

(11) Número de Publicação: **PT 1664016 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 401/04 (2007.10) **C07D 417/14** (2007.10)

C07D 413/14 (2007.10) **A61K 31/44** (2007.10)

A61K 31/41 (2007.10) **A61K 31/495** (2007.10)

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

(22) Data de pedido: **2004.09.21**

(30) Prioridade(s): **2003.09.22 US 504730 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2006.06.07**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.10.29**
252/2008

(73) Titular(es):

EURO-CELTIQUE S.A.

2 AVENUE CHARLES DE GAULLE 1653
LUXEMBOURG

LU

(72) Inventor(es):

QUN SUN

US

(74) Mandatário:

ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA
R DAS FLORES 74 4 AND 1249-235 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **AGENTES TERAPÊUTICOS ÚTEIS PARA TRATAMENTO DA DOR**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

"Agentes terapêuticos úteis para tratamento da dor"

A presente invenção refere-se a Compostos de Piridileno, composições compreendendo uma quantidade eficaz de um Composto de Piridileno e métodos para o tratamento ou prevenção de uma Condição tal como a dor compreendendo a administração a um animal disso necessitado de uma quantidade eficaz de um Composto de Piridileno.

A dor é o mais comum sintoma para o qual os pacientes procuram conselho e tratamento médicos. A dor pode ser aguda ou crónica. Enquanto a dor aguda é usualmente auto-limitada, a dor crónica persiste durante 3 meses ou mais e pode conduzir a alterações significativas na personalidade, estilo de vida, capacidade funcional e qualidade de vida geral do paciente (K.M. Foley, Pain, em Cecil Textbook of Medicine 100-107 (J.C. Bennett e F. Plum eds., 20th ed. 1996)).

Adicionalmente, a dor crónica pode ser classificada como nociceptiva ou neuropática. A dor nociceptiva inclui dor induzida por lesão tissular e dor inflamatória tal como a associada a artrite. A dor neuropática é causada por danos no sistema nervoso periférico ou central e é mantida por um processamento somatossensorial aberrante. Existe um grande conjunto de evidências que relacionam a actividade tanto de mGluR do Grupo I (mGluR1 e mGluR5) (M.E. Fundytus, CNS Drugs 15:29-58 (2001)) como de receptores vanilóides (VR1) (V. Di Marzo et al., Current Opinion in Neurobiology 12:372-379 (2002)) ao processamento da dor. A inibição de mGluR1 ou mGluR5 reduz a dor, como demonstrado pelo tratamento *in vivo* com anticorpos selectivos para mGluR1 ou mGluR5, onde a dor neuropática em ratos foi atenuada (M.E. Fundytus et al., NeuroReport 9:731-735 (1998)). Foi também demonstrado que a anulação do oligonucleótido anti-sentido de mGluR1 alivia a dor, tanto neuropática como 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)). Antagonistas de molécula pequena para a dor atenuada por mGluR5 em modelos animais *in vivo* são revelados, e.g., em 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 tradicionalmente gerida pela administração de analgésicos não opióides, tais como ácido acetilsalicílico, trissalicilato de colina e magnésio, acetaminofeno, ibuprofeno, fenoprofeno, diflusinal e naproxeno; ou analgésicos opióides, incluindo morfina, hidromorfona, metadona, levorfanol, fentanilo, oxicodona e oximorfona. *Id.* Em adição aos tratamentos acima mencionados, a dor neuropática, que pode ser difícil de tratar, foi também tratada com anti-epilépticos (e.g., gabapentina, carbamazepina, ácido valpróico, topiramato, fenitoína), antagonistas de NMDA (e.g., cetamina, dextrometorfano), lidocaína tópica (para neuralgia pós-herpética) e antidepressivos tricíclicos (e.g., fluoxetina, sertralina e amitriptilina).

A dor tem sido tradicionalmente gerida por administração de analgésicos não opióides, tais como ácido acetilsalicílico, trissalicilato de colina e magnésio, acetaminofeno, ibuprofeno, fenoprofeno, diflusinal e naproxeno; ou analgésicos opióides, incluindo morfina, hidromorfona, metadona, levorfanol, fentanilo, oxicodona e oximorfona. *Id.*

A incontinência urinária ("IU") é a urinação incontrollável, geralmente causada por instabilidade do músculo detrusor da bexiga. A IU afecta pessoas de todas as idades e níveis de saúde física, tanto em instalações de cuidados de saúde como na comunidade em geral. A contracção fisiológica da bexiga resulta em grande parte de estimulação induzida por acetilcolina de locais de receptores muscarínicos pós-ganglionares no músculo liso da bexiga. Os tratamentos para a IU incluem a administração de fármacos possuindo propriedades relaxantes da bexiga, que ajudam a controlar a sobre-actividade do músculo detrusor da bexiga. Por exemplo, anticolinérgicos tais como o brometo de propantelina e o glicopirrolato e combinações de relaxantes do músculo liso tais como uma combinação de oxibutinina racémica e diciclomina ou um anticolinérgico, têm sido utilizados para tratar a IU (Veja-se, e.g., 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)). Estes fármacos não são eficazes, contudo, em todos os pacientes com contracções da bexiga não inibidas. A administração de medicações anticolinérgicas representa o pilar deste tipo de tratamento.

Nenhum dos tratamentos com fármacos comerciais existentes para a IU conseguiu um sucesso completo em todas as classes de pacientes de IU, nem o tratamento ocorreu sem efeitos secundários adversos significativos. Por exemplo, sonolência, boca seca, obstipação, falta de nitidez da visão, cefaleias, taquicardia e arritmia cardíaca, que estão relacionadas com a actividade anticolinérgica de fármacos anti-IU tradicionais, podem ocorrer frequentemente e afectam adversamente a observância pelo paciente. Ainda apesar da prevalência de efeitos anticolinérgicos indesejados em muitos pacientes, os fármacos anticolinérgicos são correntemente prescritos para pacientes com IU. The Merck Manual of Medical Information 631-634 (R. Berkow ed., 1997).

Cerca de 1 em 10 pessoas desenvolvem uma úlcera. As úlceras desenvolvem-se como resultado de um desequilíbrio entre factores secretórios ácidos, também conhecidos como "factores agressivos", tais como o ácido do estômago, pepsina e infecção por *Helicobacter pylori* e factores protectores da mucosa local, tais como secreção de bicarbonato, muco e prostaglandinas.

O tratamento de úlceras envolve tipicamente a redução ou a inibição dos factores agressivos. Por exemplo, antiácidos tais como hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio, bicarbonato de sódio e bicarbonato de cálcio, podem ser utilizados para neutralizar os ácidos do estômago. Os antiácidos, contudo, podem causar alcalose, conduzindo a náuseas, cefaleia e fraqueza. Os antiácidos podem também interferir com a absorção de outros fármacos na corrente sanguínea e causar diarreia.

Os antagonistas de H_2 , como cimetidina, ranitidina, famotidina e nizatidina, são também utilizados para tratar úlceras. Os antagonistas de H_2 promovem a cicatrização de úlceras por redução do ácido gástrico e secreção de enzimas

digestivas eliciadas por histamina e outros agonistas de H_2 no estômago e duodeno. Os antagonistas de H_2 , contudo, podem causar aumento mamário e impotência nos homens, alterações mentais (especialmente nos mais idosos), cefaleia, tonturas, náuseas, mialgia, diarreia, exantema e febre.

Inibidores de H^+ , K^+ - ATPase tais como omeprazole e lansoprazole são também utilizados para tratar úlceras. Os inibidores de H^+ , K^+ - ATPase inibem a produção de enzimas utilizadas pelo estômago para segregar ácido. Os efeitos secundários associados aos inibidores de H^+ , K^+ - ATPase incluem náuseas, diarreia, cólica abdominal, cefaleia, tonturas, sonolência, erupções cutâneas e elevações transientes de actividades plasmáticas de aminotransferases.

O sucralfato é também utilizado para tratar úlceras. O sucralfato adere a células epiteliais e crê-se que forma um revestimento protector na base de uma úlcera para promover a cicatrização. O sucralfato, contudo, pode causar obstipação, boca seca e interferir com a absorção de outros fármacos.

São utilizados antibióticos quando a *Helicobacter pylori* é a causa subjacente da úlcera. Frequentemente a terapia antibiótica é acoplada com a administração de compostos de bismuto tais como subsalicilato de bismuto e citrato de bismuto coloidal. Crê-se que os compostos de bismuto aumentam a secreção de muco e HCO_3^- , inibem a actividade da pepsina e actuam como antibacteriano contra *H. pylori*. A ingestão de compostos de bismuto, contudo, pode conduzir a concentrações plasmáticas elevadas de Bi^{+3} e pode interferir com a absorção de outros fármacos.

Os análogos de prostaglandina, tais como o misoprostal, inibem a secreção de ácido e estimulam a secreção de muco e bicarbonato e são também utilizados para tratar úlceras, especialmente úlceras em pacientes que requerem fármacos anti-inflamatórios não esteróides. As doses orais eficazes de análogos de prostaglandina, contudo, podem causar diarreia e cólica abdominal. Em adição, alguns análogos de prostaglandina são abortivos.

A carbenoxolona, um corticóide mineral, pode também ser utilizada para tratar úlceras. A carbenoxolona parece alterar a composição e a quantidade do muco, melhorando desse modo a barreira mucosa. A carbenoxolona, contudo, pode levar à retenção de Na^+ e de fluidos, hipertensão, hipocalémia e intolerância à glucose.

Antagonistas colinérgicos muscarínicos tais como pirenzepina e telenzepina podem também ser utilizados para reduzir a secreção ácida e tratar úlceras. Os efeitos secundários dos antagonistas colinérgicos muscarínicos incluem boca seca, falta de nitidez da visão 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., 9th ed. 1996).

A doença inflamatória do intestino ("DII") é uma perturbação crónica em que o intestino fica inflamado, causando frequentemente cólicas abdominais e diarreia recorrentes. Os dois tipos de DII são a doença de Crohn e a colite ulcerativa.

A doença de Crohn, que pode incluir enterite regional, ileíte granulomatosa e ileocolite, é uma inflamação crónica da parede intestinal. A doença de Crohn ocorre igualmente em ambos os sexos e é mais comum na descendência de judeus da Europa de leste. A maioria dos casos de doença de Crohn começam antes dos 30 anos de idade e a maioria começam entre as idades de 14 e 24. A doença tipicamente afecta a totalidade da espessura da parede intestinal. Geralmente a doença afecta a porção mais inferior do intestino delgado (íleo) e o intestino grosso, mas pode ocorrer em qualquer parte do tracto digestivo.

Os primeiros sintomas da doença de Crohn são diarreia crónica, dores de cólicas abdominais, febre, perda de apetite e perda de peso. As complicações associadas à doença de Crohn incluem o desenvolvimento de obstruções intestinais, canais de ligação anómalos (fístulas) e abscessos. O risco de cancro do intestino grosso é aumentado em pessoas que têm doença de Crohn. Frequentemente a doença de Crohn está associada a outros distúrbios tais como cálculos biliares, absorção

inadequada de nutrientes, amiloidose, artrite, episclerite, estomatite aftosa, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, espondilite anquilosante, sacroilite, uveíte e colangite esclerosante primária. Não existe uma cura conhecida para a doença de Crohn.

As cólicas e a diarreia, efeitos secundários associados à doença de Crohn, podem ser aliviados por fármacos anticolinérgicos, difenoxilato, loperamida, tintura de ópio desodorizada ou codeína. Geralmente, o fármaco é tomado oralmente antes de uma refeição.

Os antibióticos de largo espectro são frequentemente administrados para tratar os sintomas da doença de Crohn. O antibiótico metronidazol é frequentemente administrado quando a doença afecta o intestino grosso ou causa abscessos e fístulas em torno do ânus. A utilização de longo prazo de metronidazol, contudo, pode danificar os nervos, resultando em sensações de picadas nos braços e pernas. A sulfasalazina e os fármacos quimicamente relacionados podem suprimir a inflamação moderada, especialmente no intestino grosso. Estes fármacos, contudo, são menos eficazes em surtos graves súbitos. Os corticosteróides, tais como a prednisona, reduzem a febre e a diarreia e aliviam a dor abdominal e dor ao toque. A terapia de longo prazo com corticosteróides, contudo, resulta invariavelmente em graves efeitos secundários tais como níveis elevados de açúcar no sangue, risco aumentado de infecção, osteoporose, retenção de água e fragilidade da pele. Os fármacos como a azatioprina e a mercaptopurina podem comprometer o sistema imunitário e são frequentemente eficazes para a doença de Crohn em pacientes que não respondem a outros fármacos. Estes fármacos, contudo, usualmente precisam de 3 a 6 meses antes de produzirem benefícios e podem causar graves efeitos secundários tais como alergia, pancreatite e baixa contagem de glóbulos brancos do sangue.

Quando a doença de Crohn causa a obstrução do intestino ou quando abscessos ou fístulas não cicatrizam, pode ser necessária cirurgia para remover as secções doentes do intestino. A cirurgia, contudo, não cura a doença e a inflamação tende a recorrer onde o intestino é unido. Em quase

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, conduzindo a episódios de diarreia com sangue, cólicas abdominais e febre. A colite ulcerosa usualmente começa entre as idades de 15 e 30; contudo, um pequeno grupo de pessoas tem o seu primeiro ataque entre as idades de 50 e 70. Ao contrário da doença de Crohn, a colite ulcerosa nunca afecta o intestino delgado e não afecta a totalidade da espessura do intestino. A doença começa usualmente no recto e no cólon sigmóide e eventualmente estende-se parcial ou completamente pelo intestino grosso. A causa da colite ulcerosa é desconhecida. O tratamento da colite ulcerosa é dirigido ao controlo da inflamação, redução dos sintomas e substituição de fluidos e nutrientes perdidos.

A síndrome do cólon irritável ("SCI") é um distúrbio de motilidade de todo o tracto gastrointestinal, causando dor abdominal, obstipação e/ou diarreia. A SCI afecta três vezes mais homens do que mulheres.

Existem dois tipos principais de SCI. O primeiro tipo, o tipo do cólon espástico, é vulgarmente desencadeado pela alimentação e usualmente produz obstipação periódica e diarreia com dor. Surge frequentemente muco nas fezes. A dor pode vir em acessos de dor contínua pouco intensa e surda ou câibras, usualmente no abdómen inferior. A pessoa que sofre de SCI do tipo cólon espástico pode também sofrer distensão, gases, náuseas, cefaleia, fadiga, depressão, ansiedade e dificuldade de concentração. O segundo tipo de SCI usualmente produz diarreia ou obstipação indolores. A diarreia pode começar subitamente e com extrema urgência. Frequentemente a diarreia ocorre logo após uma refeição e pode por vezes ocorrer imediatamente após o acordar.

O tratamento da SCI tipicamente envolve a modificação da dieta de paciente de SCI. Frequentemente é recomendado que o paciente de SCI evite feijões, couves, sorbitol e frutose. Uma dieta de baixo teor de gordura e elevado teor de fibras pode também ajudar alguns pacientes de SCI. Uma actividade física regular pode também ajudar a manter o tracto gastrointestinal

a funcionar correctamente. Os fármacos como a propantelina que retardam a função do tracto gastrointestinal geralmente não são eficazes para o tratamento da SCI. Os fármacos antidiarreicos, como o difenoxilato e a loperamida, ajudam com a diarreia. The Merck Manual of Medical Information 525-526 (R. Berkow ed., 1997).

Certos agentes farmacêuticos têm sido administrados para o tratamento da dependência. A Patente U.S. 5,556,838 de Mayer *et al.* revela a utilização de agentes bloqueadores de NMDA não tóxicos co-administrados com uma substância viciante para prevenir o desenvolvimento de tolerância ou sintomas de privação. A Patente U.S. 5,574,052 de Rose *et al.* revela a co-administração de uma substância viciante com um antagonista para bloquear parcialmente os efeitos farmacológicos da substância viciante. A Patente U.S. 5,075,341 de Mendelson *et al.* revela a utilização de uma mistura de agonista/antagonista de opiato para tratar a dependência de cocaína e opiatos. A Patente U.S. 5,232,934 de Downs revela a administração de 3-fenoxipiridina para tratar a dependência. As Patentes U.S. 5,039,680 e 5,198,459 de Imperato *et al.* revelam a utilização de um antagonista de serotonina para tratar a dependência química. A Patente U.S. 5,556,837 de Nestler *et al.* revela a infusão dos factores de crescimento BDNF ou NT-4 para inibir ou inverter alterações neurológicas adaptativas que estão correlacionadas com alterações do comportamento num indivíduo viciado. A Patente U.S. 5,762,925 de Sagan revela a implantação de células medulares supra-renais encapsuladas no sistema nervoso central de um animal para inibir o desenvolvimento de intolerância a opióides. A Patente U.S. 6,204,284 de Beer *et al.* revela o ($\pm$)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano racémico para utilização na prevenção ou alívio de uma síndrome de privação resultante da dependência de fármacos/drogas e para o tratamento de dependências químicas.

Sem tratamento, a doença de Parkinson progride para um estado acinético rígido em que os pacientes são incapazes de cuidar de si próprios. A morte resulta frequentemente de complicações da imobilidade, incluindo pneumonia de aspiração ou embolia pulmonar. Os fármacos vulgarmente utilizados para o tratamento da doença de Parkinson incluem carbidopa/levodopa,

pergolida, bromocriptina, selegilina, amantadina e cloridrato de tri-hexifenidilo. Permanece, contudo, uma necessidade de fármacos úteis para o tratamento da doença de Parkinson e com um perfil terapêutico melhorado.

A ansiedade é um medo, apreensão ou temor de perigo eminente frequentemente acompanhados de agitação, tensão, taquicardia e dispneia. Correntemente, as benzodiazepinas são os agentes ansiolíticos mais utilizados para a ansiedade generalizada. As benzodiazepinas, contudo, acarretam o risco de produzir comprometimento da cognição e das funções motoras especializadas, particularmente nos mais idosos, que podem resultar em confusão, delírio e quedas com fracturas. Os sedativos são também vulgarmente prescritos para tratamento da ansiedade. As azapironas, tais como a buspirona, são também utilizadas para tratar ansiedade moderada. As azapironas, contudo, são menos úteis para tratar a ansiedade grave acompanhada de ataques de pânico.

A epilepsia é um distúrbio caracterizado pela tendência a sofrer convulsões recidivantes. Os exemplos de fármacos para o tratamento de uma convulsão e epilepsia incluem carbamazepina, etossuximida, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, primidona, ácido valpróico, trimetadiona, benzodiazepinas, γ -vinil-GABA, acetazolamida e felbamato. Os fármacos anticonvulsivantes, contudo, podem ter efeitos secundários tais como sonolência; hiperactividade; alucinações; incapacidade de concentração; toxicidade para o sistema nervoso central e periférico, tal como nistagmo, ataxia, diplopia e vertigem; hiperplasia gengival; perturbações gastrointestinais tais como náuseas, vômitos, dor epigástrica e anorexia; efeitos endócrinos tais como inibição da hormona antidiurética, hiperglicemia, glicosúria, osteomalacia; e hipersensibilidade tal como exantema escarlatiniforme, exantema morbiliforme, síndrome de Stevens-Johnson, lúpus eritematoso sistémico e necrose hepática; e reacções hematológicas tais como aplasia de glóbulos vermelhos, agranulocitose, trombocitopenia, anemia aplástica e anemia megaloblástica. The Merck Manual of Medical Information 345-350 (R. Berkow ed., 1997).

Os sintomas de icto podem variar dependendo de que parte do cérebro é afectada. Os sintomas incluem perda de sensações ou sensações anormais num braço ou numa perna ou de um lado do corpo, fraqueza ou paralisia de um braço ou de uma perna ou de um lado do corpo, perda parcial de visão ou audição, visão dupla, tonturas, discurso empastado, dificuldade em pensar na palavra apropriada ou de dizê-la, incapacidade de reconhecer partes do corpo, movimentos invulgares, perda de controlo da bexiga, desequilíbrio e queda e desmaio. Os sintomas podem ser permanentes e podem estar associados a coma ou estupor. Os exemplos de fármacos para o tratamento de icto incluem anticoagulantes tais como a heparina, fármacos que dissolvem coágulos tais como estreptoquinase ou activador de plasminogénio tissular e fármacos que reduzem o edema como o manitol ou os corticosteróides. The Merck Manual of Medical Information 352-355 (R. Berkow ed., 1997).

O prurido é uma sensação desagradável que induz o coçar. Convencionalmente, o prurido é tratado por fototerapia com ultravioleta B ou PUVA ou com agentes terapêuticos tais como naltrexona, nalmeveno, danazol, tricíclicos e antidepressivos.

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

Demonstrou-se também que os antagonistas selectivos do receptor mGluR5 exercem actividade ansiolítica e antidepressiva em modelos 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)).

Demonstrou-se também que os antagonistas selectivos do receptor mGluR5 exercem 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)).

Demonstrou-se também que os antagonistas selectivos do receptor mGluR5 exercem actividade anti-dependências *in vivo* (C. Chiamulera *et al.*, Nature Neuroscience 4(9):873-74 (2001)).

A Patente U.S. 6,495,550 de McNaughton-Smith *et al.* revela benzanilidas substituídas com piridina úteis como abridores de canais iónicos de potássio.

