva.

4.5 Estojos

A presente invenção engloba estojos que podem simplificar a administração de um composto de fenileno a um animal.

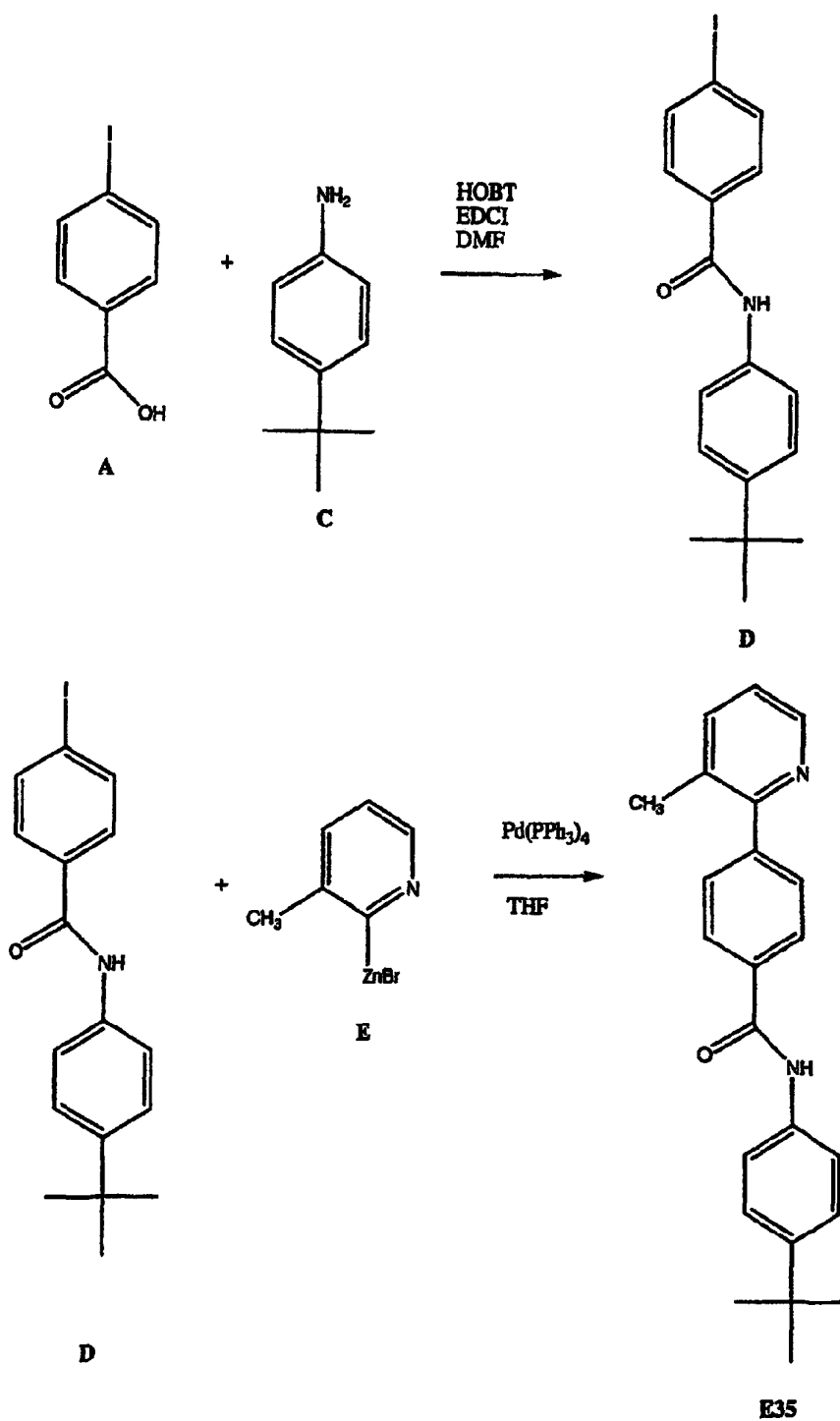
Um estojo típico da presente invenção inclui uma forma de dosagem unitária de um composto de fenileno. Num enquadramento, a forma de dosagem unitária é uma embalagem, que pode ser esterilizada, contendo uma quantidade efectiva de um composto de fenileno e um veículo ou excipiente aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. O estojo pode incluir ainda um rótulo ou instruções impressas que instruem sobre a utilização do composto de fenileno para tratar ou prevenir um estado clínico. O estojo pode ainda compreender uma forma unitária de dosagem de outro agente terapêutico, por exemplo, uma segunda embalagem contendo uma quantidade efectiva de outro agente terapêutico e de um veículo ou excipiente aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. Noutro enquadramento, o estojo inclui uma embalagem contendo uma quantidade efectiva de um composto de fenileno, uma quantidade efectiva de outro agente terapêutico e um veículo ou excipiente aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. Exemplos de outros agentes terapêuticos incluem, mas não se limitam, aos listados antes.

Os estojos da presente invenção podem ainda compreender um dispositivo que é útil para a administração das formas de dosagem unitárias. Exemplos desses dispositivos incluem, mas não se limitam a, seringas, um saco com goteira, um adesivo, um inalador e um saco com uma pomada.

Os exemplos que se seguem são dados para auxiliar a compreensão da presente invenção e não devem ser entendidos como limitando especificamente a presente invenção aqui descrita e reivindicada. Variações da presente invenção incluem a substituição de todos os equivalentes agora conhecidos ou desenvolvidos posteriormente, que estariam dentro do previsto pelos especialistas na matéria e as alterações na formulação ou alterações no desenho experimental, consideram-se dentro do âmbito da presente invenção e aqui incluídas.

5. Exemplos

5.1 Exemplo 1: Síntese do Composto E35



A uma solução de ácido 4-iodobenzóico **A** (disponível co-mercialmente na Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), no seio

de DMF (0,22 M), adicionou-se 1 equivalente de 4-terc-butilanilina **B** (disponível comercialmente na Sigma-Aldrich) e agitou-se a solução resultante durante cerca de 5 minutos, a uma temperatura de cerca de 25 °C. Adicionou-se à mistura reaccional resultante cerca de 1 equivalente de HOBT e cerca de 1 equivalente de EDCI e deixou-se a mistura em agitação durante cerca de 6 horas, a uma temperatura de cerca de 25 °C. Diluiu-se a mistura reaccional com hidróxido de sódio aquoso 2 N e extraiu-se 3 vezes com EtOAc. Combinaram-se as camadas de EtOAc, secaram-se (com Na₂SO₄) e eliminou-se o dissolvente a pressão reduzida, para se obter um resíduo, que se lavou com metanol e secou-se a pressão reduzida. Suspendeu-se então o resíduo no seio de THF (0,04 moles/litro), em atmosfera de azoto e adicionou-se à mistura reaccional 3 equivalentes do composto **E** (disponível comercialmente na Sigma-Aldrich) e 0,05 equivalentes de Pd(PPh₃)₄ (disponível comercialmente na Sigma-Aldrich). Aqueceu-se então a mistura reaccional para cerca de 70 °C e agitou-se durante cerca de 2 horas. Eliminou-se o dissolvente a pressão reduzida, para se obter um resíduo que se purificou utilizando uma coluna de gel de sílica, eluindo-se com um gradiente de acetato de etilo:hexano a 5:95 até acetato de etilo:hexano a 50:50, para se obter o composto **E35**, sob a forma de um sólido branco sujo (rendimento de 28 %).