Na publicação internacional WO 94/05153 revelam-se compostos de benzeno substituídos úteis como herbicidas.

Na publicação internacional WO 04/058762 revelam-se compostos bicíclicos de 9 membros substituídos úteis como inibidores de MK-2.

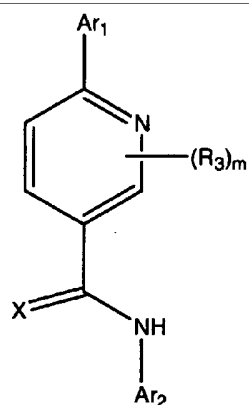
No Pedido de Patente do Reino Unido GB 2 276 162 revelam-se compostos de anilina e benzanilida úteis para o tratamento de distúrbios do sistema nervoso central, distúrbios endócrinos e disfunção sexual.

No Pedido de Patente do Reino Unido GB 2 276 163 revelam-se compostos de piridina úteis para o tratamento de distúrbios do sistema nervoso central, distúrbios endócrinos e disfunção sexual.

No Pedido de Patente Europeia EP 533267 revelam-se compostos de benzanilida úteis como antagonistas de 5-HT_{1D}.

Mantém-se uma necessidade na especialidade de compostos úteis para o tratamento ou prevenção da dor, IU, uma úlcera, DII, SCI, um distúrbio de dependência, doença de Parkinson, parkinsonismo, ansiedade, epilepsia, icto, uma convulsão, uma condição prurítica, psicose, um distúrbio cognitivo, um déficite de memória, função cerebral restrita, coreia de Huntington, esclerose lateral amiotrófica, demência, retinopatia, um espasmo muscular, uma enxaqueca, vômitos, discinesia ou depressão num animal.

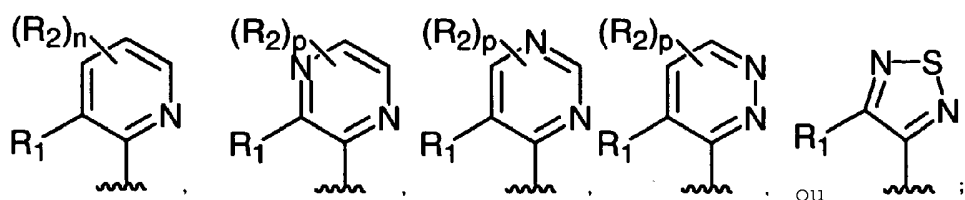
A presente invenção abrange compostos de fórmula (I):



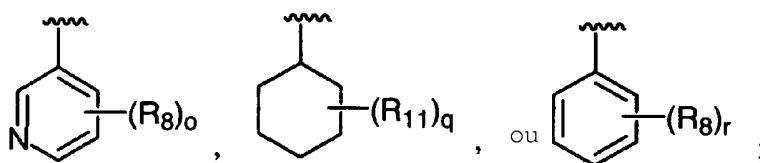
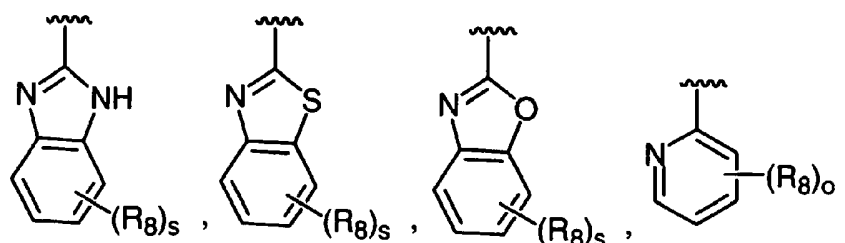
(I)

e seus sais farmacologicamente aceitáveis, onde

Ar_1 é



Ar_2 é



X é O ou S;

R_1 é -halo, $-CH_3$, $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$ ou $-CH_2(halo)$;

cada R_2 é independentemente:

(a) -halo, -OH, $-NH_2$, -CN ou $-NO_2$;

(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), -tricicloalcenilo(C₈-C₁₄), -heterociclo (3 a 7 membros) ou -biciclo-heterociclo (7 a 10 membros), estando cada um não substituído ou substituído com um ou mais grupos R₅; ou

(c) -fenilo, -naftilo, -arilo(C₁₄) ou -heteroarilo (5 a 10 membros), estando cada um não substituído ou substituído com um ou mais grupos R₆;

cada R₃ é independentemente:

(a) -halo, -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), -tricicloalcenilo(C₈-C₁₄), -heterociclo (3 a 7 membros) ou -biciclo-heterociclo (7 a 10 membros), estando cada um não substituído ou substituído com um ou mais grupos R₅; ou

(c) -fenilo, -naftilo, -arilo(C₁₄) ou -heteroarilo (5 a 10 membros), estando cada um não substituído ou substituído com um ou mais grupos R₆;

cada R₅ é independentemente -CN, -OH, -alquilo(C₁-C₆), -alcenilo(C₂-C₆), -halo, -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 R₆ é independentemente -alquilo(C₁-C₆), -alcenilo(C₂-C₆), -alcinilo(C₂-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), -cicloalcenilo(C₅-C₈), -fenilo, -heterociclo (3 a 5 membros), -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, -OH, -halo, -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 R₇ é independentemente -H, -alquilo(C₁-C₆), -alcenilo(C₂-C₆), -alcinilo(C₂-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), -cicloalcenilo(C₅-C₈), -fenilo, -heterociclo (3 a 5 membros), -C(halo)₃, -CH(halo)₂ ou CH₂(halo);

cada R_8 é 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, $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, $-CH_2(halo)$, $-CN$, $-OH$, $-halo$, $-N_3$, $-NO_2$, $-N(R_7)_2$, $-CH=NR_7$, $-NR_7OH$, $-OR_7$, $-COR_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-SR_7$, $-S(O)R_7$ ou $-S(O)_2R_7$;

cada R_{11} é 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, $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, $-CH_2(halo)$, $-CN$, $-OH$, $-halo$, $-N_3$, $-NO_2$, $-N(R_7)_2$, $-CH=NR_7$, $-NR_7OH$, $-OR_7$, $-COR_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-SR_7$, $-S(O)R_7$ ou $-S(O)_2R_7$;

cada halo é independentemente $-F$, $-Cl$, $-Br$ ou $-I$;

m é um número inteiro que varia de 0 a 3;

n é um número inteiro que varia de 0 a 3;

o é um número inteiro que varia de 0 a 4;

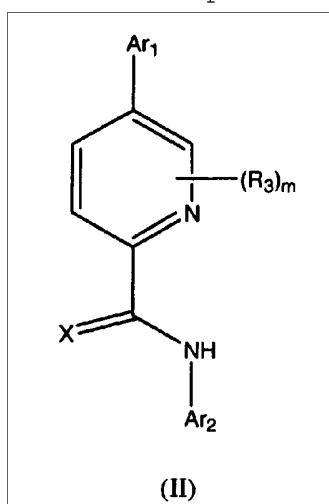
p é um número inteiro que varia de 0 a 2;

q é um número inteiro que varia de 0 a 6;

r é um número inteiro que varia de 0 a 5; e

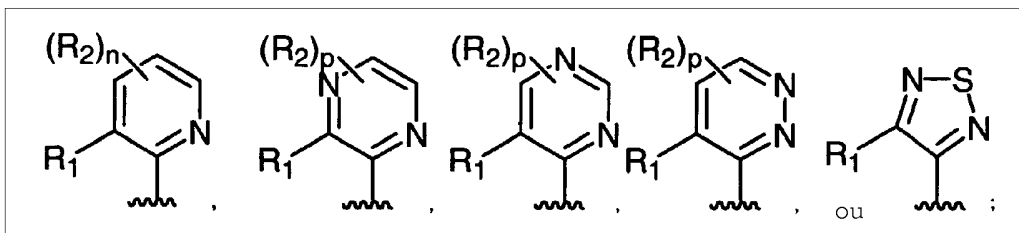
s é um número inteiro que varia de 0 a 4.

A invenção abrange ainda compostos de fórmula (II):

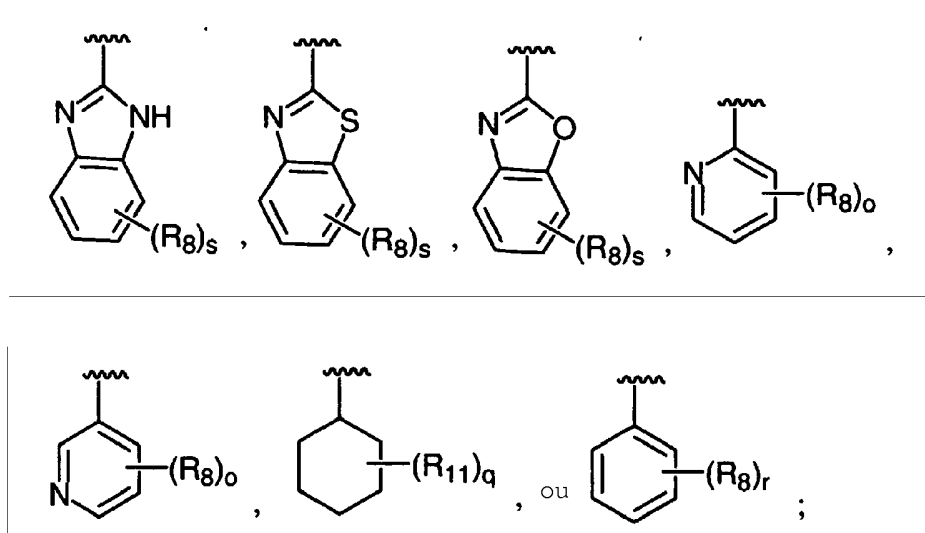


e seus sais farmacêuticamente aceitáveis, onde

Ar_1 é



Ar₂ é



X é O ou S;

R₁ é -halo, -CH₃, -C(halo)₃, -CH(halo)₂ ou -CH₂(halo);

cada R₂ é independentemente:

(a) -halo, -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), -tricicloalcenilo(C₈-C₁₄), -heterociclo (3 a 7 membros) ou -biciclo-heterociclo (7 a 10 membros), estando cada um não substituído ou substituído com um ou mais grupos R₅; ou

(c) -fenilo, -naftilo, -arilo(C₁₄) ou -heteroarilo (5 a 10 membros), estando cada um não substituído ou substituído com um ou mais grupos R₆;

cada R₃ é independentemente:

(a) -halo, -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), -tricicloalcenilo(C₈-C₁₄), -heterociclo (3 a 7 membros) ou -biciclo-heterociclo (7 a 10 membros), estando cada um não substituído ou substituído com um ou mais grupos R₅; ou

(c) -fenilo, -naftilo, -arilo(C₁₄) ou -heteroarilo (5 a 10 membros), estando cada um não substituído ou substituído com um ou mais grupos R₆;

cada R₅ é independentemente -CN, -OH, -alquilo(C₁-C₆), -alcenilo(C₂-C₆), -halo, -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 R₆ é independentemente -alquilo(C₁-C₆), -alcenilo(C₂-C₆), -alcinilo(C₂-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), -cicloalcenilo(C₅-C₈), -fenilo, -heterociclo (3 a 5 membros), -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, -OH, -halo, -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 R₇ é independentemente -H, -alquilo(C₁-C₆), -alcenilo(C₂-C₆), -alcinilo(C₂-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), -cicloalcenilo(C₅-C₈), -fenilo, -heterociclo (3 a 5 membros), -C(halo)₃, -CH(halo)₂ ou CH₂(halo);

cada R₈ é independentemente -alquilo(C₁-C₆), -alcenilo(C₂-C₆), -alcinilo(C₂-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), -cicloalcenilo(C₅-C₈), -fenilo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, -OH, -halo, -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 R₁₁ é independentemente -alquilo(C₁-C₆), -alcenilo(C₂-C₆), -alcinilo(C₂-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), -cicloalcenilo(C₅-C₈), -fenilo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, -OH, -halo, -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 halo é independentemente -F, -Cl, -Br ou -I;

m é um número inteiro que varia de 0 a 3;

n é um número inteiro que varia de 0 a 3;

o é um número inteiro que varia de 0 a 4;

p é um número inteiro que varia de 0 a 2;

q é um número inteiro que varia de 0 a 6;

r é um número inteiro que varia de 0 a 5; e

s é um número inteiro que varia de 0 a 4.

Um composto de fórmula (I) ou (II) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável (um "Composto de Piridileno") é útil para o tratamento ou prevenção da dor, IU, uma úlcera, DII, SCI, um distúrbio de dependência, doença de Parkinson, parkinsonismo, ansiedade, epilepsia, icto, uma convulsão, a condição prurítica, psicose, um distúrbio cognitivo, um déficite de memória, função cerebral restrita, coreia de Huntington, ELA, demência, retinopatia, um espasmo muscular, uma enxaqueca, vômitos, discinesia ou depressão (sendo cada uma, uma "Condição") num animal. Os compostos de piridileno podem assim ser utilizados no fabrico de um medicamento para o tratamento de uma Condição num animal disso necessitado.

A invenção também se refere a composições compreendendo uma quantidade eficaz de um Composto de Piridileno e um transportador ou excipiente farmaceuticamente aceitáveis. As composições são úteis para o tratamento ou prevenção de uma Condição num animal.

A invenção refere-se ainda à utilização de Compostos de Piridileno no fabrico de um medicamento para o tratamento de uma Condição, compreendendo a administração a um animal disso necessitado de uma quantidade eficaz de um Composto de Piridileno.

A invenção refere-se ainda à utilização de compostos de piridileno no fabrico de um medicamento para prevenção de uma Condição, compreendendo a administração, a um animal disso necessitado, de uma quantidade eficaz de um Composto de Piridileno.

A invenção refere-se também ainda a métodos para inibição da função do Receptor Vanilóide 1 ("VR1") numa célula, compreendendo o contacto de uma célula capaz de expressar VR1 com uma quantidade eficaz de um Composto de Piridileno.

A invenção refere-se também ainda a métodos para inibição da função de mGluR5 numa célula, compreendendo o contacto de uma célula capaz de expressar mGluR5 com uma quantidade eficaz de um Composto de Piridileno.

A invenção refere-se também ainda a métodos para inibição da função do receptor de glutamato metabotrópico 1 ("mGluR1") numa célula, compreendendo o contacto de uma célula capaz de expressar mGluR1 com uma quantidade eficaz de um Composto de Piridileno. Nestes métodos, as células respectivas não estão em contacto directo com o corpo animal ou humano. Quando as células estão em contacto directo com o corpo animal ou humano, a invenção refere-se à utilização de compostos de piridileno no fabrico de um medicamento para inibição de VR1, mGluR5 ou mGluR1.

A invenção refere-se também ainda a métodos para a preparação de uma composição, compreendendo o passo de mistura de um Composto de Piridileno e um transportador ou um excipiente farmacêuticamente aceitáveis.

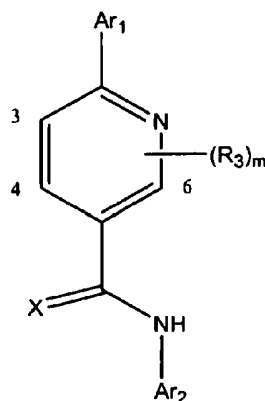
A invenção refere-se também ainda a um *kit* compreendendo um recipiente contendo uma quantidade eficaz de um Composto de Piridileno.

A presente invenção pode ser entendida mais completamente por referência à descrição detalhada e exemplos ilustrativos que se seguem, que se destinam a exemplificar concretizações não limitantes da invenção.

4. DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

4.1 COMPOSTOS DE PIRIDILENO DE FÓRMULA (I)

Como acima indicado, a presente invenção abrange compostos de fórmula (I)



e seus sais farmacêuticamente aceitáveis, onde Ar_1 , Ar_2 , R_3 , X e m estão definidos acima para os Compostos de Piridileno de fórmula (I).

Numa concretização, Ar_1 é um grupo piridilo;

Noutra concretização, Ar_1 é um grupo pirimidinilo.

Noutra concretização, Ar_1 é um grupo pirazinilo.

Noutra concretização, Ar_1 é um grupo piridazinilo.

Noutra concretização, Ar_1 é um grupo tiadiazolilo.

Noutra concretização, X é O.

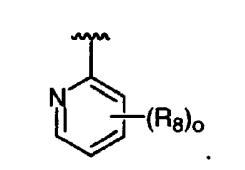
Noutra concretização, X é S.

Noutra concretização, Ar_2 é um grupo benzoimidazolilo.

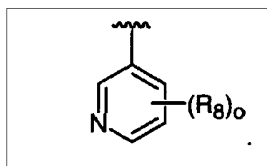
Noutra concretização, Ar_2 é um grupo benzotiazolilo.

Noutra concretização, Ar_2 é um grupo benzo-oxazolilo.

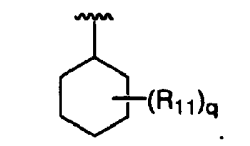
Noutra concretização, Ar_2 é



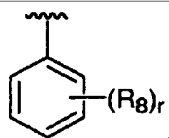
Noutra concretização, Ar_2 é



Noutra concretização, Ar_2 é



Noutra concretização, Ar_2 é



Noutra concretização, m é 0.

Noutra concretização, m é 1.

Noutra concretização, m é 2.

Noutra concretização, m é 3.

Noutra concretização, p é 0.

Noutra concretização, p é 1.

Noutra concretização, p é 2.

Noutra concretização, n é 0.

Noutra concretização, n é 1.

Noutra concretização, n é 2.

Noutra concretização, n é 3.

Noutra concretização, o é 0.

Noutra concretização, o é 1.

Noutra concretização, o é 2.

Noutra concretização, o é 3.

Noutra concretização, o é 4.

Noutra concretização, q é 0.

Noutra concretização, q é 1.

Noutra concretização, q é 2.

Noutra concretização, q é 3.

Noutra concretização, q é 4.

Noutra concretização, q é 5.

Noutra concretização, q é 6.

Noutra concretização, r é 0.

Noutra concretização, r é 1.

Noutra concretização, r é 2

Noutra concretização, r é 3

Noutra concretização, r é 4

Noutra concretização, r é 5

Noutra concretização, s é 0.

Noutra concretização, s é 1.

Noutra concretização, s é 2.

Noutra concretização, s é 3.

Noutra concretização, s é 4.

Noutra concretização, R_1 é -halo.

Noutra concretização, R_1 é -Cl.

Noutra concretização, R_1 é -Br.

Noutra concretização, R_1 é -I.

Noutra concretização, R_1 é -F.

Noutra concretização, R_1 é -CH₃.

Noutra concretização, R_1 é -C(halo)₃.

Noutra concretização, R_1 é -CH(halo)₂.

Noutra concretização, R_1 é -CH₂(halo).

Noutra concretização, n ou p é 1 e R_2 é -halo, -OH, -NH₂, -CN ou -NO₂.

Noutra concretização, n ou p é 1 e R_2 é -alquilo(C₁-C₁₀), -alcenilo(C₂-C₁₀), -alcinilo(C₂-C₁₀), -cicloalquilo(C₃-C₁₀), -bicicloalquilo(C₈-C₁₄), -tricicloalquilo(C₈-C₁₄), -cicloalcenilo(C₅-C₁₀), -bicicloalcenilo(C₈-C₁₄), -tricicloalcenilo(C₈-C₁₄), -heterociclo (3 a 7 membros) ou -biciclo-heterociclo (7 a 10 membros), estando cada um não substituído ou substituído com um ou mais grupos R_5 .

Noutra concretização, n ou p é 1 e R_2 é -fenilo, -naftilo, -arilo(C₁₄) ou -heteroarilo (5 a 10 membros), estando cada um não substituído ou substituído com um ou mais grupos R_6 .

Noutra concretização, m é 1 e R_3 é -halo, -CN, -OH, -NO₂ ou -NH₂.

Noutra concretização, m é 1 e R_3 é -alquilo(C₁-C₁₀), -alcenilo(C₂-C₁₀), -alcinilo(C₂-C₁₀), -cicloalquilo(C₃-C₁₀),

-bicicloalquilo(C₈-C₁₄), -tricicloalquilo(C₈-C₁₄), -cicloalcenilo(C₅-C₁₀), -bicicloalcenilo(C₈-C₁₄), -tricicloalcenilo(C₈-C₁₄), -heterociclo (3 a 7 membros) ou -biciclo-heterociclo (7 a 10 membros), estando cada um não substituído ou substituído com um ou mais grupos R₅.

Noutra concretização, m é 1 e R₃ é -fenilo, -naftilo, -arilo(C₁₄) ou -heteroarilo (5 a 10 membros), estando cada um não substituído ou substituído com um ou mais grupos R₆.

Noutra concretização, m é 1 e R₃ é -alquilo(C₁-C₁₀).

Noutra concretização, m é 1 e R₃ é -CH₃.

Noutra concretização, m é 1 e R₃ é -halo.

Noutra concretização, m é 1 e R₃ é -Cl.

Noutra concretização, m é 1 e R₃ é -Br.

Noutra concretização, m é 1 e R₃ é -I.

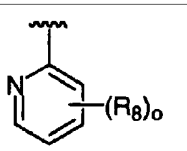
Noutra concretização, m é 1 e R₃ é -F.

Noutra concretização, Ar₂ é um grupo benzotiazolilo e s é 1.

Noutra concretização, Ar₂ é um grupo benzoimidazolilo e s é 1.

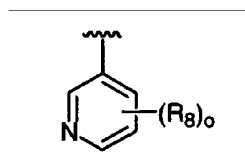
Noutra concretização, Ar₂ é um grupo benzo-oxazolilo e s é 1.

Noutra concretização, Ar₂ é



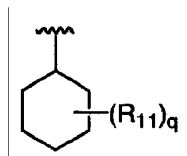
e o é 1.

Noutra concretização, Ar₂ é



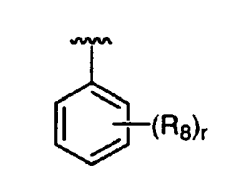
e o é 1.

Noutra concretização, Ar_2 é



e q é 1.

Noutra concretização, Ar_2 é



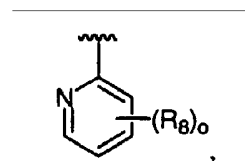
e r é 1.

Noutra concretização, Ar_2 é um grupo benzotiazolilo, s é 1 e R_8 é -halo ou -alquilo(C_1-C_6).

Noutra concretização, Ar_2 é um grupo benzoimidazolilo, s é 1 e R_8 é -halo ou -alquilo(C_1-C_6).

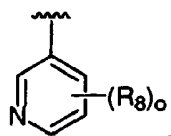
Noutra concretização, Ar_2 é um grupo benzo-oxazolilo, s é 1 e R_8 é -halo ou -alquilo(C_1-C_6).

Noutra concretização, Ar_2 é



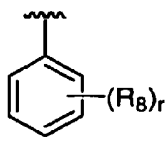
o é 1 e R_8 é -halo ou -alquilo(C_1-C_6).

Noutra concretização, Ar_2 é



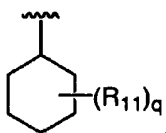
o é 1 e R_8 é -halo ou -alquilo(C_1-C_6).

Noutra concretização, Ar_2 é



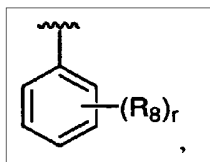
r é 1 e R_8 é -halo ou -alquilo (C_1-C_6).

Noutra concretização, Ar_2 é



q é 1 e R_{11} é -halo ou -alquilo (C_1-C_6).

Noutra concretização, Ar_2 é



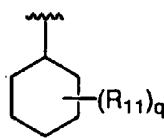
r é 1 e R_8 está na posição *para* do anel fenilo.

Noutra concretização, Ar_1 é um grupo piridilo, X é O, m é 0 e Ar_2 é um grupo benzotiazolilo.

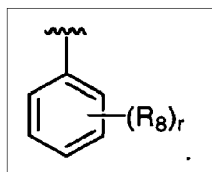
Noutra concretização, Ar_1 é um grupo piridilo, X é O, m é 0 e Ar_2 é um grupo benzo-oxazolilo.

Noutra concretização, Ar_1 é um grupo piridilo, X é O, m é 0 e Ar_2 é um grupo benzoimidazolilo.

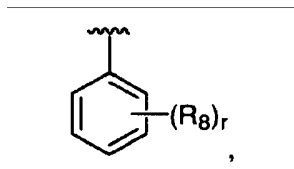
Noutra concretização, Ar_1 é um grupo piridilo, X é O, m é 0 e Ar_2 é



Noutra concretização, Ar_1 é um grupo piridilo, X é O, m é 0 e Ar_2 é

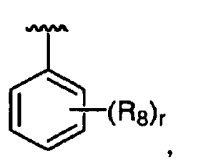


Noutra concretização, Ar_1 é um grupo piridilo, X é O , m é 0 , Ar_2 é



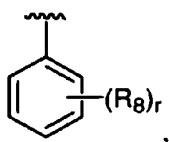
e R_8 é um -alquilo(C_1-C_6). Noutra concretização, r é 1 , o -alquilo(C_1-C_6) está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 , o -alquilo(C_1-C_6) é um grupo *terc*-butilo. Noutra concretização, r é 1 , o -alquilo(C_1-C_6) é um *terc*-butilo grupo e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 , o -alquilo(C_1-C_6) é um grupo *iso*-propilo. Noutra concretização, o -alquilo(C_1-C_6) é um grupo *iso*-propilo e está substituído na posição *para* do grupo fenilo.

Noutra concretização, Ar_1 é um grupo piridilo, X é O , m é 0 , Ar_2 é



r é 1 e R_8 é $-CF_3$. Noutra concretização, r é 1 e o $-CF_3$ está substituído na posição *para* do grupo fenilo.

Noutra concretização, Ar_1 é um grupo piridilo, X é O , m é 0 , Ar_2 é



r é 1 e R_8 é -halo. Noutra concretização, r é 1 e o -halo está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e -halo é $-Cl$. Noutra concretização, r é 1 e -halo é $-Cl$ e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e -halo é $-Br$. Noutra

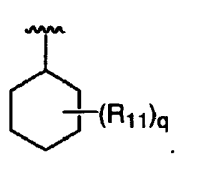
concretização, r é 1 e -halo é -Br e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e -halo é -I. Noutra concretização, r é 1 e -halo é -I e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e -halo é -F. Noutra concretização, r é 1 e -halo é -F e está substituído na posição *para* do grupo fenilo.

Noutra concretização, Ar_1 é um grupo pirazinilo, X é O, m é 0 e Ar_2 é um grupo benzotiazolilo.

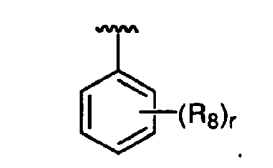
Noutra concretização, Ar_1 é um grupo pirazinilo, X é O, m é 0 e Ar_2 é um grupo benzo-oxazolilo.

Noutra concretização, Ar_1 é um grupo pirazinilo, X é O, m é 0 e Ar_2 é um grupo benzoimidazolilo.

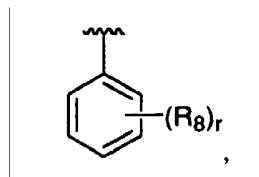
Noutra concretização, Ar_1 é um grupo pirazinilo, X é O, m é 0 e Ar_2 é



Noutra concretização, Ar_1 é um grupo pirazinilo, X é O, m é 0 e Ar_2 é



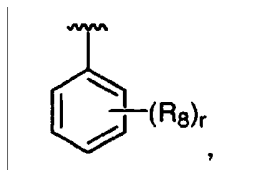
Noutra concretização, Ar_1 é um grupo pirazinilo, X é O, m é 0, Ar_2 é



r é 1 e R_8 é um -alquilo(C_1-C_6). Noutra concretização, r é 1 e o -alquilo(C_1-C_6) está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e o -alquilo(C_1-C_6) é um

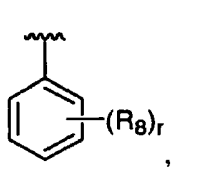
grupo *terc*-butilo. Noutra concretização, r é 1, o -alquilo(C_1-C_6) é um grupo *terc*-butilo e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e o -alquilo(C_1-C_6) é um grupo *iso*-propilo. Noutra concretização, r é 1, o -alquilo(C_1-C_6) é um grupo *iso*-propilo e está substituído na posição *para* do grupo fenilo.

Noutra concretização, Ar_1 é um grupo pirazinilo, X é O, m é 0, Ar_2 é



r é 1 e R_8 é $-CF_3$. Noutra concretização, o $-CF_3$ está substituído na posição *para* do grupo fenilo.

Noutra concretização, Ar_1 é um grupo pirazinilo, X é O, m é 0, Ar_2 é



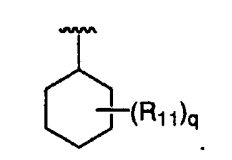
r é 1 e R_8 é -halo. Noutra concretização, r é 1 e o -halo está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e -halo é -Cl. Noutra concretização, r é 1 e -halo é -Cl e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e -halo é -Br. Noutra concretização, r é 1 e -halo é -Br e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e -halo é -I. Noutra concretização, r é 1, -halo é -I e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e -halo é -F. Noutra concretização, r é 1, -halo é -F e está substituído na posição *para* do grupo fenilo.

Noutra concretização, Ar_1 é um grupo pirimidinilo, X é O, m é 0 e Ar_2 é um grupo benzotiazolilo.

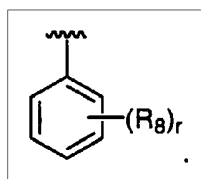
Noutra concretização, Ar_1 é um grupo pirimidinilo, X é O, m é 0 e Ar_2 é um grupo benzo-oxazolilo.

Noutra concretização, Ar_1 é um grupo pirimidinilo, X é O , m é 0 e Ar_2 é um grupo benzoimidazolilo.

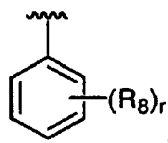
Noutra concretização, Ar_1 é um grupo pirimidinilo, X é O , m é 0 e Ar_2 é



Noutra concretização, Ar_1 é um grupo pirimidinilo, X é O , m é 0 e Ar_2 é

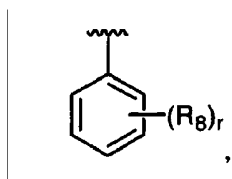


Noutra concretização, Ar_1 é um grupo pirimidinilo, X é O , m é 0 , Ar_2 é



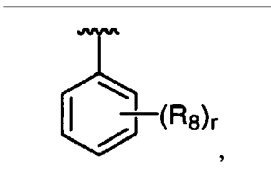
r é 1 e R_8 é um $-alquilo(C_1-C_6)$. Noutra concretização, r é 1 e o $-alquilo(C_1-C_6)$ está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e o $-alquilo(C_1-C_6)$ é um grupo *terc*-butilo. Noutra concretização, r é 1 e o $-alquilo(C_1-C_6)$ é um grupo *terc*-butilo e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e o $-alquilo(C_1-C_6)$ é um grupo *iso*-propilo. Noutra concretização, r é 1 e o $-alquilo(C_1-C_6)$ é um grupo *iso*-propilo e está substituído na posição *para* do grupo fenilo.

Noutra concretização, Ar_1 é um grupo pirimidinilo, X é O , m é 0 , Ar_2 é



r é 1 e R_8 é $-CF_3$. Noutra concretização, o $-CF_3$ está substituído na posição *para* do grupo fenilo.

Noutra concretização, Ar_1 é um grupo pirimidinilo, X é O , m é 0 , Ar_2 é



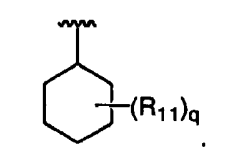
r é 1 e R_8 é $-halo$. Noutra concretização, r é 1 e o $-halo$ está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e $-halo$ é $-Cl$. Noutra concretização, r é 1 e $-halo$ é $-Cl$ e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e $-halo$ é $-Br$. Noutra concretização, r é 1 e $-halo$ é $-Br$ e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e $-halo$ é $-I$. Noutra concretização, r é 1 e $-halo$ é $-I$ e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e $-halo$ é $-F$. Noutra concretização, r é 1 e $-halo$ é $-F$ e está substituído na posição *para* do grupo fenilo.

Noutra concretização, Ar_1 é um grupo piridazinilo, X é O , m é 0 e Ar_2 é um grupo benzotiazolilo.

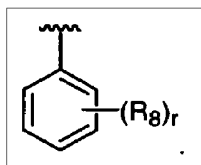
Noutra concretização, Ar_1 é um grupo piridazinilo, X é O , m é 0 e Ar_2 é um grupo benzo-oxazolilo.

Noutra concretização, Ar_1 é um grupo piridazinilo, X é O , m é 0 e Ar_2 é um grupo benzoimidazolilo.

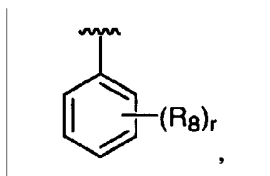
Noutra concretização, Ar_1 é um grupo piridazinilo, X é O , m é 0 e Ar_2 é



Noutra concretização, Ar_1 é um grupo piridazinilo, X é O , m é 0 e Ar_2 é

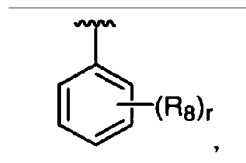


Noutra concretização, Ar_1 é um grupo piridazinilo, X é O , m é 0 , Ar_2 é



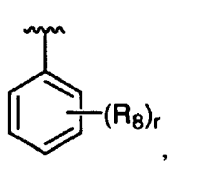
r é 1 e R_8 é um $-alquilo(C_1-C_6)$. Noutra concretização, r é 1 e o $-alquilo(C_1-C_6)$ está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e o $-alquilo(C_1-C_6)$ é um grupo *terc*-butilo. Noutra concretização, r é 1 e o $-alquilo(C_1-C_6)$ é um grupo *terc*-butilo e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e o $-alquilo(C_1-C_6)$ é um grupo *iso*-propilo. Noutra concretização, r é 1 e o $-alquilo(C_1-C_6)$ é um grupo *iso*-propilo e está substituído na posição *para* do grupo fenilo.

Noutra concretização, Ar_1 é um grupo piridazinilo, X é O , m é 0 , Ar_2 é



r é 1 e R_8 é $-CF_3$. Noutra concretização, o $-CF_3$ está substituído na posição *para* do grupo fenilo.

Noutra concretização, Ar_1 é um grupo piridazinilo, X é O , m é 0 , Ar_2 é



r é 1 e R_8 é $-halo$. Noutra concretização, r é 1 e o $-halo$ está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e $-halo$ é $-Cl$. Noutra concretização, r é 1 e $-halo$ é $-Cl$ e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e $-halo$ é $-Br$. Noutra concretização, r é 1 e $-halo$ é $-Br$ e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e $-halo$ é $-I$. Noutra concretização, r é 1 e $-halo$ é $-I$ e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e $-halo$ é $-F$. Noutra concretização, r é 1

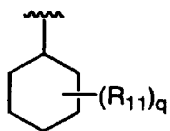
e -halo é -F e está substituído na posição *para* do grupo fenilo.

Noutra concretização, Ar_1 é um grupo tiadiazolilo, X é O, m é 0 e Ar_2 é um grupo benzotiazolilo.

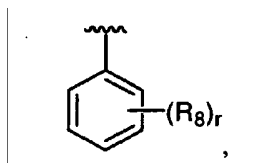
Noutra concretização, Ar_1 é um grupo tiadiazolilo, X é O, m é 0 e Ar_2 é um grupo benzo-oxazolilo.

Noutra concretização, Ar_1 é um grupo tiadiazolilo, X é O, m é 0 e Ar_2 é um grupo benzoimidazolilo.

Noutra concretização, Ar_1 é um grupo tiadiazolilo, X é O, m é 0 e Ar_2 é

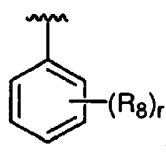


Noutra concretização, Ar_1 é um grupo tiadiazolilo, X é O, m é 0, Ar_2 é



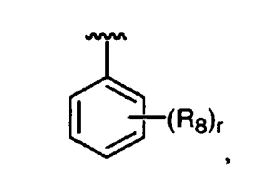
r é 1 e R_8 é um -alquilo(C_1-C_6). Noutra concretização, r é 1 e o -alquilo(C_1-C_6) está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e o -alquilo(C_1-C_6) é um grupo *terc*-butilo. Noutra concretização, r é 1 e o -alquilo(C_1-C_6) é um grupo *terc*-butilo e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e o -alquilo(C_1-C_6) é um grupo *iso*-propilo. Noutra concretização, r é 1 e o -alquilo(C_1-C_6) é um grupo *iso*-propilo e está substituído na posição *para* do grupo fenilo.

Noutra concretização, Ar_1 é um grupo tiadiazolilo, X é O, m é 0, Ar_2 é



r é 1 e R_8 é $-\text{CF}_3$. Noutra concretização, o $-\text{CF}_3$ está substituído na posição *para* do grupo fenilo.

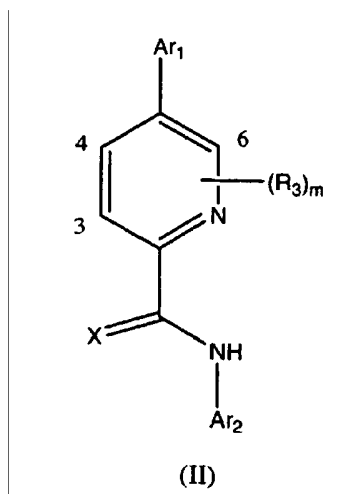
Noutra concretização, Ar_1 é um grupo tiadiazolilo, X é O, m é 0, Ar_2 é



r é 1 e R_8 é $-\text{halo}$. Noutra concretização, r é 1 e o $-\text{halo}$ está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e $-\text{halo}$ é $-\text{Cl}$. Noutra concretização, r é 1 e $-\text{halo}$ é $-\text{Cl}$ e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e $-\text{halo}$ é $-\text{Br}$. Noutra concretização, r é 1 e $-\text{halo}$ é $-\text{Br}$ e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e $-\text{halo}$ é $-\text{I}$. Noutra concretização, r é 1 e $-\text{halo}$ é $-\text{I}$ e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e $-\text{halo}$ é $-\text{F}$. Noutra concretização, r é 1 e $-\text{halo}$ é $-\text{F}$ e está substituído na posição *para* do grupo fenilo.

4.2 Compostos de Piridileno de Fórmula (II)

Os Compostos de Piridileno de fórmula (II) não fazem parte da invenção,



e seus sais farmacologicamente aceitáveis, onde Ar_1 , Ar_2 , X , R_3 e m estão definidos acima para os Compostos de Piridileno de fórmula (II).

Numa concretização, Ar_1 é um grupo piridilo;

Noutra concretização, grupo pirimidinilo.

Noutra concretização, Ar_1 é um grupo pirazinilo.

Noutra concretização, Ar_1 é um grupo piridazinilo.

Noutra concretização, Ar_1 é um grupo tiadiazolilo.

Noutra concretização, X é O.

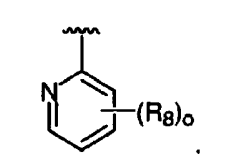
Noutra concretização, X é S.

Noutra concretização, Ar_2 é um grupo benzoimidazolilo.

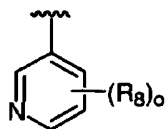
Noutra concretização, Ar_2 é um grupo benzotiazolilo.

Noutra concretização, Ar_2 é um grupo benzo-oxazolilo.

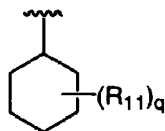
Noutra concretização, Ar_2 é



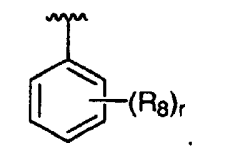
Noutra concretização, Ar_2 é



Noutra concretização, Ar_2 é



Noutra concretização, Ar_2 é



Noutra concretização, m é 0.

Noutra concretização, m é 1.

Noutra concretização, m é 2.

Noutra concretização, m é 3.

Noutra concretização, p é 0.

Noutra concretização, p é 1.

Noutra concretização, p é 2.

Noutra concretização, n é 0.

Noutra concretização, n é 1.

Noutra concretização, n é 2.

Noutra concretização, n é 3.

Noutra concretização, o é 0.

Noutra concretização, o é 1.

Noutra concretização, o é 2.

Noutra concretização, o é 3.

Noutra concretização, o é 4.

Noutra concretização, q é 0.

Noutra concretização, q é 1.

Noutra concretização, q é 2.

Noutra concretização, q é 3.

Noutra concretização, q é 4.

Noutra concretização, q é 5.

Noutra concretização, q é 6.

Noutra concretização, r é 0.

Noutra concretização, r é 1.

Noutra concretização, r é 2

Noutra concretização, r é 3

Noutra concretização, r é 4

Noutra concretização, r é 5

Noutra concretização, s é 0.

Noutra concretização, s é 1.

Noutra concretização, s é 2.

Noutra concretização, s é 3.

Noutra concretização, s é 4.

Noutra concretização, R_1 é -halo.

Noutra concretização, R_1 é -Cl.

Noutra concretização, R_1 é -Br.

Noutra concretização, R_1 é -I.

Noutra concretização, R_1 é -F.

Noutra concretização, R_1 é -CH₃.

Noutra concretização, R_1 é -C(halo)₃.

Noutra concretização, R_1 é -CH(halo)₂.

Noutra concretização, R_1 é $-\text{CH}_2(\text{halo})$.

Noutra concretização, n ou p é 1 e R_2 é $-\text{halo}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$ ou $-\text{NO}_2$.

Noutra concretização, n ou p é 1 e R_2 é $-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_{10})$, $-\text{alcenilo}(\text{C}_2-\text{C}_{10})$, $-\text{alcinilo}(\text{C}_2-\text{C}_{10})$, $-\text{cicloalquilo}(\text{C}_3-\text{C}_{10})$, $-\text{bicicloalquilo}(\text{C}_8-\text{C}_{14})$, $-\text{tricicloalquilo}(\text{C}_8-\text{C}_{14})$, $-\text{cicloalcenilo}(\text{C}_5-\text{C}_{10})$, $-\text{bicicloalcenilo}(\text{C}_8-\text{C}_{14})$, $-\text{tricicloalcenilo}(\text{C}_8-\text{C}_{14})$, $-\text{heterociclo}$ (3 a 7 membros) ou $-\text{biciclo-heterociclo}$ (7 a 10 membros), estando cada um não substituído ou substituído com um ou mais grupos R_5 .