A identidade do composto **E35** foi confirmada utilizando RMN do ¹H.

Composto **E35**: RMN do ¹H (MeOD) δ 8,335 (s, 1H), 7,939 (d, 2H), 7,681 (d, 1H), 7,513 (t, 4H), 7,300 (d, 2H), 7,251 (dd, 1H), 2,230 (s, 3H), 1,227 (s, 9H) ppm.

5.2 Exemplo 2: Síntese do Composto E42

Preparou-se o composto **E42** por um processo que é análogo ao processo para fazer o composto **E35** excepto no facto de se ter utilizado 4-trifluorometil-anilina (disponível comercialmente na Sigma-Aldrich) em vez de 4-*terc*-butil-anilina. Obte-ve-se o composto **E42** sob a forma de um sólido branco (rendimento de 80 %).

A identidade do composto **E42** foi confirmada utilizando RMN do ^1H .

Composto **E42**: RMN do ^1H (CDCl_3) δ 8,560 (s, 1H), 8,138 (s, 1H), 7,954 (d, 2H), 7,813 (d, 2H), 7,684-7,604 (m, 5H), 7,267-7,223 (m, 1H + CDCl_3), 2,369 (s, 3H), 1,559 (s, H_2O) ppm.

5.3 Exemplo 3: Síntese do Composto J35

Preparou-se o composto **J35** por um processo que é análogo ao processo para fazer o composto **E35** excepto no facto de se ter utilizado 6-clorobenzotiazol-2-ilamina (disponível comercialmente na Sigma-Aldrich) em vez de 4-*terc*-butil-anilina. Obteve-se o composto **J35** sob a forma de um sólido branco.

A identidade do composto **J35** foi confirmada utilizando RMN do ^1H .

Composto **J35**: RMN do ^1H (DMSO_6), δ 8,65-8,60 (M, 1H), 8,22-8,17 (M, 2H), 7,93-7,89 (M, 1H), 7,86-7,84 (M, 1H), 7,74-7,67 (M, 3H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 2,43 (s, 3H) ppm.

5.4 Exemplo 4: Síntese do Composto J37

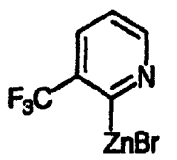
Preparou-se o composto **J37** por um processo que é análogo ao processo para fazer o composto **E35** excepto no facto de se ter utilizado 6-fluorobenzotiazol-2-ilamina (disponível co-mercialmente na Sigma-Aldrich) em vez de 4-terc-butilanilina. Obteve-se o composto **J37** sob a forma de um sólido branco sujo.

A identidade do composto **J37** foi confirmada utilizando RMN do ^1H .

Composto **J37**: RMN do ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,29-8,24 (m, 1H), 8,15-8,09 (m, 2H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,52-7,34 (m, 4H), 7,22-7,16 (m, 1H), 6,98-6,91 (m, 1H), 2,19 (s, 3H) ppm.

5.5 Exemplo 5: Síntese do Composto E50

Preparou-se o composto **E50** por um processo que é análogo ao processo para fazer o composto **E35** excepto no facto de se ter utilizado um composto de brometo de zinco, preparado de acordo com o processo providenciado em M.B. Smith and J. March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reaction Mechanisms and Structure*, 805-807 (5th ed. 2001); H. Fillon et al., *Tett. Lett.* 42:3843-46 (2001); M. Amadji et al., *Tetrahedron* 9:1657-60 (1998); e S. Billotte, *Synlett.* 379-380 (1998), em vez de **E**:



Obteve-se o composto **E50** sob a forma de um sólido branco.

A identidade do composto **E50** foi confirmada utilizando RMN do ^1H .

Composto **E50**: RMN do ^1H (CDCl_3) δ 8,87 (dd, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,48 (dd, 1H), 7,41 (d, 2H), 1,33 (s, 9H) ppm.

5.6 Exemplo 6: Ligação de Compostos de Fenileno a mGluR5

O ensaio que se segue pode ser utilizado para demonstrar que os compostos de fenileno se ligam e regulam a actividade de mGluR5.

Culturas de Células: Prepararam-se culturas gliais primárias a partir dos córtices de embriões de ratos Sprague-Dawley com 18 dias de idade. O córtice foi dissecado e depois dissociado por trituração. O homogeneizado de células resultantes foi posto em placas em frascos T175 pre-revestidos com poli-D-lisina (BIOCOAT, disponível comercialmente na Becton Dickinson and Company Inc. of Franklin Lakes, NJ), em meio de Eagle modificado por Dulbecco ("MEMD", a pH 7,4), tamponada com HEPES 25 mM e complementado com soro bovino fetal a 15 % ("SBF", disponível comercialmente no Hyclone Laboratories Inc. of Omaha, NE) e fez-se a sua incubação a 37 °C e em atmosfera de CO_2 a 5 %. Passadas 24 horas, reduziu-se o complemento de SBF a 10 %. No 6º dia, retiraram-se os oligodendrócitos e a microglia batendo fortemente nos lados dos frascos. Um dia a seguir à etapa de purificação, estabeleceram-se culturas secundárias de astrócitos, fazendo uma sub-colocação em placa, em 96 frascos T175 pré-revestidos com poli-D-lisina (BIOCOAT), a uma densidade de 65.000 células/cavidade, no seio de MEMD e SBF a 10 %. Passadas 24 horas, lavaram-se os astrócitos com meio isento de soro e

depois fez-se a sua cultura em MEMD, sem glutamato, complementando com SBF a 0,5 %, HEPES 20 mM, 10 ng/mL de factor de crescimento epidérmico ("FCE"), piruvato de sódio 1 mM e 1X penicilina/estreptomicina, a pH 7,5, durante 3 a 5 dias, a 37 °C e em atmosfera de CO₂ a 5 %. O processo permite a expressão do receptor de mGluR5 por meio dos astrócitos, tal como demonstrado por S. Miller et al., J. Neuroscience 15 (9): 6103-6109 (1995).

Protocolo de Ensaio: Após 3-5 dias de incubação com EGF, lavaram-se os astrócitos com NaCl 127 mM, KCl 5 mM, MgCl₂ 2 mM, NaH₂PO₄ 700 mM, CaCl₂ 2 mM, NaHCO₃ 5 mM, HEPES 8 mM, glicose 10 mM a pH 7,4 ("tampão de ensaio") e carregou-se com o corante Fluo-4 (disponível comercialmente na Molecular Probes Inc. of Eugene, OR), utilizando 0,1 mL de tampão de ensaio contendo Fluo-4 (3 mM final). Passados 90 minutos da carga de corante, lavaram-se então as células duas vezes com 0,2 mL de tampão de ensaio e voltou a suspender-se no seio de 0,1 mL de tampão de ensaio. As placas contendo os astrócitos foram então transferidas para um leitor de placas de imagem fluorométrica ("LPIFL", disponível comercialmente na Molecular Devices Corporation of Sunnyvale, CA), para avaliar o fluxo de mobilização de cálcio na presença de glutamato e na presença ou ausência de antagonistas. Depois de se monitorizar a fluorescência durante 15 segundos para estabelecer um valor inicial, adicionaram-se soluções em DMSO contendo várias concentrações de um composto de fenileno diluído num tampão de ensaio (0,05 mL de 4X diluições para as curvas de comparação) à placa de células e a fluorescência foi monitorizada durante 2 minutos. Adicionou-se então a cada cavidade 0,05 mL de uma solução 4X de glutamato (agonista), para se obter uma concentração final de glutamato em cada cavidade de 10 mM. Monitorizou-se então a fluorescência da

placa durante mais 60 segundos após a adição do agonista. A concentração final em DMSO no ensaio é de 1,0 %. Em cada experiência monitorizou-se a fluorescência em função do tempo e analisaram-se os dados utilizando o Excel da Microsoft e o GraphPad Prism. As curvas de dose-resposta foram ajustadas utilizando uma regressão não linear para determinar o valor de CI_{50} . Em cada experiência, cada ponto de dados é determinado duas vezes.

5.7 Exemplo 7: Ensaios In Vivo para a Prevenção ou o Tratamento da Dor

Animais de Ensaio: Cada experiência utilizou ratos que pesam entre 200-260 g no início da experiência. Os ratos são alojados em grupo e têm livre acesso a alimentos e a água em todo o tempo, excepto antes da administração oral de um composto de fenileno quando se retira os alimentos durante 16 horas antes da dosagem. Um grupo de controlo actua como uma comparação com os ratos tratados com um composto de fenileno. Ao grupo de controlo administra-se veículo para o composto de fenileno. O volume de veículo administrado ao grupo de controlo é o mesmo que o volume de veículo e composto de fenileno administrados ao grupo de ensaio.

Dor Aguda: Para avaliar as acções dos compostos de fenileno para o tratamento ou a prevenção de dor aguda, pode-se utilizar o ensaio da pancada leve na cauda do rato. Os ratos são cuidadosamente contidos pela mão e a cauda é exposta a um feixe focado de calor radiante num ponto a 5 cm da ponta, utilizando uma unidade de pancada leve na cauda (modelo 7360, disponível comercialmente na Ugo Basile de Itália). As latências da pancada na cauda são definidas como o intervalo entre o início do estímulo térmico e as

batidas da cauda. Os animais que não respondem no prazo de 20 segundos são retirados da unidade de pancada na cauda e são assinalados com uma latência de privação de 20 segundos. As latências das pancadas na cauda são medidas imediatamente antes (pré-tratamento) e 1, 3 e 5 horas no seguimento da administração de um composto de fenileno. Os dados são expressos como latências da pancada da cauda e a percentagem de efeito máximo possível (% de EMP), isto é, 20 segundos e calcula-se como se segue:

$$\% \text{ de EMP} = \frac{[(\text{latência pós-administração}) - (\text{latência pré-administração})]}{(20 \text{ seg de latência pré-administração})} \times 100$$

O teste da pancada na cauda do rato está descrito em F.E. D'Amour et al., "A Method for Determining Loss of Pain Sensation", J. Pharmacol. Exp. Ther. 72: 74-79 (1941).

A dor aguda pode também ser avaliada medindo a resposta do animal a um estímulo mecânico nocivo, determinando o limite da privação da pata ("LPP", PWT na terminologia inglesa), tal como se descreve a seguir.

Dor Inflamatória: Para avaliar as acções dos compostos de fenileno para o tratamento ou a prevenção da dor inflamatória, utiliza-se o modelo de adjuvante completo de Freund ("ACF") da dor inflamatória. A inflamação induzida por ACF na pata traseira do rato está associada com o desenvolvimento da hiperalgesia mecânica inflamatória persistente e dá uma visão fiável da acção anti-hiperalgésica de fármacos analgésicos úteis em clínica (L. Bartho et al., "Involvement of Capsaicin-sensitive Neurones in Hyperalgesia and Enhanced Opioid Antinociception in Inflammation", Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacol. 342:666-670 (1990)). Administra-se à pata traseira esquerda de cada animal uma injeção intraplantar

de 50 µL de ACF a 50 %. 24 Horas após a injeção, avalia-se o animal quanto à resposta ao estímulo mecânico nocivo para a determinação de LPP, tal como se descreve a seguir. Administra-se aos ratos uma injeção única de 1, 3, 10 ou 30 mg/kg de cada um dos compostos de fenileno; 30 mg/kg de um controlo seleccionado entre Celebrex, indometacina ou naproxen; ou veículo. As respostas aos estímulos mecânicos nocivos são então determinadas 1, 3, 5 e 24 horas após a administração. Define-se a percentagem da reversão da hiperalgesia para cada animal como:

$$\% \text{ de reversão} = \frac{[(\text{LPP pós-administração}) - (\text{LPP pré-administração})]}{[(\text{LPP inicial}) - (\text{LPP pré-administração})]} \times 100$$

Dor Neuropática: Para avaliar as acções dos compostos de fenileno para o tratamento ou a prevenção de dor neuropática, pode-se utilizar quer um modelo de Seltzer, quer um modelo de Chung.

No modelo de Seltzer, utiliza-se o modelo de ligação parcial do nervo ciático da dor neuropática, para produzir hiperalgesia neuropática em ratos (Z. Seltzer et al., "A Novel Behavioral Model of Neuropathic Pain Disorders Produced in Rats by Partial Sciatic Nerve Injury", Pain 43:205-218 (1990)). A ligação parcial do nervo ciático esquerdo realiza-se sob uma anestesia de inalação de isoflurano/O₂. No seguimento da indução da anestesia, barbeia-se a coxa esquerda do rato e expõe-se o nervo ciático ao nível alto da coxa através de uma pequena incisão e limpa-se cuidadosamente dos tecidos conjuntivos circundantes no sítio próximo do trocanter distal em relação ao ponto em que o nervo semi-tendinoso posterior dos bíceps se separa no nervo ciático comum. Insere-se no nervo uma sutura de seda 7-0 com uma mini-agulha de corte inverso, curva 3/8 e liga-se fortemente de modo que de 1/3

a 1/2 da zona dorsal da espessura do nervo esteja dentro da ligadura. Fecha-se a ferida com uma sutura simples do músculo (nilon 4-0 (Vicryl)) e cola de tecidos vetbond (cianoacrilato de n-butilo). No seguimento da cirurgia, a área da ferida é polvilhada com pó antibiótico. Os ratos Sham tratados sofrem um processo idêntico de cirurgia excepto no facto do nervo ciático não ser manipulado. No seguimento da cirurgia, pesam-se os animais e colocam-se numa almofada aquecida até eles recuperarem da anestesia. Os animais voltam então às suas gaiolas até se começar os ensaios de comportamento. Avalia-se o animal quanto à resposta aos estímulos mecânicos nocivos, para determinar LPP, tal como se descreve a seguir, antes da cirurgia (valor base), depois imediatamente antes e 1, 3 e 5 horas após a administração do fármaco na pata dianteira do animal. A percentagem de reversão de hiperalgesia neuropática define-se como.