Noutra concretização, n ou p é 1 e R_2 é $-\text{fenilo}$, $-\text{naftilo}$, $-\text{arilo}(\text{C}_{14})$ ou $-\text{heteroarilo}$ (5 a 10 membros), estando cada um não substituído ou substituído com um ou mais grupos R_6 .

Noutra concretização, m é 1 e R_3 é $-\text{halo}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$ ou $-\text{NH}_2$.

Noutra concretização, m é 1 e R_3 é $-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_{10})$, $-\text{alcenilo}(\text{C}_2-\text{C}_{10})$, $-\text{alcinilo}(\text{C}_2-\text{C}_{10})$, $-\text{cicloalquilo}(\text{C}_3-\text{C}_{10})$, $-\text{bicicloalquilo}(\text{C}_8-\text{C}_{14})$, $-\text{tricicloalquilo}(\text{C}_8-\text{C}_{14})$, $-\text{cicloalcenilo}(\text{C}_5-\text{C}_{10})$, $-\text{bicicloalcenilo}(\text{C}_8-\text{C}_{14})$, $-\text{tricicloalcenilo}(\text{C}_8-\text{C}_{14})$, $-\text{heterociclo}$ (3 a 7 membros) ou $-\text{biciclo-heterociclo}$ (7 a 10 membros), estando cada um não substituído ou substituído com um ou mais grupos R_5 .

Noutra concretização, m é 1 e R_3 é $-\text{fenilo}$, $-\text{naftilo}$, $-\text{arilo}(\text{C}_{14})$ ou $-\text{heteroarilo}$ (5 a 10 membros), estando cada um não substituído ou substituído com um ou mais grupos R_6 .

Noutra concretização, m é 1 e R_3 é $-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_{10})$.

Noutra concretização, m é 1 e R_3 é $-\text{CH}_3$.

Noutra concretização, m é 1 e R_3 é $-\text{halo}$.

Noutra concretização, m é 1 e R_3 é $-\text{Cl}$.

Noutra concretização, m é 1 e R_3 é -Br.

Noutra concretização, m é 1 e R_3 é -I.

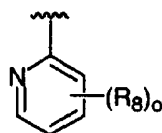
Noutra concretização, m é 1 e R_3 é -F.

Noutra concretização, Ar_2 é um grupo benzotiazolilo e s é 1.

Noutra concretização, Ar_2 é um grupo benzoimidazolilo e s é 1.

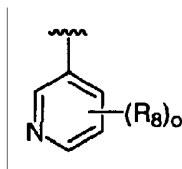
Noutra concretização, Ar_2 é um grupo benzo-oxazolilo e s é 1.

Noutra concretização, Ar_2 é



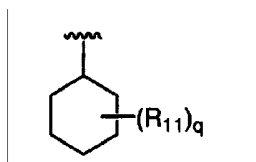
e o é 1.

Noutra concretização, Ar_2 é



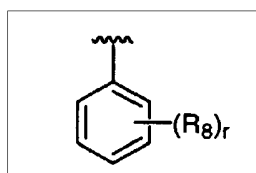
e o é 1.

Noutra concretização, Ar_2 é



e q é 1.

Noutra concretização, Ar_2 é



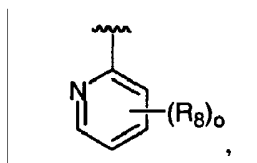
e r é 1.

Noutra concretização, Ar_2 é um grupo benzotiazolilo, s é 1 e R_8 é -halo ou -alquilo(C_1-C_6).

Noutra concretização, Ar_2 é um grupo benzoimidazolilo, s é 1 e R_8 é -halo ou -alquilo(C_1-C_6).

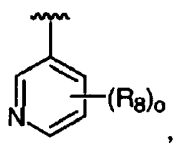
Noutra concretização, Ar_2 é um grupo benzo-oxazolilo, s é 1 e R_8 é -halo ou -alquilo(C_1-C_6).

Noutra concretização, Ar_2 é



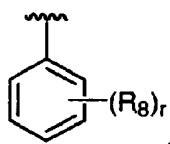
o é 1 e R_8 é -halo ou -alquilo(C_1-C_6).

Noutra concretização, Ar_2 é



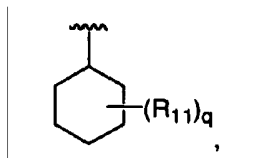
o é 1 e R_8 é -halo ou -alquilo(C_1-C_6).

Noutra concretização, Ar_2 é



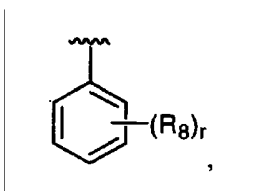
r é 1 e R_8 é -halo ou -alquilo(C_1-C_6).

Noutra concretização, Ar_2 é



q é 1 e R_{11} é -halo ou -alquilo(C_1-C_6).

Noutra concretização, Ar_2 é



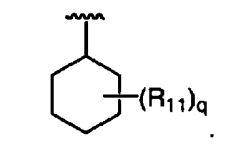
r é 1 e R_8 está na posição *para* do anel fenilo.

Noutra concretização, Ar_1 é um grupo piridilo, X é O , m é 0 e Ar_2 é um grupo benzotiazolilo.

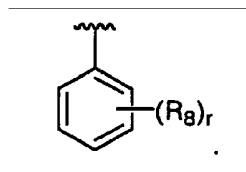
Noutra concretização, Ar_1 é um grupo piridilo, X é O , m é 0 e Ar_2 é um grupo benzo-oxazolilo.

Noutra concretização, Ar_1 é um grupo piridilo, X é O , m é 0 e Ar_2 é um grupo benzoimidazolilo.

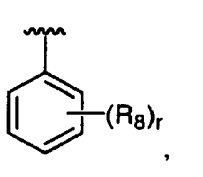
Noutra concretização, Ar_1 é um grupo piridilo, X é O , m é 0 e Ar_2 é



Noutra concretização, Ar_1 é um grupo piridilo, X é O , m é 0 e Ar_2 é

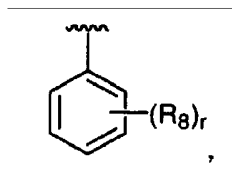


Noutra concretização, Ar_1 é um grupo piridilo, X é O , m é 0 , Ar_2 é



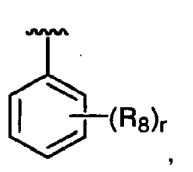
r é 1 e R_8 é um -alquilo(C_1-C_6). Noutra concretização, r é 1 e o -alquilo(C_1-C_6) está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e o -alquilo(C_1-C_6) é um grupo *terc*-butilo. Noutra concretização, r é 1 e o -alquilo(C_1-C_6) é um grupo *terc*-butilo e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e o -alquilo(C_1-C_6) é um grupo *iso*-propilo. Noutra concretização, r é 1 e o -alquilo(C_1-C_6) é um grupo *iso*-propilo e está substituído na posição *para* do grupo fenilo.

Noutra concretização, Ar_1 é um grupo piridilo, X é O , m é 0 , Ar_2 é



r é 1 e R_8 is $-CF_3$. Noutra concretização, o $-CF_3$ está substituído na posição *para* do grupo fenilo.

Noutra concretização, Ar_1 é um grupo piridilo, X é O, m é 0, Ar_2 é



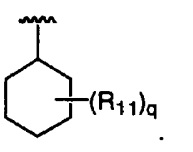
r é 1 e R_8 é $-\text{halo}$. Noutra concretização, r é 1 e o $-\text{halo}$ está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e $-\text{halo}$ é $-\text{Cl}$. Noutra concretização, r é 1 e $-\text{halo}$ é $-\text{Cl}$ e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e $-\text{halo}$ é $-\text{Br}$. Noutra concretização, r é 1 e $-\text{halo}$ é $-\text{Br}$ e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e $-\text{halo}$ é $-\text{I}$. Noutra concretização, r é 1 e $-\text{halo}$ é $-\text{I}$ e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e $-\text{halo}$ é $-\text{F}$. Noutra concretização, r é 1 e $-\text{halo}$ é $-\text{F}$ e está substituído na posição *para* do grupo fenilo.

Noutra concretização, Ar_1 é um grupo pirazinilo, X é O, m é 0 e Ar_2 é um grupo benzotiazolilo.

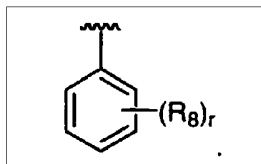
Noutra concretização, Ar_1 é um grupo pirazinilo, X é O, m é 0 e Ar_2 é um grupo benzo-oxazolilo.

Noutra concretização, Ar_1 é um grupo pirazinilo, X é O, m é 0 e Ar_2 é um grupo benzoimidazolilo.

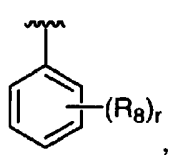
Noutra concretização, Ar_1 é um grupo pirazinilo, X é O, m é 0 e Ar_2 é



Noutra concretização, Ar_1 é um grupo pirazinilo, X é O , m é 0 e Ar_2 é

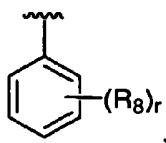


Noutra concretização, Ar_1 é um grupo pirazinilo, X é O , m é 0, Ar_2 é



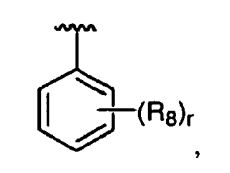
r é 1 e R_8 é um -alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$). Noutra concretização, r é 1 e o -alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$) está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e o -alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$) é um grupo *terc*-butilo. Noutra concretização, r é 1 e o -alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$) é um grupo *terc*-butilo e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e o -alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$) é um grupo *iso*-propilo. Noutra concretização, r é 1 e o -alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$) é um grupo *iso*-propilo e está substituído na posição *para* do grupo fenilo.

Noutra concretização, Ar_1 é um grupo pirazinilo, X é O , m é 0, Ar_2 é



r é 1 e R_8 é $-\text{CF}_3$. Noutra concretização, o $-\text{CF}_3$ está substituído na posição *para* do grupo fenilo.

Noutra concretização, Ar_1 é um grupo pirazinilo, X é O , m é 0, Ar_2 é



r é 1 e R_8 é -halo. Noutra concretização, r é 1 e o -halo está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e -halo é $-\text{Cl}$. Noutra concretização, r é 1 e -halo é $-\text{Cl}$ e está substituído na posição *para* do grupo

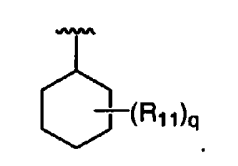
fenilo. Noutra concretização, r é 1 e -halo é -Br. Noutra concretização, r é 1 e -halo é -Br e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e -halo é -I. Noutra concretização, r é 1 e -halo é -I e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e -halo é -F. Noutra concretização, r é 1 e -halo é -F e está substituído na posição *para* do grupo fenilo.

Noutra concretização, Ar_1 é um grupo pirimidinilo, X é O, m é 0 e Ar_2 é um grupo benzotiazolilo.

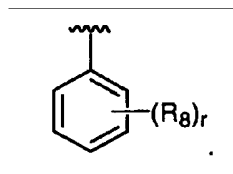
Noutra concretização, Ar_1 é um grupo pirimidinilo, X é O, m é 0 e Ar_2 é um grupo benzo-oxazolilo.

Noutra concretização, Ar_1 é um grupo pirimidinilo, X é O, m é 0 e Ar_2 é um grupo benzoimidazolilo.

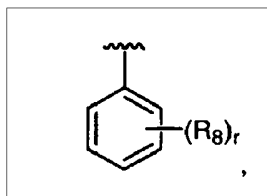
Noutra concretização, Ar_1 é um grupo pirimidinilo, X é O, m é 0 e Ar_2 é



Noutra concretização, Ar_1 é um grupo pirimidinilo, X é O, m é 0 e Ar_2 é



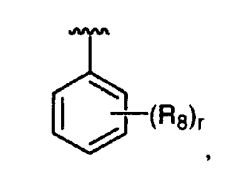
Noutra concretização, Ar_1 é um grupo pirimidinilo, X é O, m é 0, Ar_2 é



r é 1 e R_8 é um -alquilo(C_1-C_6). Noutra concretização, r é 1 e o -alquilo(C_1-C_6) está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e o -alquilo(C_1-C_6) é um grupo *terc*-butilo. Noutra concretização, r é 1 e o

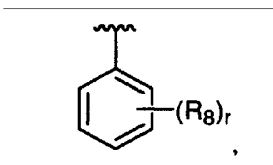
-alquilo(C₁-C₆) é um grupo *terc*-butilo substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, *r* é 1 e o -alquilo(C₁-C₆) é um grupo *iso*-propilo. Noutra concretização, *r* é 1 e o -alquilo(C₁-C₆) é um grupo *iso*-propilo substituído na posição *para* do grupo fenilo.

Noutra concretização, Ar₁ é um grupo pirimidinilo, X é O, *m* é 0, Ar₂ é



r é 1 e R₈ é -CF₃. Noutra concretização, o -CF₃ está substituído na posição *para* do grupo fenilo.

Noutra concretização, Ar₁ é um grupo pirimidinilo, X é O, *m* é 0, Ar₂ é



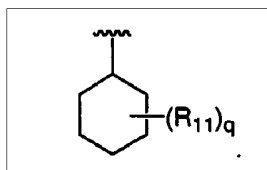
r é 1 e R₈ é -halo. Noutra concretização, *r* é 1 e o -halo está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, *r* é 1 e -halo é -Cl. Noutra concretização, *r* é 1 e -halo é -Cl e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, *r* é 1 e -halo é -Br. Noutra concretização, *r* é 1 e -halo é -Br e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, *r* é 1 e -halo é -I. Noutra concretização, *r* é 1 e -halo é -I e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, *r* é 1 e -halo é -F. Noutra concretização, *r* é 1 e -halo é -F e está substituído na posição *para* do grupo fenilo.

Noutra concretização, Ar₁ é um grupo piridazinilo, X é O, *m* é 0 e Ar₂ é um grupo benzotiazolilo.

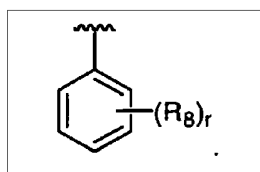
Noutra concretização, Ar₁ é um grupo piridazinilo, X é O, *m* é 0 e Ar₂ é um grupo benzo-oxazolilo.

Noutra concretização, Ar₁ é um grupo piridazinilo, X é O, *m* é 0 e Ar₂ é um grupo benzoimidazolilo.

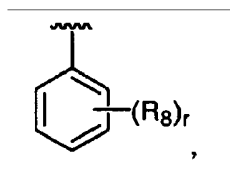
Noutra concretização, Ar_1 é um grupo piridazinilo, X é O , m é 0 e Ar_2 é



Noutra concretização, Ar_1 é um grupo piridazinilo, X é O , m é 0 e Ar_2 é

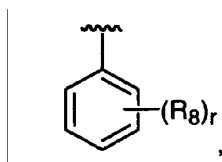


Noutra concretização, Ar_1 é um grupo piridazinilo, X é O , m é 0, Ar_2 é



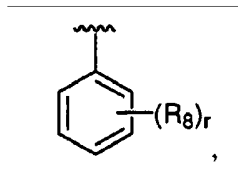
r é 1 e R_8 é um -alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$). Noutra concretização, r é 1 e o -alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$) está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e o -alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$) é um grupo *terc*-butilo. Noutra concretização, r é 1 e o -alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$) é um grupo *terc*-butilo e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e o -alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$) é um grupo *iso*-propilo. Noutra concretização, r é 1 e o -alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$) é um grupo *iso*-propilo e está substituído na posição *para* do grupo fenilo.

Noutra concretização, Ar_1 é um grupo piridazinilo, X é O , m é 0, Ar_2 é



r é 1 e R_8 é $-\text{CF}_3$. Noutra concretização, o $-\text{CF}_3$ está substituído na posição *para* do grupo fenilo.

Noutra concretização, Ar_1 é um grupo piridazinilo, X é O , m é 0, Ar_2 é



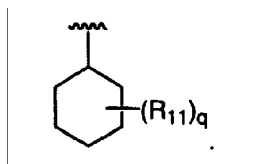
r é 1 e R_8 é -halo. Noutra concretização, r é 1 e o -halo está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e -halo é -Cl. Noutra concretização, r é 1 e -halo é -Cl e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e -halo é -Br. Noutra concretização, r é 1 e -halo é -Br e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e -halo é -I. Noutra concretização, r é 1 e -halo é -I e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e -halo é -F. Noutra concretização, r é 1 e -halo é -F e está substituído na posição *para* do grupo fenilo.

Noutra concretização, Ar_1 é um grupo tiadiazolilo, X é O, m é 0 e Ar_2 é um grupo benzotiazolilo.

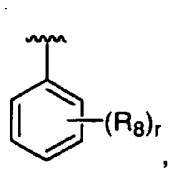
Noutra concretização, Ar_1 é um grupo tiadiazolilo, X é O, m é 0 e Ar_2 é um grupo benzo-oxazolilo.

Noutra concretização, Ar_1 é um grupo tiadiazolilo, X é O, m é 0 e Ar_2 é um grupo benzoimidazolilo.

Noutra concretização, Ar_1 é um grupo tiadiazolilo, X é O, m é 0 e Ar_2 é



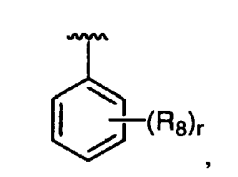
Noutra concretização, Ar_1 é um grupo tiadiazolilo, X é O, m é 0, Ar_2 é



r é 1 e R_8 é um -alquilo(C_1-C_6). Noutra concretização, r é 1 e o -alquilo(C_1-C_6) está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e o -alquilo(C_1-C_6) é um

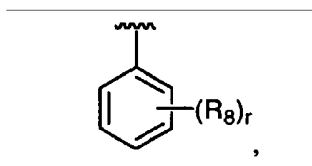
grupo *terc*-butilo. Noutra concretização, r é 1 e o -alquilo(C_1-C_6) é um grupo *terc*-butilo e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e o -alquilo(C_1-C_6) é um grupo *iso*-propilo. Noutra concretização, r é 1 e o -alquilo(C_1-C_6) é um grupo *iso*-propilo e está substituído na posição *para* do grupo fenilo.

Noutra concretização, Ar_1 é um grupo tiadiazolilo, X é O, m é 0, Ar_2 é



r é 1 e R_8 é $-CF_3$. Noutra concretização, o $-CF_3$ está substituído na posição *para* do grupo fenilo.

Noutra concretização, Ar_1 é um grupo tiadiazolilo, X é O, m é 0, Ar_2 é



r é 1 e R_8 é -halo. Noutra concretização, r é 1 e o -halo está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e -halo é -Cl. Noutra concretização, r é 1 e -halo é -Cl e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e -halo é -Br. Noutra concretização, r é 1 e -halo é -Br e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e -halo é -I. Noutra concretização, r é 1 e -halo é -I e está substituído na posição *para* do grupo fenilo. Noutra concretização, r é 1 e -halo é -F. Noutra concretização, r é 1 e -halo é -F e está substituído na posição *para* do grupo fenilo.

4.3 COMPOSTOS DE PIRIDILENO DE FÓRMULA (I) E (II)

Nos Compostos de Piridileno que possuem um grupo R_3 , o grupo R_3 pode estar ligado ao átomo de carbono na posição 3, 4 ou 6 do anel piridileno do Composto de Piridileno de fórmula (I) ou (II). Numa concretização, o grupo R_3 está ligado ao carbono na posição 3 do anel piridileno do Composto

de Piridileno de fórmula (I) ou (II). Noutra concretização, o grupo R_3 está ligado ao carbono na posição 4 do anel piridileno do Composto de Piridileno de fórmula (I) ou (II). Noutra concretização, o grupo R_3 está ligado ao carbono na posição 6 do anel piridileno do Composto de Piridileno de fórmula (I) ou (II).

Noutra concretização, o grupo R_3 é $-CH_3$ e o grupo R_3 está ligado ao carbono na posição 3 do anel piridileno do Composto de Piridileno de fórmula (I) ou (II). Noutra concretização, o grupo R_3 é $-CH_3$ e o grupo R_3 está ligado ao carbono na posição 4 do anel piridileno do Composto de Piridileno de fórmula (I) ou (II). Noutra concretização, o grupo R_3 é $-CH_3$ e o grupo R_3 está ligado ao carbono na posição 6 do anel piridileno do Composto de Piridileno de fórmula (I) ou (II).

Noutra concretização, o grupo R_3 é $-\text{halo}$ e o grupo R_3 está ligado ao carbono na posição 3 do anel piridileno do Composto de Piridileno de fórmula (I) ou (II). Noutra concretização, o grupo R_3 é $-\text{halo}$ e o grupo R_3 está ligado ao carbono na posição 4 do anel piridileno do Composto de Piridileno de fórmula (I) ou (II). Noutra concretização, o grupo R_3 é $-\text{halo}$ e o grupo R_3 está ligado ao carbono na posição 6 do anel piridileno do Composto de Piridileno de fórmula (I) ou (II).