$$\% \text{ de reversão} = \frac{[(\text{LPP pós-administração}) - (\text{LPP pré-administração})]}{[(\text{LPP inicial}) - (\text{LPP pré-administração})]} \times 100$$

No modelo de Chung, o modelo de ligação do nervo espinal de dor neuropática é utilizado para produzir hiperalgesia mecânica, hiperalgesia termia e alodinia táctil em ratos. Realiza-se a cirurgia sob o efeito de uma anestesia por inalação de isoflurano/O₂. No seguimento da indução de anestesia, faz-se uma incisão de 3 cm e separaram-se os músculos paraespinais esquerdos do processo espinoso ao nível das L₄-S₂. O processo transversal de L₆ é cuidadosamente retirado com um par de alicates pequenos para identificar visualmente os nervos espinais de L₄-L₆. Os nervos espinais esquerdos de L₅ (ou L₅ e L₆) são isolados e ligados fortemente com fio de seda. Confirma-se a hemostase completa e sutura-se a ferida utilizando suturas não absorvíveis, tais como, suturas de nylon ou agrafes de

aço inoxidável. Os ratos tratados Sham sofrem um processo de cirurgia idêntico, excepto no facto do nervo espinal não ser manipulado. No seguimento da cirurgia, pesam-se os animais, administra-se uma injeção subcutânea (s.c.) de solução salina ou lactato de Ringer, polvilha-se a área da ferida com pó de antibiótico e deixam-se numa almofada aquecida até recuperarem da anestesia. Os animais voltam então às suas gaiolas até se começar os ensaios de comportamento. Avalia-se o animal quanto à resposta aos estímulos mecânicos nocivos, para determinar LPP, tal como se descreve a seguir, antes da cirurgia (valor base), depois imediatamente antes e 1, 3 e 5 horas após ter sido administrado um composto de fenileno na pata dianteira esquerda do animal. Pode-se avaliar o animal em relação à resposta a um estímulo térmico nocivo ou à alodinia táctil, tal como descreve a seguir. O modelo de Chung para a dor neuropática está descrito em S.H. Kim, "An Experimental Model for Peripheral Neuropathy Produced by Segmental Spinal Nerve Ligation in the Rat", Pain 50 (3): 355-363 (1992).

Resposta aos Estímulos Mecânicos como uma Avaliação da Hiperalgessia Mecânica: O ensaio da pressão na pata pode ser utilizado para avaliar a hiperalgessia mecânica. Para este ensaio, determina-se o limite de privação da pata esquerda LPP a um estímulo mecânico nocivo utilizando um analgesímetro (modelo 7200, disponível comercialmente na Ugo Basile da Itália), tal como descrito em C. Stein, "Unilateral Inflammation of the Hindpaw in Rats as a Model of Prolonged Noxious Stimulation: Alterations in Behavior and Nociceptive Thresholds", Pharmacol. Biochem and Behavior 31: 451-455 (1988). O peso máximo que se pode aplicar à pata traseira está fixado em 250 g e toma-se como ponto final da privação completa da pata. Determina-se LPP

uma vez para cada rato em cada período de tempo e apenas se analisa a pata afectada (ipsilateral).

Resposta a Estímulos Térmicos como um Meio de Avaliação da Hiperálgesia Térmica: Pode-se utilizar o ensaio plantar para avaliar a hiperálgesia térmica. Para este ensaio, determinam-se as latências da privação da pata traseira a um estímulo térmico nocivo, utilizando um aparelho de ensaio plantar (disponível comercialmente na Ugo Basile de Itália) seguindo a técnica descrito por K. Hargreaves et al., "A New and Sensitive Method for Measuring Thermal Nociception in Cutaneous Hyperalgesia", Pain 32 (1): 77-88 (1988). O tempo de exposição máximo está fixado em 32 segundos para evitar danos nos tecidos e qualquer privação da pata dirigida a partir da fonte de calor, é tomada como o ponto final. Determinam-se três latências para cada intervalo de tempo e faz-se a média. Faz-se o ensaio apenas na pata infectada (ipsilateral).

Avaliação da Alodinia Táctil: Para avaliar a alodinia táctil colocam-se os ratos em compartimentos de plexiglass claros, com uma rede metálica no chão e deixam-se que se habituem durante um período de tempo de pelo menos 15 minutos. Depois da habituação, colocam-se monofilamentos de von Frey na superfície plantar da pata esquerda (operada) de cada rato. A série de monofilamentos de von Frey consiste em seis monofilamentos de diâmetro crescente, apresentando-se primeiro a fibra com o diâmetro mais pequeno. Fazem-se cinco ensaios com cada filamento em que cada ensaio é separado, aproximadamente, 2 minutos. Cada apresentação dura um período de 4-8 segundos ou até se observar um comportamento de privação nociceptivo. Recuos, retirada da pata ou lambidelas da pata são consideradas respostas comportamentais nociceptivas.

5.8 Exemplo 8: Ensaios In Vivo para a Prevenção ou Tratamento da Ansiedade

Pode-se utilizar o ensaio do labirinto mais elevado ou o ensaio de enterramento de sonda de choque para avaliar a actividade ansiolítica dos compostos de fenileno em ratos ou murganhos.

O Ensaio do Labirinto mais Elevado: O ensaio do labirinto mais elevado consiste numa plataforma com 4 braços, dois abertos e dois fechados (50 x 10 x 50 cm fechados com um telhado aberto). Os ratos (ou murganhos) são colocados no centro da plataforma, no cruzamento dos 4 braços, virados para um dos braços fechados. Regista-se o tempo passado nos braços abertos versus os braços fechados e o número de entradas nos braços abertos durante o período do ensaio. Este ensaio é realizado antes da administração do fármaco e novamente após a administração do fármaco. Os resultados do ensaio são expressos como o tempo médio passados nos braços abertos e o tempo médio das entradas em braços abertos. Os fármacos ansiolíticos conhecidos aumentam tanto o tempo passado nos braços abertos como o número de entradas nos braços abertos. O ensaio do labirinto mais elevado está descrito em D. Treit, "Animal Models for the Study of Anti-anxiety Agents: A Review", *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 9 (2): 203-222 (1985).

Ensaio de Enterramento da Sonda de Choque: Para o ensaio de enterramento de sonda de choque, o aparelho de ensaio consiste numa caixa de plexiglass medindo 40 x 30 x 40 cm, eventualmente, coberta com, aproximadamente, 5 cm de material de colchão (absorvente do odor dos resíduos dos animais) com um pequeno buraco numa extremidade através do qual se insere uma sonda de choque (6,5 cm de comprimento e

0,5 cm de diâmetro). A sonda de choque de plexiglass está enrolada helicoidalmente com dois fios de cobre através dos quais se fornece uma corrente eléctrica. A corrente está fixada em 2 mA. Os ratos são habituados ao aparelho de ensaio durante 30 minutos, em 4 dias consecutivos sem a sonda de choque na caixa. No dia do ensaio, colocam-se os ratos num canto da câmara de ensaio no seguimento da administração do fármaco. A sonda não está electrificada até que os ratos toquem nela com o seu focinho ou com as patas da frente, momento em que o rato recebe um choque rápido de 2 mA. O período de ensaio de 15 minutos começa logo que o rato recebe o primeiro choque e a sonda permanece electrificada durante o período remanescente do ensaio. O choque provoca um comportamento de enterramento por parte do rato no seguimento do choque, a duração de tempo que o rato despende a superar o material do colchão para longe ou para cima da sonda com o seu focinho ou com as patas dianteiras (comportamento de enterramento) é medido, assim como, o número de choques induzidos pelo contacto que o rato recebe da sonda. Os fármacos ansiolíticos conhecidos reduzem a quantidade de comportamentos de enterramento. Além disso, um índice da reactividade dos ratos a cada choque é pontuado numa escala de 4 pontos. O tempo total que passa imóvel durante os 15 minutos do período de ensaio é utilizado como um índice da actividade geral. O ensaio de enterramento da sonda de choque está descrito em D. Treit, 1985, *supra*.