Noutra concretização, o grupo R_3 é $-Cl$ e o grupo R_3 está ligado ao carbono na posição 3 do anel piridileno do Composto de Piridileno de fórmula (I) ou (II). Noutra concretização, o grupo R_3 é $-Cl$ e o grupo R_3 está ligado ao carbono na posição 4 do anel piridileno do Composto de Piridileno de fórmula (I) ou (II). Noutra concretização, o grupo R_3 é $-Cl$ e o grupo R_3 está ligado ao carbono na posição 6 do anel piridileno do Composto de Piridileno de fórmula (I) ou (II).

Noutra concretização, o grupo R_3 é $-Br$ e o grupo R_3 está ligado ao carbono na posição 3 do anel piridileno do Composto de Piridileno de fórmula (I) ou (II). Noutra concretização, o grupo R_3 é $-Br$ e o grupo R_3 está ligado ao carbono na posição 4 do anel piridileno do Composto de Piridileno de fórmula (I) ou (II). Noutra concretização, o grupo R_3 é $-Br$ e

o grupo R_3 está ligado ao carbono na posição 6 do anel piridileno do Composto de Piridileno de fórmula (I) ou (II).

Noutra concretização, o grupo R_3 é -F e o grupo R_3 está ligado ao carbono na posição 3 do anel piridileno do Composto de Piridileno de fórmula (I) ou (II). Noutra concretização, o grupo R_3 é -F e o grupo R_3 está ligado ao carbono na posição 4 do anel piridileno do Composto de Piridileno de fórmula (I) ou (II). Noutra concretização, o grupo R_3 é -F e o grupo R_3 está ligado ao carbono na posição 6 do anel piridileno do Composto de Piridileno de fórmula (I) ou (II).

Noutra concretização, o grupo R_3 é -I e o grupo R_3 está ligado ao carbono na posição 3 do anel piridileno do Composto de Piridileno de fórmula (I) ou (II). Noutra concretização, o grupo R_3 é -I e o grupo R_3 está ligado ao carbono na posição 4 do anel piridileno do Composto de Piridileno de fórmula (I) ou (II). Noutra concretização, o grupo R_3 é -I e o grupo R_3 está ligado ao carbono na posição 6 do anel piridileno do Composto de Piridileno de fórmula (I) ou (II).

Os isómeros ópticos dos Compostos de Piridileno podem ser obtidos através de técnicas conhecidas tais como cromatografia quiral ou formação de sais diastereoméricos a partir de um ácido ou uma base opticamente activos.

Em adição, um ou mais hidrogénios, carbonos ou outros átomos de um Composto de Piridileno podem ser substituídos por um isótopo do hidrogénio, do carbono ou de outros átomos. Estes compostos, que estão abrangidos na presente invenção, são úteis como ferramentas de investigação e de diagnóstico em estudos farmacocinéticos do metabolismo e em ensaios de ligação.

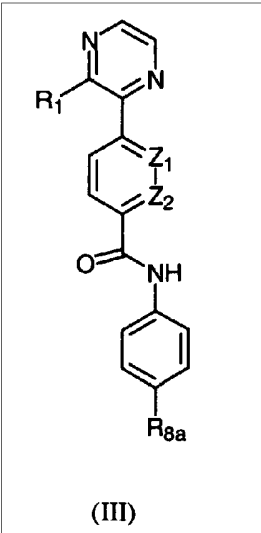
Compostos de Piridileno ilustrativos estão enumerados adiante nas Tabelas 1-10.

Para a estrutura química representada, e.g., no topo de cada uma das Tabelas 1-5, a é independentemente 0 ou 1. Quando $a = 0$, o grupo na posição "a" é -H. Quando $a = 1$, o grupo na posição "a" (R_{8a}) é diferente de -H, i.e., é R_8 .

Para a estrutura química representada, e.g., no topo de cada uma das Tabelas 6-10, a é independentemente 0 ou 1. Quando a = 0, o grupo na posição "a" é -H. Quando a = 1, o grupo na posição "a" ($(R_8)_a$) é diferente de -H, i.e., é R_8 .

Para a estrutura química representada, e.g., no topo de cada uma das Tabelas 6-10, b é independentemente 0 ou 1. Quando b = 0, o grupo na posição "b" é -H. Quando b = 1, o grupo na posição "b" ($(R_8)_b$) é diferente de -H, i.e., é R_8 .

Tabela 1

 (III)		
e seus sais farmacologicamente aceitáveis, onde:		
Composto	R_1	R_{8a}
A1(a e b)	-Cl	-H
A2(a e b)	-Cl	- <i>terc</i> -butilo
A3(a e b)	-Cl	- <i>iso</i> -butilo
A4(a e b)	-Cl	- <i>sec</i> -butilo
A5(a e b)	-Cl	- <i>iso</i> -propilo
A6(a e, b)	-Cl	-n-propilo
A7(a e b)	-Cl	-ciclo-hexilo
A8(a e b)	-Cl	- <i>terc</i> -butoxi
A9(a e b)	-Cl	- <i>iso</i> -propoxi
A10(a e b)	-Cl	-CF ₃

A11(a e b)	-Cl	-OCF ₃
A12(a e b)	-Cl	-Cl
A13(a e b)	-Cl	-Br
A14(a e b)	-Cl	-I
A15(a e b)	-Cl	-n-butilo
A16(a e b)	-Cl	-n-propilo
A17(a e b)	-F	-H
A18(a e b)	-F	- <i>terc</i> -butilo
A19(a e b)	-F	- <i>iso</i> -butilo
A20(a e b)	-F	- <i>sec</i> -butilo
A21(a e b)	-F	- <i>iso</i> -propilo
A22(a e b)	-F	-n-propilo
A23(a e b)	-F	-ciclo-hexilo
A24(a e b)	-F	- <i>terc</i> -butoxi
A25(a e b)	-F	- <i>iso</i> -propoxi
A26(a e b)	-F	-CF ₃
A27(a e b)	-F	-OCF ₃
A28(a e b)	-F	-Cl
A29(a e b)	-F	-Br
A30(a e b)	-F	-I
A31(a e b)	-F	-n-butilo
A32(a e b)	-F	-n-propilo
A33(a e b)	-CH ₃	-H
A34(a e b)	-CH ₃	- <i>iso</i> -butilo
A35(a e b)	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo
A36(a e b)	-CH ₃	- <i>sec</i> -butilo
A37(a e b)	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo
A38(a e b)	-CH ₃	-n-propilo
A39(a e b)	-CH ₃	-ciclo-hexilo
A40(a e b)	-CH ₃	- <i>terc</i> -butoxi
A41(a e b)	-CH ₃	- <i>iso</i> -propoxi
A42(a e b)	-CH ₃	-CF ₃

A43(a e b)	-CH ₃	-OCF ₃
A44(a e b)	-CH ₃	-Cl
A45(a e b)	-CH ₃	-Br
A46(a e b)	-CH ₃	-I
A47(a e b)	-CH ₃	-n-butilo
A48(a e b)	-CH ₃	-n-propilo
A49(a e b)	-CF ₃	-H
A50(a e b)	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo
A51(a e b)	-CF ₃	- <i>iso</i> -butilo
A52(a e b)	-CF ₃	- <i>sec</i> -butilo
A53(a e b)	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo
A54(a e b)	-CF ₃	-n-propilo
A55(a e b)	-CF ₃	-ciclo-hexilo
A56(a e b)	-CF ₃	- <i>terc</i> -butoxi
A57(a e b)	-CF ₃	- <i>iso</i> -propoxi
A58(a e b)	-CF ₃	-CF ₃
A59(a e b)	-CF ₃	-OCF ₃
A60(a e b)	-CF ₃	-Cl
A61(a e b)	-CF ₃	-Br
A62(a e b)	-CF ₃	-I
A63(a e b)	-CF ₃	-n-butilo
A64(a e b)	-CF ₃	-n-propilo
A65(a e b)	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butilo
A66(a e b)	-CHF ₂	-H
A67(a e b)	-CHF ₂	- <i>iso</i> -butilo
A68(a e b)	-CHF ₂	- <i>sec</i> -butilo
A69(a e b)	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo
A70(a e b)	-CHF ₂	-n-propilo
A71(a e b)	-CHF ₂	-ciclo-hexilo
A72(a e b)	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butoxi
A73(a e b)	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propoxi
A74(a e b)	-CHF ₂	-CF ₃

A75(a e b)	-CHF ₂	-OCF ₃
A76(a e b)	-CHF ₂	-Cl
A77(a e b)	-CHF ₂	-Br
A78(a e b)	-CHF ₂	-I
A79(a e b)	-CHF ₂	-n-butilo
A80(a e b)	-CHF ₂	-n-propilo
A81(a e b)	-Br	-H
A82(a e b)	-Br	- <i>terc</i> -butilo
A83(a e b)	-Br	- <i>iso</i> -butilo
A84(a e b)	-Br	- <i>sec</i> -butilo
A85(a e b)	-Br	- <i>iso</i> -propilo
A86(a e b)	-Br	-n-propilo
A87(a e b)	-Br	-ciclo-hexilo
A88(a e b)	-Br	- <i>terc</i> -butoxi
A89(a e b)	-Br	- <i>iso</i> -propoxi
A90(a e b)	-Br	-CF ₃
A91(a e b)	-Br	-OCF ₃
A92(a e b)	-Br	-Cl
A93(a e b)	-Br	-Br
A94(a e b)	-Br	-I
A95(a e b)	-Br	-n-butilo
A96(a e b)	-Br	-n-propilo
A97(a e b)	-I	- <i>terc</i> -butilo
A98(a e b)	-I	-H
A99(a e b)	-I	- <i>iso</i> -butilo
A100(a e b)	-I	- <i>sec</i> -butilo
A101(a e b)	-I	- <i>iso</i> -propilo
A102(a e b)	-I	-n-propilo
A103(a e b)	-I	-ciclo-hexilo
A104(a e b)	-I	- <i>terc</i> -butoxi
A105(a e b)	-I	- <i>iso</i> -propoxi
A106(a e b)	-I	-CF ₃

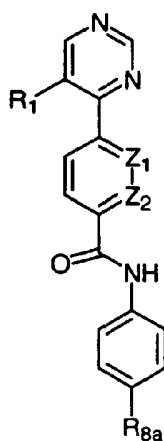
A107(a e b)	-I	-OCF ₃
A108(a e b)	-I	-Cl
A109(a e b)	-I	-Br
A110(a e b)	-I	-I
A111(a e b)	-I	-n-butilo
A112(a e b)	-I	-n-propilo

Na coluna intitulada "Composto":

(a) significa Z₁ é CH e Z₂ é N; e

(b) significa Z₁ é N e Z₂ é CH.

Tabela 2



(IV)

e seus sais farmacologicamente aceitáveis, onde:

Composto	R ₁	R _{8a}
B1(a e b)	-Cl	-H
B2(a e b)	-Cl	- <i>terc</i> -butilo
B3(a e b)	-Cl	- <i>iso</i> -butilo
B4(a e b)	-Cl	- <i>sec</i> -butilo
B5(a e b)	-Cl	- <i>iso</i> -propilo
B6(a e b)	-Cl	-n-propilo
B7(a e b)	-Cl	-ciclo-hexilo

B8(a e b)	-Cl	- <i>terc</i> -butoxi
B9(a e b)	-Cl	- <i>iso</i> -propoxi
B10(a e b)	-Cl	-CF ₃
B11(a e b)	-Cl	-OCF ₃
B12(a e b)	-Cl	-Cl
B13(a e b)	-Cl	-Br
B14(a e b)	-Cl	-I
B15(a e b)	-Cl	-n-butilo
B16(a e b)	-Cl	-n-propilo
B17(a e b)	-F	-H
B18(a e b)	-F	- <i>terc</i> -butilo
B19(a e b)	-F	- <i>iso</i> -butilo
B20(a e b)	-F	- <i>sec</i> -butilo
B21(a e b)	-F	- <i>iso</i> -propilo
B22(a e b)	-F	-n-propilo
B23(a e b)	-F	-ciclo-hexilo
B24(a e b)	-F	- <i>terc</i> -butoxi
B25(a e b)	-F	- <i>iso</i> -propoxi
B26(a e b)	-F	-CF ₃
B27(a e b)	-F	-OCF ₃
B28(a e b)	-F	-Cl
B29(a e b)	-F	-Br
B30(a e b)	-F	-I
B31(a e b)	-F	-n-butilo
B32(a e b)	-F	-n-propilo
B33(a e b)	-CH ₃	-H
B34(a e b)	-CH ₃	- <i>iso</i> -butilo
B35(a e b)	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo
B36(a e b)	-CH ₃	- <i>sec</i> -butilo
B37(a e b)	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo
B38(a e b)	-CH ₃	-n-propilo
B39(a e b)	-CH ₃	-ciclo-hexilo

B40(a e b)	-CH ₃	- <i>terc</i> -butoxi
B41(a e b)	-CH ₃	- <i>iso</i> -propoxi
B42(a e b)	-CH ₃	-CF ₃
B43(a e b)	-CH ₃	-OCF ₃
B44(a e b)	-CH ₃	-Cl
B45(a e b)	-CH ₃	-Br
B46(a e b)	-CH ₃	-I
B47(a e b)	-CH ₃	-n-butilo
B48(a e b)	-CH ₃	-n-propilo
B49(a e b)	-CF ₃	-H
B50(a e b)	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo
B51(a e b)	-CF ₃	- <i>iso</i> -butilo
B52(a e b)	-CF ₃	- <i>sec</i> -butilo
B53(a e b)	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo
B54(a e b)	-CF ₃	-n-propilo
B55(a e b)	-CF ₃	-ciclo-hexilo
B56(a e b)	-CF ₃	- <i>terc</i> -butoxi
B57(a e b)	-CF ₃	- <i>iso</i> -propoxi
B58(a e b)	-CF ₃	-CF ₃
B59(a e b)	-CF ₃	-OCF ₃
B60(a e b)	-CF ₃	-Cl
B61(a e b)	-CF ₃	-Br
B62(a e b)	-CF ₃	-I
B63(a e b)	-CF ₃	-n-butilo
B64(a e b)	-CF ₃	-n-propilo
B65(a e b)	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butilo
B66(a e b)	-CHF ₂	-H
B67(a e b)	-CHF ₂	- <i>iso</i> -butilo
B68(a e b)	-CHF ₂	- <i>sec</i> -butilo
B69(a e b)	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo
B70(a e b)	-CHF ₂	-n-propilo
B71(a e b)	-CHF ₂	-ciclo-hexilo

B72(a e b)	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butoxi
B73(a e b)	-CHF ₂	-iso-propoxi
B74(a e b)	-CHF ₂	-CF ₃
B75(a e b)	-CHF ₂	-OCF ₃
B76(a e b)	-CHF ₂	-Cl
B77(a e b)	-CHF ₂	-Br
B78(a e b)	-CHF ₂	-I
B79(a e b)	-CHF ₂	-n-butilo
B80(a e b)	-CHF ₂	-n-propilo
B81(a e b)	-Br	-H
B82(a e b)	-Br	- <i>terc</i> -butilo
B83(a e b)	-Br	-iso-butilo
B84(a e b)	-Br	- <i>sec</i> -butilo
B85(a e b)	-Br	-iso-propilo
B86(a e b)	-Br	-n-propilo
B87(a e b)	-Br	-ciclo-hexilo
B88(a e b)	-Br	- <i>terc</i> -butoxi
B89(a e b)	-Br	-iso-propoxi
B90(a e b)	-Br	-CF ₃
B91(a e b)	-Br	-OCF ₃
B92(a e b)	-Br	-Cl
B93(a e b)	-Br	-Br
B94(a e b)	-Br	-I
B95(a e b)	-Br	-n-butilo
B96(a e b)	-Br	-n-propilo
B97(a e b)	-I	- <i>terc</i> -butilo
B98(a e b)	-I	-H
B99(a e b)	-I	-iso-butilo
B100(a e b)	-I	- <i>sec</i> -butilo
B101(a e b)	-I	-iso-propilo
B102(a e b)	-I	-n-propilo
B103(a e b)	-I	-ciclo-hexilo

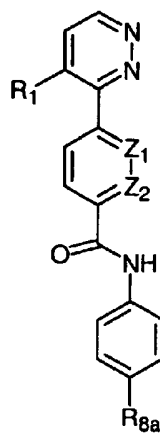
B104(a e b)	-I	- <i>terc</i> -butoxi
B105(a e b)	-I	- <i>iso</i> -propoxi
B106(a e b)	-I	-CF ₃
B107(a e b)	-I	-OCF ₃
B108(a e b)	-I	-Cl
B109(a e b)	-I	-Br
B110(a e b)	-I	-I
B111(a e b)	-I	-n-butilo
B112(a e b)	-I	-n-propilo

Na coluna intitulada "Composto":

(a) significa Z₁ é CH e Z₂ é N; e

(b) significa Z₁ é N e Z₂ é CH.

Tabela 3



(V)

e seus sais farmacêuticamente aceitáveis, onde:

Composto	R ₁	R _{8a}
C1(a e b)	-Cl	-H
C2(a e b)	-Cl	- <i>terc</i> -butilo
C3(a e b)	-Cl	- <i>iso</i> -butilo
C4(a e b)	-Cl	- <i>sec</i> -butilo

C5(a e b)	-Cl	- <i>iso</i> -propilo
C6(a e b)	-Cl	-n-propilo
C7(a e b)	-Cl	-ciclo-hexilo
C8(a e b)	-Cl	- <i>terc</i> -butoxi
C9(a e b)	-Cl	- <i>iso</i> -propoxi
C10(a e b)	-Cl	-CF ₃
C11(a e b)	-Cl	-OCF ₃
C12(a e b)	-Cl	-Cl
C13(a e b)	-Cl	-Br
C14(a e b)	-Cl	-I
C15(a e b)	-Cl	-n-butilo
C16(a e b)	-Cl	-n-propilo
C17(a e b)	-F	-H
C18(a e b)	-F	- <i>terc</i> -butilo
C19(a e b)	-F	- <i>iso</i> -butilo
C20(a e b)	-F	- <i>sec</i> -butilo
C21(a e b)	-F	- <i>iso</i> -propilo
C22(a e b)	-F	-n-propilo
C23(a e b)	-F	-ciclo-hexilo
C24(a e b)	-F	- <i>terc</i> -butoxi
C25(a e b)	-F	- <i>iso</i> -propoxi
C26(a e b)	-F	-CF ₃
C27(a e b)	-F	-OCF ₃
C28(a e b)	-F	-Cl
C29(a e b)	-F	-Br
C30(a e b)	-F	-I
C31(a e b)	-F	-n-butilo
C32(a e b)	-F	-n-propilo
C33(a e b)	-CH ₃	-H
C34(a e b)	-CH ₃	- <i>iso</i> -butilo
C35(a e b)	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo
C36(a e b)	-CH ₃	- <i>sec</i> -butilo
C37(a e b)	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo
C38(a e b)	-CH ₃	-n-propilo

C39(a e b)	-CH ₃	-ciclo-hexilo
C40(a e b)	-CH ₃	- <i>terc</i> -butoxi
C41(a e b)	-CH ₃	- <i>iso</i> -propoxi
C42(a e b)	-CH ₃	-CF ₃
C43(a e b)	-CH ₃	-OCF ₃
C44(a e b)	-CH ₃	-Cl
C45(a e b)	-CH ₃	-Br
C46(a e b)	-CH ₃	-I
C47(a e b)	-CH ₃	-n-butilo
C48(a e b)	-CH ₃	-n-propilo
C49(a e b)	-CF ₃	-H
C50(a e b)	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo
C51(a e b)	-CF ₃	- <i>iso</i> -butilo
C52(a e b)	-CF ₃	- <i>sec</i> -butilo
C53(a e b)	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo
C54(a e b)	-CF ₃	-n-propilo
C55(a e b)	-CF ₃	-ciclo-hexilo
C56(a e b)	-CF ₃	- <i>terc</i> -butoxi
C57(a e b)	-CF ₃	- <i>iso</i> -propoxi
C58(a e b)	-CF ₃	-CF ₃
C59(a e b)	-CF ₃	-OCF ₃
C60(a e b)	-CF ₃	-Cl
C61(a e b)	-CF ₃	-Br
C62(a e b)	-CF ₃	-I
C63(a e b)	-CF ₃	-n-butilo
C64(a e b)	-CF ₃	-n-propilo
C65(a e b)	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butilo
C66(a e b)	-CHF ₂	-H
C67(a e b)	-CHF ₂	- <i>iso</i> -butilo
C68(a e b)	-CHF ₂	- <i>sec</i> -butilo
C69(a e b)	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo
C70(a e b)	-CHF ₂	-n-propilo
C71(a e b)	-CHF ₂	-ciclo-hexilo
C72(a e b)	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butoxi

C73(a e b)	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propoxi
C74(a e b)	-CHF ₂	-CF ₃
C75(a e b)	-CHF ₂	-OCF ₃
C76(a e b)	-CHF ₂	-Cl
C77(a e b)	-CHF ₂	-Br
C78(a e b)	-CHF ₂	-I
C79(a e b)	-CHF ₂	-n-butilo
C80(a e b)	-CHF ₂	-n-propilo
C81(a e b)	-Br	-H
C82(a e b)	-Br	- <i>terc</i> -butilo
C83(a e b)	-Br	- <i>iso</i> -butilo
C84(a e b)	-Br	- <i>sec</i> -butilo
C85(a e b)	-Br	- <i>iso</i> -propilo
C86(a e b)	-Br	-n-propilo
C87(a e b)	-Br	-ciclo-hexilo
C88(a e b)	-Br	- <i>terc</i> -butoxi
C89(a e b)	-Br	- <i>iso</i> -propoxi
C90(a e b)	-Br	-CF ₃
C91(a e b)	-Br	-OCF ₃
C92(a e b)	-Br	-Cl
C93(a e b)	-Br	-Br
C94(a e b)	-Br	-I
C95(a e b)	-Br	-n-butilo
C96(a e b)	-Br	-n-propilo
C97(a e b)	-I	- <i>terc</i> -butilo
C98(a e b)	-I	-H
C99(a e b)	-I	- <i>iso</i> -butilo
C100(a e b)	-I	- <i>sec</i> -butilo
C101(a e b)	-I	- <i>iso</i> -propilo
C102(a e b)	-I	-n-propilo
C103(a e b)	-I	-ciclo-hexilo
C104(a e b)	-I	- <i>terc</i> -butoxi
C105(a e b)	-I	- <i>iso</i> -propoxi
C106(a e b)	-I	-CF ₃

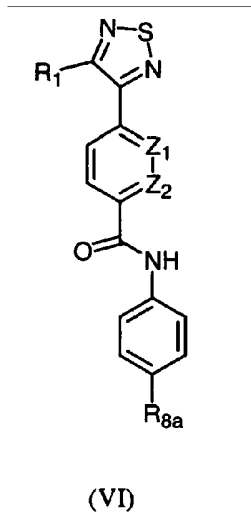
C107(a e b)	-I	-OCF ₃
C108(a e b)	-I	-Cl
C109(a e b)	-I	-Br
C110(a e b)	-I	-I
C111(a e b)	-I	-n-butilo
C112(a e b)	-I	-n-propilo

Na coluna intitulada "Composto":

(a) significa Z₁ é CH e Z₂ é N; e

(b) significa Z₁ é N e Z₂ é CH.