5.9 Exemplo 9: Ensaio In Vivo para a Prevenção ou o Tratamento de um distúrbio de Dependência

O ensaio de preferência do lugar condicionado ou o ensaio da auto-administração de fármacos pode ser utilizado para avaliar a capacidade dos compostos de fenileno para

atenuar as propriedades de compensação das drogas de abuso conhecidas.

Ensaio de Preferência do Lugar Condicionado: O aparelho para o ensaio de preferência do lugar condicionado consiste em dois grandes compartimentos (45 x 45 x 30 cm) feitos de madeira com a parede da frente em plexiglass. Estes dois compartimentos grandes são bastante diferentes. As portas da parte de trás de cada compartimento grande levam a uma caixa mais pequena (36 x 18 x 20 cm) feita de madeira, pintada de cinzento, com um tecto em rede de metal. Os dois compartimentos grandes diferem em termos de sombras (branco versus preto), nível de iluminação (a porta de plexiglass do compartimento branco está coberta com uma folha de alumínio excepto para uma janela de 7 x 7 cm), textura (o compartimento branco tem um bordo no chão com uma espessura de 3 cm (40 x 40 cm) com nove buracos igualmente espaçados com diâmetros de 5 cm e o preto tem um soalho de rede metálica) e pistas olfactivas (salinas no compartimento branco e 1 mL de ácido acético a 10 % no compartimento preto). Nos dias de habituação e de ensaio, as portas da caixa pequena permanecem abertas dando ao rato livre acesso a ambos os compartimentos grandes.

A primeira sessão em que o rato é colocado no aparelho, é uma sessão de habituação e as entradas para os compartimentos cinzentos mais pequenos permanecem abertas dando ao rato livre acesso a ambos os comportamentos grandes. Durante a habituação, os ratos geralmente não mostram preferência por nenhum dos compartimentos. No seguimento da habituação, são dados aos ratos 6 sessões de condicionamento. Os ratos são divididos em 4 grupos: pré-tratamento com veí-culo + veículo (grupo de controlo), pré-tratamento com com-postos de fenileno + veículo, pré-

tratamento com veículo + morfina, pré-tratamento com compostos de fenileno + morfina. Durante cada sessão de condicionamento, injecta-se o rato com uma das combinações de fármacos e confina-se o rato a um dos compartimentos durante 30 minutos. No dia seguinte, o rato recebe um tratamento de veículo + veículo e fica confinado ao outro compartimento grande. Cada rato recebe 3 sessões de condicionamento, consistindo em 3 combinações de fármacos num só compartimento e 3 veículos no compartimento par. A ordem das injeções e os pares de fármaco/compartimento são contra-balançados dentro dos grupos. No dia do ensaio, injectam-se os ratos antes do ensaio (30 minutos a 1 hora), quer com morfina ou com veículo e o rato é colocado no aparelho, as portas para o compartimento cinzento permanecem abertas e deixa-se o rato explorar todo o aparelho durante 20 minutos. Regista-se o tempo passado em cada compartimento. As drogas de abuso conhecidas aumentam o tempo passado no compartimento associado à droga durante a sessão de ensaio. Se o composto de fenileno bloqueia ou reduz a aquisição da preferência do lugar condicionado pela morfina (recompensa), não haverá diferença ou haverá uma diferença menor do tempo passado em cada lado no que respeita aos ratos pré-tratados com um composto de fenileno e o grupo não será diferente do grupo de ratos a que se deu veículo + veículo em ambos os compartimentos. Os dados serão analisados em função do tempo passado em cada compartimento (par de combinação de fármaco versus par de veículo). Geralmente a experiência repete-se com um mínimo de 3 doses de um composto de fenileno.

Ensaio de Auto-Administração da Droga: O aparelho para o ensaio da auto-administração da droga é um aparelho padrão disponível comercialmente, que opera com uma câmara de condicionamento. Antes dos ensaios com a droga começarem

treinam-se os ratos para pressionarem uma alavanca para uma recompensa alimentar. Depois de estar adquirido um comportamento estável de pressionar a alavanca, faz-se o ensaio nos ratos quanto à aquisição de pressionarem a alavanca para terem uma recompensa da droga. Implantam-se nos ratos cateteres jugulares que incham cronicamente para administração i.v. de compostos e deixam-se que recuperem durante 7 dias antes dos treinos começarem. Realizam-se as sessões experimentais diariamente, durante 5 dias, em sessões de 3 horas. Os ratos são treinados para auto-administrarem uma droga de abuso conhecida, tal como, morfina. Apresentam-se então aos ratos duas alavancas, uma alavanca "activa" e uma alavanca "inactiva". Ao pressionar a alavanca activa resulta numa infusão da droga num esquema fixado de relação 1 1 (FR1) (*isto é, uma pressão na alavanca dá uma infusão*), seguida de um período de ausência de 20 segundos (assinalado pela iluminação de uma luz por cima das alavancas). Ao pressionar a alavanca inactiva resulta na infusão de excipiente. O treino continua até que o número total de infusões de morfina estabilize em $\pm 10\%$ por sessão. Utilizam-se os ratos treinados para avaliar o efeito do pré-tratamento de compostos de fenileno na auto-administração da droga. No dia do ensaio, os ratos são pré-tratados com um composto de fenileno ou excipiente e depois deixa-se que auto-administrem a droga como usualmente. Se o composto de fenileno bloqueia ou reduz os efeitos da recompensa da morfina, os ratos pré-tratados com o composto de fenileno mostrarão uma taxa mais baixa de resposta comparada com as suas taxas anteriores de resposta e comparadas com os ratos pré-tratados com excipiente. Os dados são analisados em função da alteração do número de infusões de droga por sessão de ensaio (número de sessões durante a sessão de ensaio - o número de infusões durante a sessão de treino).

5.10 Exemplo 10: Ensaio Funcional para a Caracterização das Propriedades Antagonísticas de mGluR1

Os ensaios funcionais para a caracterização das propriedades antagonísticas de mGluR1 são conhecidos na técnica. Por exemplo, pode-se utilizar o seguinte procedimento.

Gera-se uma linha de células de mGluR1 de OHC de rato utilizando ADNc, que codifica o receptor mGluR1 de rato (M. Masu and S. Nakanishi, Nature 349: 760-765 (1991)). O ADNc que codifica o receptor mGluR1 de rato pode ser obtido, por exemplo, do professor S. Nakanishi (Kyoto, Japão).

Colocam-se em placas 40.000 células/cavidade de OHC de rato de mGluR1 de OHC de rato numa placa tratada de cultura de tecidos, de 96 cavidades, de fundo claro, escuro, Costar 3409 (disponível comercialmente na Fisher Scientific of Chicago, IL) e faz-se a sua incubação em meio de Eagle modificado por Dulbecco (MEMD, pH 7,4) complementado com glutamina, SBF a 10 %, Pen/Strep a 1 % e 500 µg/mL de geneticina, durante cerca de 12 horas. Lavam-se então as células de mGluR1 de OHC de rato e tratam-se com meio Optimem (disponível comercialmente na Invitrogen, Carlsbad, CA) e faz-se a sua incubação durante um período de tempo variando de 1 a 4 horas antes de carregar as células com o corante Fluo-4. Após a incubação, as placas de células são lavadas com tampão de carga (NaCl 127 mM, KCl 5 mM, MgCl₂ 2 mM, NaH₂PO₄ 700 µM, CaCl₂ 2 mM, NaHCO₃ 5 mM, HEPES 8 mM e glicose 10 mM, pH 7,4) e incubou-se com Fluo-4 3 µM, no seio de 0,1 mL de tampão de carga, durante 90 minutos. Lavam-se então as células duas vezes com 0,2 mL de tampão de carga, faz-se uma nova suspensão no seio de 0,1 mL de tampão de carga e transferem-se para um LPIFL para a

medição da mobilização do fluxo de cálcio na presença de glutamato e na presença ou na ausência de um composto de fenileno.

Para medir o fluxo de mobilização de cálcio, faz-se a monitorização da fluorescência, durante cerca de 15 segundos para se estabelecer um valor base e as soluções em DMSO contendo as várias composições de um composto de fenileno variam entre cerca de 50 μ M até cerca de 0,8 nM diluídas em tampão de carga (0,05 mL de uma diluição de 4X), são adicionadas à placa de células e faz-se a monitorização da fluorescência durante cerca de 2 minutos. Adiciona-se então a cada cavidade 0,05 mL de uma solução 4X de glutamato (agonista), para providenciar uma concentração final de glutamato em cada cavidade de 10 μ M e faz-se a monitorização da fluorescência, durante cerca de mais 1 minuto. A concentração final de DMSO no ensaio é de 1 %. Em cada experiência faz-se a monitorização da fluorescência em função do tempo e analisam-se os dados utilizando uma regressão não linear para determinar o valor de CI_{50} . Em cada experiência, cada ponto de dados é determinado duas vezes.

5.11 Exemplo 11: Ligação dos Compostos de Fenileno a RV1

Os processos para ensaiar os compostos capazes de inibir RV1 são conhecidos dos especialistas da matéria, por exemplo, os processos descritos nas patentes de invenção norte-americanas U.S. N°. 6.239.267 para Duckworth et al.; U.S. N°. 6.406.908 para McIntyre et al.; ou U.S. N°. 6.335.180 para Julius et al..

Ensaio dos Compostos E35 para RV1: Protocolo de Ensaio

Clonagem de RV1 Humano: Utilizou-se ARN da espinal-medula humana (disponível comercialmente na Clontech, Palo Alto, CA). Realizou-se uma transcrição inversa em 1,0 µg de ARN total utilizando a transcriptase inversa Thermoscript (disponível comercialmente na Invitrogen) e iniciadores de oligo dT conforme detalhado na descrição destes produtos. As misturas reacionais da transcrição inversa foram incubadas a 55 °C, durante 1 hora, e inactivadas por meio de calor a 85 °C, durante 5 minutos e tratadas com RNase H a 37 °C, durante 20 minutos.

A sequência de ADNc de RV1 humana foi obtida por comparação da sequência genómica humana, antes da anotação, com a sequência de rato publicada. Retiraram-se as sequências do intrão e juntaram-se as sequências exónicas de flaqueio para gerar o ADNc humano hipotético. Os iniciadores de flaqueio da região de codificação de RV1 humano, foram desenhados como se segue: iniciador da frente, GAAGATCTTCGCTGGTTGCACACTGGGCCACA; e iniciador inverso, GAAGATCTTCGGGGACAGTGACGGTTGGATGT.

Realizou-se a RCP (reacção em cadeia de polimerase) de RV1 num décimo da mistura da reacção de transcrição inversa utilizando a polimerase de uma matriz de expansão longa e o tampão 2 de expansão, num volume final de 50 µL, de acordo com as instruções do fabricante (Roche Applied Sciences, Indianapolis, IN). Depois da desnaturação a 94 °C durante 2 minutos, realizou-se a amplificação por RCP para 25 ciclos a 94 °C durante 15 segundos, a 58 °C durante 30 segundos e a 68 °C durante 3 minutos seguido de uma incubação final a 72 °C durante 7 minutos para completar a amplificação. O produto de RCP de ~2,8 kb foi isolado em gel utilizando

agarose a 1,0 %, gel de Tris-acetato contendo 1,6 µg/mL de um cristal violeta e purificou-se com um estojo de purificação de gel isento de UV da S.N.A.P. (disponível comercialmente na Invitrogen). O produto de RCP de RV1 foi clonado num vector pIND/V5-His-TOPO (disponível comercialmente na Invitrogen), de acordo com as instruções do fabricante. As preparações de ADN, as digestões de enzimas de restrição e a sequenciação do ADN preliminar foram realizadas de acordo com protocolos padrão. A sequenciação de todo o comprimento confirmou a identidade de RV1 humano.

Geração de Linhas de Células Indutíveis: A menos que seja notificado de outra forma, os reagentes das culturas de células foram compradas à Life Technologies of Rockville, MD. As células HEK 293-EcR que expressam o receptor de ecdisona (disponível comercialmente na Invitrogen) foram cultivadas em meio de crescimento (meio de Eagle modificado por Dulbecco contendo soro bovino fetal a 10 % (disponível comercialmente na HYCLONE, Logan, UT), 1x penicilina/estreptomicina, 1x glutamina, piruvato de sódio 1 mM e 400 µg/mL de zeocina (disponível comercialmente na Invitrogen)). Transfectaram-se as estruturas de RV1-pIND em linhas de células HEK293-EcR utilizando o reagente de transfecção de Eugene (disponível comercialmente na Roche Applied Sciences, Basel, Suíça). Passadas 48 horas, transferiram-se as células para um meio de selecção (meio de crescimento contendo 300 µg/mL de G418 (disponível comercialmente na Invitrogen)). Aproximadamente 3 semanas mais tarde isolaram-se colónias individuais resistentes a zeocina/G418 e expandiram-se. Para identificar os clones funcionais, colocaram-se em placa várias colónias, em placas de 96 cavidades e induziu-se a expressão durante 48 horas utilizando meio de selecção

complementado com ponasterona A 5 μ M ("PonA") (disponível comercialmente na Invitrogen). No dia do ensaio, carregaram-se as células com Fluo-4 (um corante sensível ao cálcio que está disponível comercialmente na Molecular Probes) e mediu-se o influxo de cálcio mediado por CAP utilizando um LPIFL, conforme se descreve a seguir. Os clones funcionais foram novamente en-saiados, expandidos e preservados por criogenia.