Tabela 4



e seus sais farmacologicamente aceitáveis, onde:

Composto	R ₁	R _{8a}
D1(a e b)	-Cl	-H
D2(a e b)	-Cl	- <i>terc</i> -butilo
D3(a e b)	-Cl	- <i>iso</i> -butilo
D4(a e b)	-Cl	- <i>sec</i> -butilo
D5(a e b)	-Cl	- <i>iso</i> -propilo
D6(a e b)	-Cl	-n-propilo
D7(a e b)	-Cl	-ciclo-hexilo
D8(a e b)	-Cl	- <i>terc</i> -butoxi
D9(a e b)	-Cl	- <i>iso</i> -propoxi
D10(a e b)	-Cl	-CF ₃

D11(a e b)	-Cl	-OCF ₃
D12(a e b)	-Cl	-Cl
D13(a e b)	-Cl	-Br
D14(a e b)	-Cl	-I
D15(a e b)	-Cl	-n-butilo
D16(a e b)	-Cl	-n-propilo
D17(a e b)	-F	-H
D18(a e b)	-F	- <i>terc</i> -butilo
D19(a e b)	-F	- <i>iso</i> -butilo
D20(a e b)	-F	- <i>sec</i> -butilo
D21(a e b)	-F	- <i>iso</i> -propilo
D22(a e b)	-F	-n-propilo
D23(a e b)	-F	-ciclo-hexilo
D24(a e b)	-F	- <i>terc</i> -butoxi
D25(a e b)	-F	- <i>iso</i> -propoxi
D26(a e b)	-F	-CF ₃
D27(a e b)	-F	-OCF ₃
D28(a e b)	-F	-Cl
D29(a e b)	-F	-Br
D30(a e b)	-F	-I
D31(a e b)	-F	-n-butilo
D32(a e b)	-F	-n-propilo
D33(a e b)	-CH ₃	-H
D34(a e b)	-CH ₃	- <i>iso</i> -butilo
D35(a e b)	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo
D36(a e b)	-CH ₃	- <i>sec</i> -butilo
D37(a e b)	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo
D38(a e b)	-CH ₃	-n-propilo
D39(a e b)	-CH ₃	-ciclo-hexilo
D40(a e b)	-CH ₃	- <i>terc</i> -butoxi
D41(a e b)	-CH ₃	- <i>iso</i> -propoxi
D42(a e b)	-CH ₃	-CF ₃
D43(a e b)	-CH ₃	-OCF ₃
D44(a e b)	-CH ₃	-Cl

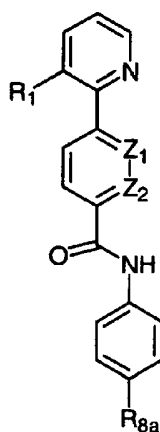
D45 (a e b)	-CH ₃	-Br
D46 (a e b)	-CH ₃	-I
D47 (a e b)	-CH ₃	-n-butilo
D48 (a e b)	-CH ₃	-n-propilo
D49 (a e b)	-CF ₃	-H
D50 (a e b)	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo
D51 (a e b)	-CF ₃	- <i>iso</i> -butilo
D52 (a e b)	-CF ₃	- <i>sec</i> -butilo
D53 (a e b)	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo
D54 (a e b)	-CF ₃	-n-propilo
D55 (a e b)	-CF ₃	-ciclo-hexilo
D56 (a e b)	-CF ₃	- <i>terc</i> -butoxi
D57 (a e b)	-CF ₃	- <i>iso</i> -propoxi
D58 (a e b)	-CF ₃	-CF ₃
D59 (a e b)	-CF ₃	-OCF ₃
D60 (a e b)	-CF ₃	-Cl
D61 (a e b)	-CF ₃	-Br
D62 (a e b)	-CF ₃	-I
D63 (a e b)	-CF ₃	-n-butilo
D64 (a e b)	-CF ₃	-n-propilo
D65 (a e b)	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butilo
D66 (a e b)	-CHF ₂	-H
D67 (a e b)	-CHF ₂	- <i>iso</i> -butilo
D68 (a e b)	-CHF ₂	- <i>sec</i> -butilo
D69 (a e b)	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo
D70 (a e b)	-CHF ₂	-n-propilo
D71 (a e b)	-CHF ₂	-ciclo-hexilo
D72 (a e b)	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butoxi
D73 (a e b)	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propoxi
D74 (a e b)	-CHF ₂	-CF ₃
D75 (a e b)	-CHF ₂	-OCF ₃
D76 (a e b)	-CHF ₂	-Cl
D77 (a e b)	-CHF ₂	-Br
D78 (a e b)	-CHF ₂	-I

D79(a e b)	-CHF ₂	-n-butilo
D80(a e b)	-CHF ₂	-n-propilo
D81(a e b)	-Br	-H
D82(a e b)	-Br	- <i>terc</i> -butilo
D83(a e b)	-Br	- <i>iso</i> -butilo
D84(a e b)	-Br	- <i>sec</i> -butilo
D85(a e b)	-Br	- <i>iso</i> -propilo
D86(a e b)	-Br	-n-propilo
D87(a e b)	-Br	-ciclo-hexilo
D88(a e b)	-Br	- <i>terc</i> -butoxi
D89(a e b)	-Br	- <i>iso</i> -propoxi
D90(a e b)	-Br	-CF ₃
D91(a e b)	-Br	-OCF ₃
D92(a e b)	-Br	-Cl
D93(a e b)	-Br	-Br
D94(a e b)	-Br	-I
D95(a e b)	-Br	-n-butilo
D96(a e b)	-Br	-n-propilo
D97(a e b)	-I	- <i>terc</i> -butilo
D98(a e b)	-I	-H
D99(a e b)	-I	- <i>iso</i> -butilo
D100(a e b)	-I	- <i>sec</i> -butilo
D101(a e b)	-I	- <i>iso</i> -propilo
D102(a e b)	-I	-n-propilo
D103(a e b)	-I	-ciclo-hexilo
D104(a e b)	-I	- <i>terc</i> -butoxi
D105(a e b)	-I	- <i>iso</i> -propoxi
D106(a e b)	-I	-CF ₃
D107(a e b)	-I	-OCF ₃
D108(a e b)	-I	-Cl
D109(a e b)	-I	-Br
D110(a e b)	-I	-I
D111(a e b)	-I	-n-butilo
D112(a e b)	-I	-n-propilo

Na coluna intitulada "Composto":

- (a) significa Z_1 é CH e Z_2 é N; e
 (b) significa Z_1 é N e Z_2 é CH.

Tabela 5



(VII)

e seus sais farmacologicamente aceitáveis, onde:

Composto	R_1	R_{8a}
E1(a e b)	-Cl	-H
E2(a e b)	-Cl	- <i>terc</i> -butilo
E3(a e b)	-Cl	- <i>iso</i> -butilo
E4(a e b)	-Cl	- <i>sec</i> -butilo
E5(a e b)	-Cl	- <i>iso</i> -propilo
E6(a e b)	-Cl	-n-propilo
E7(a e b)	-Cl	-ciclo-hexilo
E8(a e b)	-Cl	- <i>terc</i> -butoxi
E9(a e b)	-Cl	- <i>iso</i> -propoxi
E10(a e b)	-Cl	-CF ₃
E11(a e b)	-Cl	-OCF ₃
E12(a e b)	-Cl	-Cl
E13(a e b)	-Cl	-Br
E14(a e b)	-Cl	-I

E15(a e b)	-Cl	-n-butilo
E16(a e b)	-Cl	-n-propilo
E17(a e b)	-F	-H
E18(a e b)	-F	- <i>terc</i> -butilo
E19(a e b)	-F	- <i>iso</i> -butilo
E20(a e b)	-F	- <i>sec</i> -butilo
E21(a e b)	-F	- <i>iso</i> -propilo
E22(a e b)	-F	-n-propilo
E23(a e b)	-F	-ciclo-hexilo
E24(a e b)	-F	- <i>terc</i> -butoxi
E25(a e b)	-F	- <i>iso</i> -propoxi
E26(a e b)	-F	-CF ₃
E27(a e b)	-F	-OCF ₃
E28(a e b)	-F	-Cl
E29(a e b)	-F	-Br
E30(a e b)	-F	-I
E31(a e b)	-F	-n-butilo
E32(a e b)	-F	-n-propilo
E33(a e b)	-CH ₃	-H
E34(a e b)	-CH ₃	- <i>iso</i> -butilo
E35(a e b)	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo
E36(a e b)	-CH ₃	- <i>sec</i> -butilo
E37(a e b)	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo
E38(a e b)	-CH ₃	-n-propilo
E39(a e b)	-CH ₃	-ciclo-hexilo
E40(a e b)	-CH ₃	- <i>terc</i> -butoxi
E41(a e b)	-CH ₃	- <i>iso</i> -propoxi
E42(a e b)	-CH ₃	-CF ₃
E43(a e b)	-CH ₃	-OCF ₃
E44(a e b)	-CH ₃	-Cl
E45(a e b)	-CH ₃	-Br
E46(a e b)	-CH ₃	-I

E47(a e b)	-CH ₃	-n-butilo
E48(a e b)	-CH ₃	-n-propilo
E49(a e b)	-CF ₃	-H
E50(a e b)	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo
E51(a e b)	-CF ₃	- <i>iso</i> -butilo
E52(a e b)	-CF ₃	- <i>sec</i> -butilo
E53(a e b)	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo
E54(a e b)	-CF ₃	-n-propilo
E55(a e b)	-CF ₃	-ciclo-hexilo
E56(a e b)	-CF ₃	- <i>terc</i> -butoxi
E57(a e b)	-CF ₃	- <i>iso</i> -propoxi
E58(a e b)	-CF ₃	-CF ₃
E59(a e b)	-CF ₃	-OCF ₃
E60(a e b)	-CF ₃	-Cl
E61(a e b)	-CF ₃	-Br
E62(a e b)	-CF ₃	-I
E63(a e b)	-CF ₃	-n-butilo
E64(a e b)	-CF ₃	-n-propilo
E65(a e b)	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butilo
E66(a e b)	-CHF ₂	-H
E67(a e b)	-CHF ₂	- <i>iso</i> -butilo
E68(a e b)	-CHF ₂	- <i>sec</i> -butilo
E69(a e b)	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo
E70(a e b)	-CHF ₂	-n-propilo
E71(a e b)	-CHF ₂	-ciclo-hexilo
E72(a e b)	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butoxi
E73(a e b)	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propoxi
E74(a e b)	-CHF ₂	-CF ₃
E75(a e b)	-CHF ₂	-OCF ₃
E76(a e b)	-CHF ₂	-Cl
E77(a e b)	-CHF ₂	-Br
E78(a e b)	-CHF ₂	-I

E79(a e b)	-CHF ₂	-n-butilo
E80(a e b)	-CHF ₂	-n-propilo
E81(a e b)	-Br	-H
E82(a e b)	-Br	- <i>terc</i> -butilo
E83(a e b)	-Br	- <i>iso</i> -butilo
E84(a e b)	-Br	- <i>sec</i> -butilo
E85(a e b)	-Br	- <i>iso</i> -propilo
E86(a e b)	-Br	-n-propilo
E87(a e b)	-Br	-ciclo-hexilo
E88(a e b)	-Br	- <i>terc</i> -butoxi
E89(a e b)	-Br	- <i>iso</i> -propoxi
E90(a e b)	-Br	-CF ₃
E91(a e b)	-Br	-OCF ₃
E92(a e b)	-Br	-Cl
E93(a e b)	-Br	-Br
E94(a e b)	-Br	-I
E95(a e b)	-Br	-n-butilo
E96(a e b)	-Br	-n-propilo
E97(a e b)	-I	- <i>terc</i> -butilo
E98(a e b)	-I	-H
E99(a e b)	-I	- <i>iso</i> -butilo
E100(a e b)	-I	- <i>sec</i> -butilo
E101(a e b)	-I	- <i>iso</i> -propilo
E102(a e b)	-I	-n-propilo
E103(a e b)	-I	-ciclo-hexilo
E104(a e b)	-I	- <i>terc</i> -butoxi
E105(a e b)	-I	- <i>iso</i> -propoxi
E106(a e b)	-I	-CF ₃
E107(a e b)	-I	-OCF ₃
E108(a e b)	-I	-Cl
E109(a e b)	-I	-Br
E110(a e b)	-I	-I

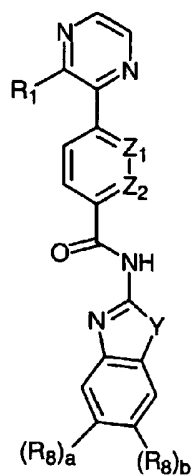
E111(a e b)	-I	-n-butilo
E112(a e b)	-I	-n-propilo

Na coluna intitulada "Composto":

(a) significa Z_1 é CH e Z_2 é N; e

(b) significa Z_1 é N e Z_2 é CH.

Tabela 6



(VIII)

e seus sais farmacologicamente aceitáveis, onde:

Composto	Y	R₁	(R₈)_a	(R₈)_b
F1(a e b)	S	-Cl	-Cl	-H
F2(a e b)	S	-Cl	-Br	-H
F3(a e b)	S	-Cl	-F	-H
F4(a e b)	S	-Cl	-CH ₃	-H
F5(a e b)	S	-Cl	-CF ₃	-H
F6(a e b)	S	-Cl	-OCH ₃	-H
F7(a e b)	S	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
F8(a e b)	S	-Cl	-OCF ₃	-H
F9(a e b)	S	-Cl	- <i>tert</i> -butilo	-H
F10(a e b)	S	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H

F11(a e b)	S	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
F12(a e b)	S	-Cl	-H	-H
F13(a e b)	S	-Cl	-H	-Cl
F14(a e b)	S	-Cl	-H	-Br
F15(a e b)	S	-Cl	-H	-F
F16(a e b)	S	-Cl	-H	-CH ₃
F17(a e b)	S	-Cl	-H	-CF ₃
F18(a e b)	S	-Cl	-H	-OCH ₃
F19(a e b)	S	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
F20(a e b)	S	-Cl	-H	-OCF ₃
F21(a e b)	S	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
F22(a e b)	S	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
F23(a e b)	S	-CH ₃	-Cl	-H
F24(a e b)	S	-CH ₃	-Br	-H
F25(a e b)	S	-CH ₃	-F	-H
F26(a e b)	S	-CH ₃	-CH ₃	-H
F27(a e b)	S	-CH ₃	-CF ₃	-H
F28(a e b)	S	-CH ₃	-OCH ₃	-H
F29(a e b)	S	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
F30(a e b)	S	-CH ₃	-OCF ₃	-H
F31(a e b)	S	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
F32(a e b)	S	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
F33(a e b)	S	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
F34(a e b)	S	-CH ₃	-H	-H
F35(a e b)	S	-CH ₃	-H	-Cl
F36(a e b)	S	-CH ₃	-H	-Br
F37(a e b)	S	-CH ₃	-H	-F
F38(a e b)	S	-CH ₃	-H	-CH ₃
F39(a e b)	S	-CH ₃	-H	-CF ₃
F40(a e b)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₃
F41(a e b)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
F42(a e b)	S	-CH ₃	-H	-OCF ₃

F43(a e b)	S	-CH ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
F44(a e b)	S	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
F45(a e b)	S	-CF ₃	-Cl	-H
F46(a e b)	S	-CF ₃	-Br	-H
F47(a e b)	S	-CF ₃	-F	-H
F48(a e b)	S	-CF ₃	-CH ₃	-H
F49(a e b)	S	-CF ₃	-CF ₃	-H
F50(a e b)	S	-CF ₃	-OCH ₃	-H
F51(a e b)	S	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
F52(a e b)	S	-CF ₃	-OCF ₃	-H
F53(a e b)	S	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
F54(a e b)	S	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
F55(a e b)	S	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
F56(a e b)	S	-CF ₃	-H	-H
F57(a e b)	S	-CF ₃	-H	-Cl
F58(a e b)	S	-CF ₃	-H	-Br
F59(a e b)	S	-CF ₃	-H	-F
F60(a e b)	S	-CF ₃	-H	-CH ₃
F61(a e b)	S	-CF ₃	-H	-CF ₃
F62(a e b)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₃
F63(a e b)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
F64(a e b)	S	-CF ₃	-H	-OCF ₃
F65(a e b)	S	-CF ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
F66(a e b)	S	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
F67(a e b)	S	-CHF ₂	-Cl	-H
F68(a e b)	S	-CHF ₂	-Br	-H
F69(a e b)	S	-CHF ₂	-F	-H
F70(a e b)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-H
F71(a e b)	S	-CHF ₂	-CF ₃	-H
F72(a e b)	S	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
F73(a e b)	S	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
F74(a e b)	S	-CHF ₂	-OCF ₃	-H

F75(a e b)	S	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
F76(a e b)	S	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
F77(a e b)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
F78(a e b)	S	-CHF ₂	-H	-H
F79(a e b)	S	-CHF ₂	-H	-Cl
F80(a e b)	S	-CHF ₂	-H	-Br
F81(a e b)	S	-CHF ₂	-H	-F
F82(a e b)	S	-CHF ₂	-H	-CH ₃
F83(a e b)	S	-CHF ₂	-H	-CF ₃
F84(a e b)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
F85(a e b)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
F86(a e b)	S	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
F87(a e b)	S	-CHF ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
F88(a e b)	S	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
F89(a e b)	S	-Br	-Br	-H
F90(a e b)	S	-Br	-Cl	-H
F91(a e b)	S	-Br	-F	-H
F92(a e b)	S	-Br	-CH ₃	-H
F93(a e b)	S	-Br	-CF ₃	-H
F94(a e b)	S	-Br	-OCH ₃	-H
F95(a e b)	S	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
F96(a e b)	S	-Br	-OCF ₃	-H
F97(a e b)	S	-Br	- <i>terc</i> -butilo	-H
F98(a e b)	S	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
F99(a e b)	S	-Br	-CH ₃	-CH ₃
F100(a e b)	S	-Br	-H	-H
F101(a e b)	S	-Br	-H	-Cl
F102(a e b)	S	-Br	-H	-Br
F103(a e b)	S	-Br	-H	-F
F104(a e b)	S	-Br	-H	-CH ₃
F105(a e b)	S	-Br	-H	-CF ₃
F106(a e b)	S	-Br	-H	-OCH ₃

F107(a e b)	S	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
F108(a e b)	S	-Br	-H	-OCF ₃
F109(a e b)	S	-Br	-H	- <i>terc</i> -butilo
F110(a e b)	S	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
F111(a e b)	S	-I	-Cl	-H
F112(a e b)	S	-I	-Br	-H
F113(a e b)	S	-I	-F	-H
F114(a e b)	S	-I	-CH ₃	-H
F115(a e b)	S	-I	-CF ₃	-H
F116(a e b)	S	-I	-OCH ₃	-H
F117(a e b)	S	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
F118(a e b)	S	-I	-OCF ₃	-H
F119(a e b)	S	-I	- <i>terc</i> -butilo	-H
F120(a e b)	S	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
F121(a e b)	S	-I	-CH ₃	-CH ₃
F122(a e b)	S	-I	-H	-H
F123(a e b)	S	-I	-H	-Cl
F124(a e b)	S	-I	-H	-Br
F125(a e b)	S	-I	-H	-F
F126(a e b)	S	-I	-H	-CH ₃
F127(a e b)	S	-I	-H	-CF ₃
F128(a e b)	S	-I	-H	-OCH ₃
F129(a e b)	S	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
F130(a e b)	S	-I	-H	-OCF ₃
F131(a e b)	S	-I	-H	- <i>terc</i> -butilo
F132(a e b)	S	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo
F133(a e b)	O	-Cl	-Cl	-H
F134(a e b)	O	-Cl	-Br	-H
F135(a e b)	O	-Cl	-F	-H
F136(a e b)	O	-Cl	-CH ₃	-H
F137(a e b)	O	-Cl	-CF ₃	-H
F138(a e b)	O	-Cl	-OCH ₃	-H

F139(a e b)	O	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
F140(a e b)	O	-Cl	-OCF ₃	-H
F141(a e b)	O	-Cl	- <i>terc</i> -butilo	-H
F142(a e b)	O	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
F143(a e b)	O	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
F144(a e b)	O	-Cl	-H	-H
F145(a e b)	O	-Cl	-H	-CH ₃
F146(a e b)	O	-Cl	-H	-Cl
F147(a e b)	O	-Cl	-H	-Br
F148(a e b)	O	-Cl	-H	-F
F149(a e b)	O	-Cl	-H	-CF ₃
F150(a e b)	O	-Cl	-H	-OCH ₃
F151(a e b)	O	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
F152(a e b)	O	-Cl	-H	-OCF ₃
F153(a e b)	O	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
F154(a e b)	O	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
F155(a e b)	O	-CH ₃	-Cl	-H
F156(a e b)	O	-CH ₃	-Br	-H
F157(a e b)	O	-CH ₃	-F	-H
F158(a e b)	O	-CH ₃	-CH ₃	-H
F159(a e b)	O	-CH ₃	-CF ₃	-H
F160(a e b)	O	-CH ₃	-OCH ₃	-H
F161(a e b)	O	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
F162(a e b)	O	-CH ₃	-OCF ₃	-H
F163(a e b)	O	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
F164(a e b)	O	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
F165(a e b)	O	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
F166(a e b)	O	-CH ₃	-H	-H
F167(a e b)	O	-CH ₃	-H	-Cl
F168(a e b)	O	-CH ₃	-H	-Br
F169(a e b)	O	-CH ₃	-H	-F
F170(a e b)	O	-CH ₃	-H	-CH ₃

F171(a e b)	0	-CH ₃	-H	-CF ₃
F172(a e b)	0	-CH ₃	-H	-OCH ₃
F173(a e b)	0	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
F174(a e b)	0	-CH ₃	-H	-OCF ₃
F175(a e b)	0	-CH ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
F176(a e b)	0	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
F177(a e b)	0	-CF ₃	-Cl	-H
F178(a e b)	0	-CF ₃	-Br	-H
F179(a e b)	0	-CF ₃	-F	-H
F180(a e b)	0	-CF ₃	-CH ₃	-H
F181(a e b)	0	-CF ₃	-CF ₃	-H
F182(a e b)	0	-CF ₃	-OCH ₃	-H
F183(a e b)	0	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
F184(a e b)	0	-CF ₃	-OCF ₃	-H
F185(a e b)	0	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
F186(a e b)	0	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
F187(a e b)	0	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
F188(a e b)	0	-CF ₃	-H	-H
F189(a e b)	0	-CF ₃	-H	-Cl
F190(a e b)	0	-CF ₃	-H	-Br
F191(a e b)	0	-CF ₃	-H	-F
F192(a e b)	0	-CF ₃	-H	-CH ₃
F193(a e b)	0	-CF ₃	-H	-CF ₃
F194(a e b)	0	-CF ₃	-H	-OCH ₃
F195(a e b)	0	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
F196(a e b)	0	-CF ₃	-H	-OCF ₃
F197(a e b)	0	-CF ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
F198(a e b)	0	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
F199(a e b)	0	-CHF ₂	-Cl	-H
F200(a e b)	0	-CHF ₂	-Br	-H
F201(a e b)	0	-CHF ₂	-F	-H
F202(a e b)	0	-CHF ₂	-CH ₃	-H

F203(a e b)	O	-CHF ₂	-CF ₃	-H
F204(a e b)	O	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
F205(a e b)	O	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
F206(a e b)	O	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
F207(a e b)	O	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
F208(a e b)	O	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
F209(a e b)	O	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
F210(a e b)	O	-CHF ₂	-H	-H
F211(a e b)	O	-CHF ₂	-H	-Cl
F212(a e b)	O	-CHF ₂	-H	-Br
F213(a e b)	O	-CHF ₂	-H	-F
F214(a e b)	O	-CHF ₂	-H	-CH ₃
F215(a e b)	O	-CHF ₂	-H	-CF ₃
F216(a e b)	O	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
F217(a e b)	O	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
F218(a e b)	O	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
F219(a e b)	O	-CHF ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
F220(a e b)	O	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
F221(a e b)	O	-Br	-Br	-H
F222(a e b)	O	-Br	-Cl	-H
F223(a e b)	O	-Br	-F	-H
F224(a e b)	O	-Br	-CH ₃	-H
F225(a e b)	O	-Br	-CF ₃	-H
F226(a e b)	O	-Br	-OCH ₃	-H
F227(a e b)	O	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
F228(a e b)	O	-Br	-OCF ₃	-H
F229(a e b)	O	-Br	- <i>terc</i> -butilo	-H
F230(a e b)	O	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
F231(a e b)	O	-Br	-CH ₃	-CH ₃
F232(a e b)	O	-Br	-H	-H
F233(a e b)	O	-Br	-H	-Cl
F234(a e b)	O	-Br	-H	-Br

F235(a e b)	O	-Br	-H	-F
F236(a e b)	O	-Br	-H	-CH ₃
F237(a e b)	O	-Br	-H	-CF ₃
F238(a e b)	O	-Br	-H	-OCH ₃
F239(a e b)	O	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
F240(a e b)	O	-Br	-H	-OCF ₃
F241(a e b)	O	-Br	-H	- <i>terc</i> -butilo
F242(a e b)	O	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
F243(a e b)	O	-I	-Cl	-H
F244(a e b)	O	-I	-Br	-H
F245(a e b)	O	-I	-F	-H
F246(a e b)	O	-I	-CH ₃	-H
F247(a e b)	O	-I	-CF ₃	-H
F248(a e b)	O	-I	-OCH ₃	-H
F249(a e b)	O	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
F250(a e b)	O	-I	-OCF ₃	-H
F251(a e b)	O	-I	- <i>terc</i> -butilo	-H
F252(a e b)	O	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
F253(a e b)	O	-I	-CH ₃	-CH ₃
F254(a e b)	O	-I	-H	-H
F255(a e b)	O	-I	-H	-Cl
F256(a e b)	O	-I	-H	-Br
F257(a e b)	O	-I	-H	-F
F258(a e b)	O	-I	-H	-CH ₃
F259(a e b)	O	-I	-H	-CF ₃
F260(a e b)	O	-I	-H	-OCH ₃
F261(a e b)	O	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
F262(a e b)	O	-I	-H	-OCF ₃
F263(a e b)	O	-I	-H	- <i>terc</i> -butilo
F264(a e b)	O	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo
F265(a e b)	NH	-Cl	-Cl	-H
F266(a e b)	NH	-Cl	-Br	-H

F267(a e b)	NH	-Cl	-F	-H
F268(a e b)	NH	-Cl	-CH ₃	-H
F269(a e b)	NH	-Cl	-CF ₃	-H
F270(a e b)	NH	-Cl	-OCH ₃	-H
F271(a e b)	NH	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
F272(a e b)	NH	-Cl	-OCF ₃	-H
F273(a e b)	NH	-Cl	- <i>terc</i> -butilo	-H
F274(a e b)	NH	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
F275(a e b)	NH	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
F276(a e b)	NH	-Cl	-H	-H
F277(a e b)	NH	-Cl	-H	-CH ₃
F278(a e b)	NH	-Cl	-H	-Cl
F279(a e b)	NH	-Cl	-H	-Br
F280(a e b)	NH	-Cl	-H	-F
F281(a e b)	NH	-Cl	-H	-CF ₃
F282(a e b)	NH	-Cl	-H	-OCH ₃
F283(a e b)	NH	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
F284(a e b)	NH	-Cl	-H	-OCF ₃
F285(a e b)	NH	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
F286(a e b)	NH	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
F287(a e b)	NH	-CH ₃	-Cl	-H
F288(a e b)	NH	-CH ₃	-Br	-H
F289(a e b)	NH	-CH ₃	-F	-H
F290(a e b)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-H
F291(a e b)	NH	-CH ₃	-CF ₃	-H
F292(a e b)	NH	-CH ₃	-OCH ₃	-H
F293(a e b)	NH	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
F294(a e b)	NH	-CH ₃	-OCF ₃	-H
F295(a e b)	NH	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
F296(a e b)	NH	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
F297(a e b)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
F298(a e b)	NH	-CH ₃	-H	-H

F299(a e b)	NH	-CH ₃	-H	-Cl
F300(a e b)	NH	-CH ₃	-H	-Br
F301(a e b)	NH	-CH ₃	-H	-F
F302(a e b)	NH	-CH ₃	-H	-CH ₃
F303(a e b)	NH	-CH ₃	-H	-CF ₃
F304(a e b)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₃
F305(a e b)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
F306(a e b)	NH	-CH ₃	-H	-OCF ₃
F307(a e b)	NH	-CH ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
F308(a e b)	NH	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
F309(a e b)	NH	-CF ₃	-Cl	-H
F310(a e b)	NH	-CF ₃	-Br	-H
F311(a e b)	NH	-CF ₃	-F	-H
F312(a e b)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-H
F313(a e b)	NH	-CF ₃	-CF ₃	-H
F314(a e b)	NH	-CF ₃	-OCH ₃	-H
F315(a e b)	NH	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
F316(a e b)	NH	-CF ₃	-OCF ₃	-H
F317(a e b)	NH	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
F318(a e b)	NH	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
F319(a e b)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
F320(a e b)	NH	-CF ₃	-H	-H
F321(a e b)	NH	-CF ₃	-H	-Cl
F322(a e b)	NH	-CF ₃	-H	-Br
F323(a e b)	NH	-CF ₃	-H	-F
F324(a e b)	NH	-CF ₃	-H	-CH ₃
F325(a e b)	NH	-CF ₃	-H	-CF ₃
F326(a e b)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₃
F327(a e b)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
F328(a e b)	NH	-CF ₃	-H	-OCF ₃
F329(a e b)	NH	-CF ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
F330(a e b)	NH	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo

F331(a e b)	NH	-CHF ₂	-Cl	-H
F332(a e b)	NH	-CHF ₂	-Br	-H
F333(a e b)	NH	-CHF ₂	-F	-H
F334(a e b)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-H
F335(a e b)	NH	-CHF ₂	-CF ₃	-H
F336(a e b)	NH	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
F337(a e b)	NH	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
F338(a e b)	NH	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
F339(a e b)	NH	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
F340(a e b)	NH	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
F341(a e b)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
F342(a e b)	NH	-CHF ₂	-H	-H
F343(a e b)	NH	-CHF ₂	-H	-Cl
F344(a e b)	NH	-CHF ₂	-H	-Br
F345(a e b)	NH	-CHF ₂	-H	-F
F346(a e b)	NH	-CHF ₂	-H	-CH ₃
F347(a e b)	NH	-CHF ₂	-H	-CF ₃
F348(a e b)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
F349(a e b)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
F350(a e b)	NH	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
F351(a e b)	NH	-CHF ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
F352(a e b)	NH	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
F353(a e b)	NH	-Br	-Br	-H
F354(a e b)	NH	-Br	-Cl	-H
F355(a e b)	NH	-Br	-F	-H
F356(a e b)	NH	-Br	-CH ₃	-H
F357(a e b)	NH	-Br	-CF ₃	-H
F358(a e b)	NH	-Br	-OCH ₃	-H
F359(a e b)	NH	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
F360(a e b)	NH	-Br	-OCF ₃	-H
F361(a e b)	NH	-Br	- <i>terc</i> -butilo	-H
F362(a e b)	NH	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H

F363(a e b)	NH	-Br	-CH ₃	-CH ₃
F364(a e b)	NH	-Br	-H	-H
F365(a e b)	NH	-Br	-H	-Cl
F366(a e b)	NH	-Br	-H	-Br
F367(a e b)	NH	-Br	-H	-F
F368(a e b)	NH	-Br	-H	-CH ₃
F369(a e b)	NH	-Br	-H	-CF ₃
F370(a e b)	NH	-Br	-H	-OCH ₃
F371(a e b)	NH	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
F372(a e b)	NH	-Br	-H	-OCF ₃
F373(a e b)	NH	-Br	-H	- <i>terc</i> -butilo
F374(a e b)	NH	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
F375(a e b)	NH	-I	-Cl	-H
F376(a e b)	NH	-I	-Br	-H
F377(a e b)	NH	-I	-F	-H
F378(a e b)	NH	-I	-CH ₃	-H
F379(a e b)	NH	-I	-CF ₃	-H
F380(a e b)	NH	-I	-OCH ₃	-H
F381(a e b)	NH	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
F382(a e b)	NH	-I	-OCF ₃	-H
F383(a e b)	NH	-I	- <i>terc</i> -butilo	-H
F384(a e b)	NH	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
F385(a e b)	NH	-I	-CH ₃	-CH ₃
F386(a e b)	NH	-I	-H	-H
F387(a e b)	NH	-I	-H	-Cl
F388(a e b)	NH	-I	-H	-Br
F389(a e b)	NH	-I	-H	-F
F390(a e b)	NH	-I	-H	-CH ₃
F391(a e b)	NH	-I	-H	-CF ₃
F392(a e b)	NH	-I	-H	-OCH ₃
F393(a e b)	NH	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
F394(a e b)	NH	-I	-H	-OCF ₃

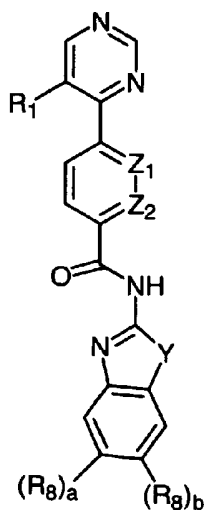
F395 (a e b)	NH	-I	-H	- <i>terc</i> -butilo
F396 (a e b)	NH	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo

Na coluna intitulada "Composto":

(a) significa Z_1 é CH e Z_2 é N; e

(b) significa Z_1 é N e Z_2 é CH.

Tabela 7



(IX)

e seus sais farmacêuticamente aceitáveis, onde:

Composto	Y	R ₁	(R ₈) _a	(R ₈) _b
G1 (a e b)	S	-Cl	-Cl	-H
G2 (a e b)	S	-Cl	-Br	-H
G3 (a e b)	S	-Cl	-F	-H
G4 (a e b)	S	-Cl	-CH ₃	-H
G5 (a e b)	S	-Cl	-CF ₃	-H
G6 (a e b)	S	-Cl	-OCH ₃	-H
G7 (a e b)	S	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
G8 (a e b)	S	-Cl	-OCF ₃	-H
G9 (a e b)	S	-Cl	- <i>terc</i> -butilo	-H

G10(a e b)	S	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
G11(a e b)	S	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
G12(a e b)	S	-Cl	-H	-H
G13(a e b)	S	-Cl	-H	-Cl
G14(a e b)	S	-Cl	-H	-Br
G15(a e b)	S	-Cl	-H	-F
G16(a e b)	S	-Cl	-H	-CH ₃
G17(a e b)	S	-Cl	-H	-CF ₃
G18(a e b)	S	-Cl	-H	-OCH ₃
G19(a e b)	S	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
G20(a e b)	S	-Cl	-H	-OCF ₃
G21(a e b)	S	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
G22(a e b)	S	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
G23(a e b)	S	-CH ₃	-Cl	-H
G24(a e b)	S	-CH ₃	-Br	-H
G25(a e b)	S	-CH ₃	-F	-H
G26(a e b)	S	-CH ₃	-CH ₃	-H
G27(a e b)	S	-CH ₃	-CF ₃	-H
G28(a e b)	S	-CH ₃	-OCH ₃	-H
G29(a e b)	S	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
G30(a e b)	S	-CH ₃	-OCF ₃	-H
G31(a e b)	S	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
G32(a e b)	S	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
G33(a e b)	S	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
G34(a e b)	S	-CH ₃	-H	-H
G35(a e b)	S	-CH ₃	-H	-Cl
G36(a e b)	S	-CH ₃	-H	-Br
G37(a e b)	S	-CH ₃	-H	-F
G38(a e b)	S	-CH ₃	-H	-CH ₃
G39(a e b)	S	-CH ₃	-H	-CF ₃
G40(a e b)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₃
G41(a e b)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃

G42(a e b)	S	-CH ₃	-H	-OCF ₃
G43(a e b)	S	-CH ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
G44(a e b)	S	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
G45(a e b)	S	-CF ₃	-Cl	-H
G46(a e b)	S	-CF ₃	-Br	-H
G47(a e b)	S	-CF ₃	-F	-H
G48(a e b)	S	-CF ₃	-CH ₃	-H
G49(a e b)	S	-CF ₃	-CF ₃	-H
G50(a e b)	S	-CF ₃	-OCH ₃	-H
G51(a e b)	S	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
G52(a e b)	S	-CF ₃	-OCF ₃	-H
G53(a e b)	S	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
G54(a e b)	S	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
G55(a e b)	S	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
G56(a e b)	S	-CF ₃	-H	-H
G57(a e b)	S	-CF ₃	-H	-Cl
G58(a e b)	S	-CF ₃	-H	-Br
G59(a e b)	S	-CF ₃	-H	-F
G60(a e b)	S	-CF ₃	-H	-CH ₃
G61(a e b)	S	-CF ₃	-H	-CF ₃
G62(a e b)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₃
G63(a e b)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
G64(a e b)	S	-CF ₃	-H	-OCF ₃
G65(a e b)	S	-CF ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
G66(a e b)	S	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
G67(a e b)	S	-CHF ₂	-Cl	-H
G68(a e b)	S	-CHF ₂	-Br	-H
G69(a e b)	S	-CHF ₂	-F	-H
G70(a e b)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-H
G71(a e b)	S	-CHF ₂	-CF ₃	-H
G72(a e b)	S	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
G73(a e b)	S	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H

G74(a e b)	S	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
G75(a e b)	S	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
G76(a e b)	S	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
G77(a e b)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
G78(a e b)	S	-CHF ₂	-H	-H
G79(a e b)	S	-CHF ₂	-H	-Cl
G80(a e b)	S	-CHF ₂	-H	-Br
G81(a e b)	S	-CHF ₂	-H	-F
G82(a e b)	S	-CHF ₂	-H	-CH ₃
G83(a e b)	S	-CHF ₂	-H	-CF ₃
G84(a e b)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
G85(a e b)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
G86(a e b)	S	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
G87(a e b)	S	-CHF ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
G88(a e b)	S	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
G89(a e b)	S	-Br	-Br	-H
G90(a e b)	S	-Br	-Cl	-H
G91(a e b)	S	-Br	-F	-H
G92(a e b)	S	-Br	-CH ₃	-H
G93(a e b)	S	-Br	-CF ₃	-H
G94(a e b)	S	-Br	-OCH ₃	-H
G95(a e b)	S	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
G96(a e b)	S	-Br	-OCF ₃	-H
G97(a e b)	S	-Br	- <i>terc</i> -butilo	-H
G98(a e b)	S	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
G99(a e b)	S	-Br	-CH ₃	-CH ₃
G100(a e b)	S	-Br	-H	-H
G101(a e b)	S	-Br	-H	-Cl
G102(a e b)	S	-Br	-H	-Br
G103(a e b)	S	-Br	-H	-F
G104(a e b)	S	-Br	-H	-CH ₃
G105(a e b)	S	-Br	-H	-CF ₃

G106(a e b)	S	-Br	-H	-OCH ₃
G107(a e b)	S	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
G108(a e b)	S	-Br	-H	-OCF ₃
G109(a e b)	S	-Br	-H	- <i>terc</i> -butilo
G110(a e b)	S	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
G111(a e b)	S	-I	-Cl	-H
G112(a e b)	S	-I	-Br	-H
G113(a e b)	S	-I	-F	-H
G114(a e b)	S	-I	-CH ₃	-H
G115(a e b)	S	-I	-CF ₃	-H
G116(a e b)	S	-I	-OCH ₃	-H
G117(a e b)	S	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
G118(a e b)	S	-I	-OCF ₃	-H
G119(a e b)	S	-I	- <i>terc</i> -butilo	-H
G120(a e b)	S	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
G121(a e b)	S	-I	-CH ₃	-CH ₃
G122(a e b)	S	-I	-H	-H
G123(a e b)	S	-I	-H	-Cl
G124(a e b)	S	-I	-H	-Br
G125(a e b)	S	-I	-H	-F
G126(a e b)	S	-I	-H	-CH ₃
G127(a e b)	S	-I	-H	-CF ₃
G128(a e b)	S	-I	-H	-OCH ₃
G129(a e b)	S	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
G130(a e b)	S	-I	-H	-OCF ₃
G131(a e b)	S	-I	-H	- <i>terc</i> -butilo
G132(a e b)	S	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo
G133(a e b)	O	-Cl	-Cl	-H
G134(a e b)	O	-Cl	-Br	-H
G135(a e b)	O	-Cl	-F	-H
G136(a e b)	O	-Cl	-CH ₃	-H
G137(a e b)	O	-Cl	-CF ₃	-H