Ensaio à Base do pH: dois dias antes de realizar este ensaio, semeiam-se as células em placas pretas de fundo claro, com 96 cavidades, revestidas com poli-D-lisina (disponível comercialmente na Becton-Dickinson), a 75.000 células/cavidade, em meio de crescimento contendo PonA 5 μ M para induzir a expressão. No dia do ensaio, lavam-se as placas com 0,2 mL de 1x de uma solução salina equilibrada de Hank (disponível comercialmente na Life Technologies) contendo CaCl_2 1,6 mM e HEPES 20 mM, a pH 7,4 ("tampão de lavagem") e carrega-se utilizando 0,1 mL de tampão de lavagem contendo Fluo-4 (concentração final de 3 μ M, disponível comercialmente na Molecular Probes). Passada 1 hora, lavam-se as células duas vezes com 0,2 mL de tampão de lavagem e volta a fazer-se uma suspensão em 0,05 mL de 1x de uma solução salina equilibrada de Hank, contendo CaCl_2 3,5 mM e citrato 10 mM, a pH 7,4 ("tampão de ensaio"). Depois transferiram-se as placas para um LPIFL para o ensaio. Diluiu-se o composto **E35** em tampão de ensaio e adicionou-se 50 mL da solução resultante às placas de células e monitorizou-se a solução durante 2 minutos. A concentração final do composto **E35** variou desde cerca de 50 pM até cerca de 3 μ M. Adicionou-se então a cada cavidade tampão de agonista (tampão de lavagem titulado com HCl 1 N, para se obter uma solução com um pH de 5,5 quando misturada numa relação de 1:1 com o tampão de ensaio) (0,1 mL) e fez-

se a incubação das placas durante mais 1 minuto. Recolheram-se os dados durante todo o tempo e analisou-se utilizando o Excel e o Graph Pad Prism. Fez-se a análise do composto **E35** de acordo com este protocolo e tinha uma CI_{50} de $11,2 \pm 5,5$ nM (n=5).

Ensaio à Base de Capsaicina: Dois dias antes de realizar este ensaio, semearam-se as células em placas pretas de fundo claro, com 96 cavidades revestidas com poli-D-lisina (50.000 células/cavidade) em meio de crescimento contendo PonA 5 μ M para induzir a expressão. No dia do ensaio, lavaram-se as placas com 0,2 mL de 1x de solução salina equilibrada de Hank contendo $CaCl_2$ 1 mM e HEPES 20 mM, a pH 7,4 carregaram-se as células utilizando 0,1 mL de tampão de lavagem contendo Fluo-4 (concentração final 3 μ M). Passada 1 hora, lavaram-se as células duas vezes com 0,2 mL de tampão de lavagem e voltou a suspender-se no seio de 0,1 mL de tampão de lavagem. Depois transferiram-se as placas para um LPIFL para o ensaio. Diluiu-se 50 μ L do composto **E35** com tampão de ensaio e adicionou-se às placas de células e fez-se a incubação durante 2 minutos. A concentração final do composto **E35** variou entre cerca de 50 pM até cerca de 3 μ M. RV1 humano foi activado por adição de 50 μ L de capsaicina (400 nM) e incubaram-se as placas durante mais 3 minutos. Recolheram-se os dados ao longo de todo o tempo e analisaram-se utilizando Excel e GraphPad Prism. Fez-se a análise do composto **E35** de acordo com este protocolo e ele tinha uma CI_{50} de $128,1 \pm 26$ nM (n=4).

Os resultados do ensaio à base do pH e o ensaio à base de capsaicina, demonstraram que o composto **E35**, um composto de fenileno ilustrativo, liga-se e regula a actividade RV1 humano e, de acordo com isto, é útil para o tratamento ou a

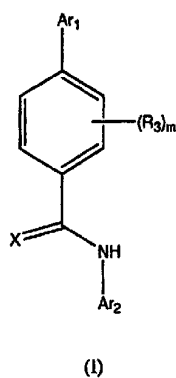
prevenção da dor, da IU, de úlceras, de DII ou de SII num animal.

A presente invenção não está limitada no seu âmbito pelos enquadramentos específicos descritos nos exemplos, que pretendem ser ilustrativos nalguns dos aspectos da presente invenção e quaisquer enquadramentos que sejam funcionalmente equivalentes estão dentro do âmbito da presente invenção.

Lisboa, 29 de Março de 2011.

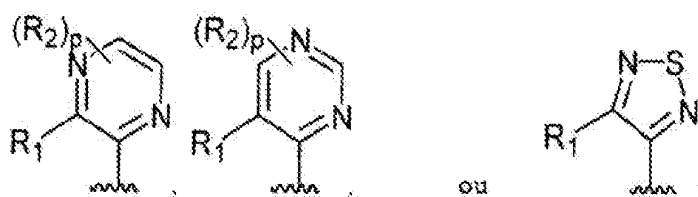
REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula:

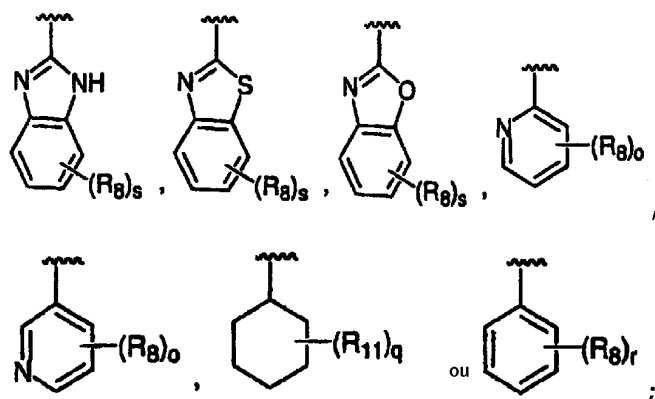


ou os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de

Ar₁ representar



Ar₂ representar



X representar O ou S;

R₁ representar -halogéneo, -CH₃, -C(halogéneo)₃, -CH(halogéneo)₂ ou -CH₂(halogéneo);

cada R₂ representar, independentemente:

- (a) -halogéneo, OH, -NH₂, -CN ou -NO₂;
- (b) -alquilo-(C₁-C₁₀), -alcenilo-(C₂-C₁₀), alcinilo-(C₂-C₁₀), -cicloalquilo-(C₃-C₁₀), -bicicloalquilo-(C₈-C₁₄), -tricicloalquilo-(C₈-C₁₄), -cicloalcenilo-(C₅-C₁₀), -bicicloalcenilo-(C₈-C₁₄), -tricicloalce-nilo-(C₈-C₁₄), -heterociclo com 3 a 7 átomos no núcleo ou -biciclo-heterociclo com 7 a 10 átomos no núcleo, cada um dos quais está insubstituído ou substituído com um ou mais grupos R₅; ou
- (c) -fenilo, -naftilo, -arilo-(C₁₄) ou -heteroarilo com 5 a 10 átomos no núcleo, cada um dos quais está insubstituído ou substituído com um ou mais grupos R₆;

cada R₃ representar, independentemente:

- (a) -halogéneo, -CN, -OH, -NO₂ ou -NH₂;
- (b) -alquilo-(C₁-C₁₀), -alcenilo-(C₂-C₁₀), alcinilo-(C₂-C₁₀), -cicloalquilo-(C₃-C₁₀), -bicicloalquilo-(C₈-C₁₄), -tricicloalquilo-(C₈-C₁₄), -cicloalcenilo-(C₅-C₁₀), -bicicloalcenilo-(C₈-C₁₄), -tricicloalce-nilo-(C₈-C₁₄), -heterociclo com 3 a 7 átomos no núcleo ou -biciclo-heterociclo com 7 a 10 átomos no núcleo, cada um dos quais está insubstituído ou substituído com um ou mais grupos R₅; ou
- (c) -fenilo, -naftilo, -arilo-(C₁₄) ou -heteroarilo com 5 a 10 átomos no núcleo, cada um dos

quais está insubstituído ou substituído com um ou mais grupos R_6 ;

cada R_5 representar, independentemente, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{alquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$, $-\text{alcenilo}-(\text{C}_2-\text{C}_6)$, $-\text{halogéneo}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}_7)_2$, $-\text{CH}=\text{NR}_7$, $-\text{NR}_7\text{OH}$, $-\text{OR}_7$, $-\text{COR}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_7$, $-\text{SR}_7$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}_7$ ou $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_7$;

cada R_6 representar, independentemente, $-\text{alquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$, $-\text{alcenilo}-(\text{C}_2-\text{C}_6)$, $-\text{alcinilo}-(\text{C}_2-\text{C}_6)$, $-\text{cicloalquilo}-(\text{C}_3-\text{C}_8)$, $-\text{cicloalcenilo}-(\text{C}_5-\text{C}_8)$, $-\text{fenilo}$, $-\text{heterociclo}$ com 3 a 5 átomos no núcleo, $-\text{C}(\text{halogéneo})_3$, $-\text{CH}(\text{halogéneo})_2$, $-\text{CH}_2(\text{halogéneo})$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{halogéneo}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $\text{N}(\text{R}_7)_2$, $-\text{CH}=\text{NR}_7$, $-\text{NR}_7\text{OH}$, $-\text{OR}_7$, $-\text{COR}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_7$, $-\text{SR}_7$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}_7$ ou $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_7$;

cada R_7 representar, independentemente, $-\text{H}$, $-\text{alquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$, $-\text{alcenilo}-(\text{C}_2-\text{C}_6)$, $-\text{alcinilo}-(\text{C}_2-\text{C}_6)$, $-\text{cicloalquilo}-(\text{C}_3-\text{C}_8)$, $-\text{cicloalcenilo}-(\text{C}_5-\text{C}_8)$, $-\text{fenilo}$, $-\text{heterociclo}$ com 3 a 5 átomos no núcleo, $-\text{C}(\text{halogéneo})_3$, $-\text{CH}-(\text{halogéneo})_2$ ou $\text{CH}_2(\text{halogéneo})$;

cada R_8 representar, independentemente, $-\text{alquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$, $-\text{alcenilo}-(\text{C}_2-\text{C}_6)$, $-\text{alcinilo}-(\text{C}_2-\text{C}_6)$, $-\text{cicloalquilo}-(\text{C}_3-\text{C}_8)$, $-\text{cicloalcenilo}-(\text{C}_5-\text{C}_8)$, $-\text{fenilo}$, $-\text{C}(\text{halogéneo})_3$, $-\text{CH}(\text{halogéneo})_2$, $-\text{CH}_2(\text{halogéneo})$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{halogéneo}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}_7)_2$, $-\text{CH}=\text{NR}_7$, $-\text{NR}_7\text{OH}$, $-\text{OR}_7$, $-\text{COR}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_7$, $-\text{SR}_7$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}_7$ ou $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_7$;

cada R_{11} representar, independentemente, $-\text{alquilo}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$, $-\text{alcenilo}-(\text{C}_2-\text{C}_6)$, $-\text{alcinilo}-(\text{C}_2-\text{C}_6)$, $-\text{cicloalquilo}-(\text{C}_3-\text{C}_8)$, $-\text{cicloalcenilo}-(\text{C}_5-\text{C}_8)$, $-\text{fenilo}$, $-\text{C}(\text{halogéneo})_3$, $-\text{CH}(\text{halogéneo})_2$, $-\text{CH}_2(\text{halogéneo})$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{halogéneo}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}_7)_2$, $-\text{CH}=\text{NR}_7$, $-\text{NR}_7\text{OH}$, $-\text{OR}_7$, $-\text{COR}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_7$, $-\text{SR}_7$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}_7$ ou $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_7$;

cada halogéneo representar, independentemente, -F, -Cl, -Br ou -I;

m representar um número inteiro variando de 0 a 4;

o representar um número inteiro variando de 0 a 4;

p representar um número inteiro variando de 0 a 2;

q representar um número inteiro variando de 0 a 6;

r representar um número inteiro variando de 0 a 5; e

s representar um número inteiro variando de 0 a 4, em que o composto não representa N-(4-terc-butil-fenil)-4-(3-cloro-pirazin-2-il)-benzamida.

2. Composição caracterizado pelo facto de compreender uma quantidade eficaz do composto de acordo com a reivindicação 1 ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e um veículo ou excipiente aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.
3. Utilização de uma quantidade efectiva de um composto de acordo com a reivindicação 1 ou de um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizada pelo facto de se destinar ao fabrico de um medicamento para o tratamento da dor, da incontinência urinária, de úlceras, do síndrome do intestino irritável ou da doença inflamatória do intestino num animal.
4. Utilização de uma quantidade efectiva de um composto de acordo com a reivindicação 1 ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizada pelo facto de se destinar ao fabrico de um medicamento para inibir a função de VR1 numa célula.

5. Estojo caracterizado pelo facto de compreender uma embalagem contendo uma quantidade efectiva do composto de acordo com a reivindicação 1 ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.
6. Processo para a preparação de uma composição, caracterizado pelo facto de compreender a etapa de mistura de um composto de acordo com a reivindicação 1 ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e um veículo ou excipiente aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.
7. Processo para a inibição da função de VR1 numa célula, caracterizado pelo facto de compreender o contacto *in vitro* de uma célula capaz de expressar VR1, com uma quantidade efectiva do composto de acordo com a reivindicação 1 ou de um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.
8. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar no tratamento da dor, da incontinência urinária, de úlceras, do síndrome do intestino irritável ou da doença inflamatória do intestino num animal.

Lisboa, 29 de Março de 2011.

RESUMO

COMPOSTOS DE FENILCARBOXAMIDA ÚTEIS PARA O TRATAMENTO DA DOR

A presente invenção tem por objecto compostos de fórmulas: (I) e (II), em que Ar_1 , Ar_2 , X , R_1 , R_2 , R_3 , m e n têm os significados aqui descritos ou tem por objecto os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico (um "composto de fenileno"); composições que compreendem uma quantidade efectiva de um composto de fenileno; e processos para o tratamento ou a prevenção da dor e de outros estados clínicos em animais, compreendendo a administração a um animal que dele necessite, de uma quantidade efectiva de um composto de fenileno.