G138(a e b)	0	-Cl	-OCH ₃	-H
G139(a e b)	0	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
G140(a e b)	0	-Cl	-OCF ₃	-H
G141(a e b)	0	-Cl	- <i>terc</i> -butilo	-H
G 142(a e b)	0	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
G143(a e b)	0	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
G144(a e b)	0	-Cl	-H	-H
G145(a e b)	0	-Cl	-H	-CH ₃
G146(a e b)	0	-Cl	-H	-Cl
G147(a e b)	0	-Cl	-H	-Br
G148(a e b)	0	-Cl	-H	-F
G149(a e b)	0	-Cl	-H	-CF ₃
G150(a e b)	0	-Cl	-H	-OCH ₃
G151(a e b)	0	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
G152(a e b)	0	-Cl	-H	-OCF ₃
G153(a e b)	0	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
G154(a e b)	0	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
G155(a e b)	0	-CH ₃	-Cl	-H
G156(a e b)	0	-CH ₃	-Br	-H
G157(a e b)	0	-CH ₃	-F	-H
G158(a e b)	0	-CH ₃	-CH ₃	-H
G159(a e b)	0	-CH ₃	-CF ₃	-H
G160(a e b)	0	-CH ₃	-OCH ₃	-H
G161(a e b)	0	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
G162(a e b)	0	-CH ₃	-OCF ₃	-H
G163(a e b)	0	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
G164(a e b)	0	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
G165(a e b)	0	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
G166(a e b)	0	-CH ₃	-H	-H
G167(a e b)	0	-CH ₃	-H	-Cl
G168(a e b)	0	-CH ₃	-H	-Br
G169(a e b)	0	-CH ₃	-H	-F

G170(a e b)	0	-CH ₃	-H	-CH ₃
G171(a e b)	0	-CH ₃	-H	-CF ₃
G172(a e b)	0	-CH ₃	-H	-OCH ₃
G173(a e b)	0	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
G174(a e b)	0	-CH ₃	-H	-OCF ₃
G175(a e b)	0	-CH ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
G176(a e b)	0	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
G177(a e b)	0	-CF ₃	-Cl	-H
G178(a e b)	0	-CF ₃	-Br	-H
G179(a e b)	0	-CF ₃	-F	-H
G180(a e b)	0	-CF ₃	-CH ₃	-H
G181(a e b)	0	-CF ₃	-CF ₃	-H
G182(a e b)	0	-CF ₃	-OCH ₃	-H
G183(a e b)	0	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
G184(a e b)	0	-CF ₃	-OCF ₃	-H
G185(a e b)	0	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
G186(a e b)	0	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
G187(a e b)	0	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
G188(a e b)	0	-CF ₃	-H	-H
G189(a e b)	0	-CF ₃	-H	-Cl
G190(a e b)	0	-CF ₃	-H	-Br
G191(a e b)	0	-CF ₃	-H	-F
G192(a e b)	0	-CF ₃	-H	-CH ₃
G193(a e b)	0	-CF ₃	-H	-CF ₃
G194(a e b)	0	-CF ₃	-H	-OCH ₃
G195(a e b)	0	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
G196(a e b)	0	-CF ₃	-H	-OCF ₃
G197(a e b)	0	-CF ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
G198(a e b)	0	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
G199(a e b)	0	-CHF ₂	-Cl	-H
G200(a e b)	0	-CHF ₂	-Br	-H
G201(a e b)	0	-CHF ₂	-F	-H

G202(a e b)	0	-CHF ₂	-CH ₃	-H
G203(a e b)	0	-CHF ₂	-CF ₃	-H
G204(a e b)	0	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
G205(a e b)	0	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
G206(a e b)	0	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
G207(a e b)	0	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
G208(a e b)	0	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
G209(a e b)	0	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
G210(a e b)	0	-CHF ₂	-H	-H
G211(a e b)	0	-CHF ₂	-H	-Cl
G212(a e b)	0	-CHF ₂	-H	-Br
G213(a e b)	0	-CHF ₂	-H	-F
G214(a e b)	0	-CHF ₂	-H	-CH ₃
G215(a e b)	0	-CHF ₂	-H	-CF ₃
G216(a e b)	0	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
G217(a e b)	0	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
G218(a e b)	0	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
G219(a e b)	0	-CHF ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
G220(a e b)	0	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
G221(a e b)	0	-Br	-Br	-H
G222(a e b)	0	-Br	-Cl	-H
G223(a e b)	0	-Br	-F	-H
G224(a e b)	0	-Br	-CH ₃	-H
G225(a e b)	0	-Br	-CF ₃	-H
G226(a e b)	0	-Br	-OCH ₃	-H
G227(a e b)	0	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
G228(a e b)	0	-Br	-OCF ₃	-H
G229(a e b)	0	-Br	- <i>terc</i> -butilo	-H
G230(a e b)	0	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
G231(a e b)	0	-Br	-CH ₃	-CH ₃
G232(a e b)	0	-Br	-H	-H
G233(a e b)	0	-Br	-H	-Cl

G234(a e b)	0	-Br	-H	-Br
G235(a e b)	0	-Br	-H	-F
G236(a e b)	0	-Br	-H	-CH ₃
G237(a e b)	0	-Br	-H	-CF ₃
G238(a e b)	0	-Br	-H	-OCH ₃
G239(a e b)	0	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
G240(a e b)	0	-Br	-H	-OCF ₃
G241(a e b)	0	-Br	-H	- <i>terc</i> -butilo
G242(a e b)	0	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
G243(a e b)	0	-I	-Cl	-H
G244(a e b)	0	-I	-Br	-H
G245(a e b)	0	-I	-F	-H
G246(a e b)	0	-I	-CH ₃	-H
G247(a e b)	0	-I	-CF ₃	-H
G248(a e b)	0	-I	-OCH ₃	-H
G249(a e b)	0	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
G250(a e b)	0	-I	-OCF ₃	-H
G251(a e b)	0	-I	- <i>terc</i> -butilo	-H
G252(a e b)	0	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
G253(a e b)	0	-I	-CH ₃	-CH ₃
G254(a e b)	0	-I	-H	-H
G255(a e b)	0	-I	-H	-Cl
G256(a e b)	0	-I	-H	-Br
G257(a e b)	0	-I	-H	-F
G258(a e b)	0	-I	-H	-CH ₃
G259(a e b)	0	-I	-H	-CF ₃
G260(a e b)	0	-I	-H	-OCH ₃
G261(a e b)	0	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
G262(a e b)	0	-I	-H	-OCF ₃
G263(a e b)	0	-I	-H	- <i>terc</i> -butilo
G264(a e b)	0	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo
G265(a e b)	NH	-Cl	-Cl	-H

G266(a e b)	NH	-Cl	-Br	-H
G267(a e b)	NH	-Cl	-F	-H
G268(a e b)	NH	-Cl	-CH ₃	-H
G269(a e b)	NH	-Cl	-CF ₃	-H
G270(a e b)	NH	-Cl	-OCH ₃	-H
G271(a e b)	NH	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
G272(a e b)	NH	-Cl	-OCF ₃	-H
G273(a e b)	NH	-Cl	- <i>terc</i> -butilo	-H
G274(a e b)	NH	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
G275(a e b)	NH	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
G276(a e b)	NH	-Cl	-H	-H
G277(a e b)	NH	-Cl	-H	-CH ₃
G278(a e b)	NH	-Cl	-H	-Cl
G279(a e b)	NH	-Cl	-H	-Br
G280(a e b)	NH	-Cl	-H	-F
G281(a e b)	NH	-Cl	-H	-CF ₃
G282(a e b)	NH	-Cl	-H	-OCH ₃
G283(a e b)	NH	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
G284(a e b)	NH	-Cl	-H	-OCF ₃
G285(a e b)	NH	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
G286(a e b)	NH	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
G287(a e b)	NH	-CH ₃	-Cl	-H
G288(a e b)	NH	-CH ₃	-Br	-H
G289(a e b)	NH	-CH ₃	-F	-H
G290(a e b)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-H
G291(a e b)	NH	-CH ₃	-CF ₃	-H
G292(a e b)	NH	-CH ₃	-OCH ₃	-H
G293(a e b)	NH	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
G294(a e b)	NH	-CH ₃	-OCF ₃	-H
G295(a e b)	NH	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
G296(a e b)	NH	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
G297(a e b)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃

G298(a e b)	NH	-CH ₃	-H	-H
G299(a e b)	NH	-CH ₃	-H	-Cl
G300(a e b)	NH	-CH ₃	-H	-Br
G301(a e b)	NH	-CH ₃	-H	-F
G302(a e b)	NH	-CH ₃	-H	-CH ₃
G303(a e b)	NH	-CH ₃	-H	-CF ₃
G304(a e b)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₃
G305(a e b)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
G306(a e b)	NH	-CH ₃	-H	-OCF ₃
G307(a e b)	NH	-CH ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
G308(a e b)	NH	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
G309(a e b)	NH	-CF ₃	-Cl	-H
G310(a e b)	NH	-CF ₃	-Br	-H
G311(a e b)	NH	-CF ₃	-F	-H
G312(a e b)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-H
G313(a e b)	NH	-CF ₃	-CF ₃	-H
G314(a e b)	NH	-CF ₃	-OCH ₃	-H
G315(a e b)	NH	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
G316(a e b)	NH	-CF ₃	-OCF ₃	-H
G317(a e b)	NH	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
G318(a e b)	NH	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
G319(a e b)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
G320(a e b)	NH	-CF ₃	-H	-H
G321(a e b)	NH	-CF ₃	-H	-Cl
G322(a e b)	NH	-CF ₃	-H	-Br
G323(a e b)	NH	-CF ₃	-H	-F
G324(a e b)	NH	-CF ₃	-H	-CH ₃
G325(a e b)	NH	-CF ₃	-H	-CF ₃
G326(a e b)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₃
G327(a e b)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
G328(a e b)	NH	-CF ₃	-H	-OCF ₃
G329(a e b)	NH	-CF ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo

G330(a e b)	NH	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
G331(a e b)	NH	-CHF ₂	-Cl	-H
G332(a e b)	NH	-CHF ₂	-Br	-H
G333(a e b)	NH	-CHF ₂	-F	-H
G334(a e b)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-H
G335(a e b)	NH	-CHF ₂	-CF ₃	-H
G336(a e b)	NH	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
G337(a e b)	NH	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
G338(a e b)	NH	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
G339(a e b)	NH	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
G340(a e b)	NH	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
G341(a e b)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
G342(a e b)	NH	-CHF ₂	-H	-H
G343(a e b)	NH	-CHF ₂	-H	-Cl
G344(a e b)	NH	-CHF ₂	-H	-Br
G345(a e b)	NH	-CHF ₂	-H	-F
G346(a e b)	NH	-CHF ₂	-H	-CH ₃
G347(a e b)	NH	-CHF ₂	-H	-CF ₃
G348(a e b)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
G349(a e b)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
G350(a e b)	NH	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
G351(a e b)	NH	-CHF ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
G352(a e b)	NH	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
G353(a e b)	NH	-Br	-Br	-H
G354(a e b)	NH	-Br	-Cl	-H
G355(a e b)	NH	-Br	-F	-H
G356(a e b)	NH	-Br	-CH ₃	-H
G357(a e b)	NH	-Br	-CF ₃	-H
G358(a e b)	NH	-Br	-OCH ₃	-H
G359(a e b)	NH	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
G360(a e b)	NH	-Br	-OCF ₃	-H
G361(a e b)	NH	-Br	- <i>terc</i> -butilo	-H

G362(a e b)	NH	-Br	-iso-propilo	-H
G363(a e b)	NH	-Br	-CH ₃	-CH ₃
G364(a e b)	NH	-Br	-H	-H
G365(a e b)	NH	-Br	-H	-Cl
G366(a e b)	NH	-Br	-H	-Br
G367(a e b)	NH	-Br	-H	-F
G368(a e b)	NH	-Br	-H	-CH ₃
G369(a e b)	NH	-Br	-H	-CF ₃
G370(a e b)	NH	-Br	-H	-OCH ₃
G371(a e b)	NH	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
G372(a e b)	NH	-Br	-H	-OCF ₃
G373(a e b)	NH	-Br	-H	-terc-butilo
G374(a e b)	NH	-Br	-H	-iso-propilo
G375(a e b)	NH	-I	-Cl	-H
G376(a e b)	NH	-I	-Br	-H
G377(a e b)	NH	-I	-F	-H
G378(a e b)	NH	-I	-CH ₃	-H
G379(a e b)	NH	-I	-CF ₃	-H
G380(a e b)	NH	-I	-OCH ₃	-H
G381(a e b)	NH	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
G382(a e b)	NH	-I	-OCF ₃	-H
G383(a e b)	NH	-I	-terc-butilo	-H
G384(a e b)	NH	-I	-iso-propilo	-H
G385(a e b)	NH	-I	-CH ₃	-CH ₃
G386(a e b)	NH	-I	-H	-H
G387(a e b)	NH	-I	-H	-Cl
G388(a e b)	NH	-I	-H	-Br
G389(a e b)	NH	-I	-H	-F
G390(a e b)	NH	-I	-H	-CH ₃
G391(a e b)	NH	-I	-H	-CF ₃
G392(a e b)	NH	-I	-H	-OCH ₃
G393(a e b)	NH	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃

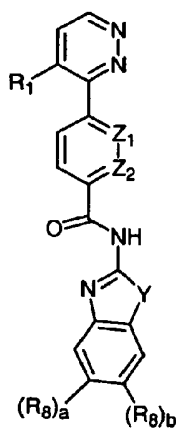
G394 (a e b)	NH	-I	-H	-OCF ₃
G395 (a e b)	NH	-I	-H	- <i>terc</i> -butilo
G396 (a e b)	NH	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo

Na coluna intitulada "Composto":

(a) significa Z₁ é CH e Z₂ é N; e

(b) significa Z₁ é N e Z₂ é CH.

Tabela 8



(X)

e seus sais farmacologicamente aceitáveis, onde:

Composto	Y	R ₁	(R ₈) _a	(R ₈) _b
H1 (a) e (b)	S	-Cl	-Cl	-H
H2 (a) e (b)	S	-Cl	-Br	-H
H3 (a) e (b)	S	-Cl	-F	-H
H4 (a) e (b)	S	-Cl	-CH ₃	-H
H5 (a) e (b)	S	-Cl	-CF ₃	-H
H6 (a) e (b)	S	-Cl	-OCH ₃	-H
H7 (a) e (b)	S	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
H8 (a) e (b)	S	-Cl	-OCF ₃	-H
H9 (a) e (b)	S	-Cl	- <i>terc</i> -butilo	-H
H10 (a) e (b)	S	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H

H11 (a) e (b)	S	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
H12 (a) e (b)	S	-Cl	-H	-H
H13 (a) e (b)	S	-Cl	-H	-Cl
H14 (a) e (b)	S	-Cl	-H	-Br
H15 (a) e (b)	S	-Cl	-H	-F
H16 (a) e (b)	S	-Cl	-H	-CH ₃
H17 (a) e (b)	S	-Cl	-H	-CF ₃
H18 (a) e (b)	S	-Cl	-H	-OCH ₃
H19 (a) e (b)	S	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
H20 (a) e (b)	S	-Cl	-H	-OCF ₃
H21 (a) e (b)	S	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
H22 (a) e (b)	S	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
H23 (a) e (b)	S	-CH ₃	-Cl	-H
H24 (a) e (b)	S	-CH ₃	-Br	-H
H25 (a) e (b)	S	-CH ₃	-F	-H
H26 (a) e (b)	S	-CH ₃	-CH ₃	-H
H27 (a) e (b)	S	-CH ₃	-CF ₃	-H
H28 (a) e (b)	S	-CH ₃	-OCH ₃	-H
H29 (a) e (b)	S	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
H30 (a) e (b)	S	-CH ₃	-OCF ₃	-H
H31 (a) e (b)	S	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
H32 (a) e (b)	S	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
H33 (a) e (b)	S	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
H34 (a) e (b)	S	-CH ₃	-H	-H
H35 (a) e (b)	S	-CH ₃	-H	-Cl
H36 (a) e (b)	S	-CH ₃	-H	-Br
H37 (a) e (b)	S	-CH ₃	-H	-F
H38 (a) e (b)	S	-CH ₃	-H	-CH ₃
H39 (a) e (b)	S	-CH ₃	-H	-CF ₃
H40 (a) e (b)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₃
H41 (a) e (b)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
H42 (a) e (b)	S	-CH ₃	-H	-OCF ₃

H43 (a) e (b)	S	-CH ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
H44 (a) e (b)	S	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
H45 (a) e (b)	S	-CF ₃	-Cl	-H
H46 (a) e (b)	S	-CF ₃	-Br	-H
H47 (a) e (b)	S	-CF ₃	-F	-H
H48 (a) e (b)	S	-CF ₃	-CH ₃	-H
H49 (a) e (b)	S	-CF ₃	-CF ₃	-H
H50 (a) e (b)	S	-CF ₃	-OCH ₃	-H
H51 (a) e (b)	S	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
H52 (a) e (b)	S	-CF ₃	-OCF ₃	-H
H53 (a) e (b)	S	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
H54 (a) e (b)	S	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
H55 (a) e (b)	S	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
H56 (a) e (b)	S	-CF ₃	-H	-H
H57 (a) e (b)	S	-CF ₃	-H	-Cl
H58 (a) e (b)	S	-CF ₃	-H	-Br
H59 (a) e (b)	S	-CF ₃	-H	-F
H60 (a) e (b)	S	-CF ₃	-H	-CH ₃
H61 (a) e (b)	S	-CF ₃	-H	-CF ₃
H62 (a) e (b)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₃
H63 (a) e (b)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
H64 (a) e (b)	S	-CF ₃	-H	-OCF ₃
H65 (a) e (b)	S	-CF ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
H66 (a) e (b)	S	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
H67 (a) e (b)	S	-CHF ₂	-Cl	-H
H68 (a) e (b)	S	-CHF ₂	-Br	-H
H69 (a) e (b)	S	-CHF ₂	-F	-H
H70 (a) e (b)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-H
H71 (a) e (b)	S	-CHF ₂	-CF ₃	-H
H72 (a) e (b)	S	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
H73 (a) e (b)	S	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
H74 (a) e (b)	S	-CHF ₂	-OCF ₃	-H

H75 (a) e (b)	S	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
H76 (a) e (b)	S	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
H77 (a) e (b)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
H78 (a) e (b)	S	-CHF ₂	-H	-H
H79 (a) e (b)	S	-CHF ₂	-H	-Cl
H80 (a) e (b)	S	-CHF ₂	-H	-Br
H81 (a) e (b)	S	-CHF ₂	-H	-F
H82 (a) e (b)	S	-CHF ₂	-H	-CH ₃
H83 (a) e (b)	S	-CHF ₂	-H	-CF ₃
H84 (a) e (b)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
H85 (a) e (b)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
H86 (a) e (b)	S	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
H87 (a) e (b)	S	-CHF ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
H88 (a) e (b)	S	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
H89 (a) e (b)	S	-Br	-Br	-H
H90 (a) e (b)	S	-Br	-Cl	-H
H91 (a) e (b)	S	-Br	-F	-H
H92 (a) e (b)	S	-Br	-CH ₃	-H
H93 (a) e (b)	S	-Br	-CF ₃	-H
H94 (a) e (b)	S	-Br	-OCH ₃	-H
H95 (a) e (b)	S	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
H96 (a) e (b)	S	-Br	-OCF ₃	-H
H97 (a) e (b)	S	-Br	- <i>terc</i> -butilo	-H
H98 (a) e (b)	S	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
H99 (a) e (b)	S	-Br	-CH ₃	-CH ₃
H100 (a) e (b)	S	-Br	-H	-H
H101 (a) e (b)	S	-Br	-H	-Cl
H102 (a) e (b)	S	-Br	-H	-Br
H103 (a) e (b)	S	-Br	-H	-F
H104 (a) e (b)	S	-Br	-H	-CH ₃
H105 (a) e (b)	S	-Br	-H	-CF ₃
H106 (a) e (b)	S	-Br	-H	-OCH ₃

H107 (a) e (b)	S	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
H108 (a) e (b)	S	-Br	-H	-OCF ₃
H109 (a) e (b)	S	-Br	-H	- <i>terc</i> -butilo
H110 (a) e (b)	S	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
H111 (a) e (b)	S	-I	-Cl	-H
H112 (a) e (b)	S	-I	-Br	-H
H113 (a) e (b)	S	-I	-F	-H
H114 (a) e (b)	S	-I	-CH ₃	-H
H115 (a) e (b)	S	-I	-CF ₃	-H
H116 (a) e (b)	S	-I	-OCH ₃	-H
H117 (a) e (b)	S	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
H118 (a) e (b)	S	-I	-OCF ₃	-H
H119 (a) e (b)	S	-I	- <i>terc</i> -butilo	-H
H120 (a) e (b)	S	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
H121 (a) e (b)	S	-I	-CH ₃	-CH ₃
H122 (a) e (b)	S	-I	-H	-H
H123 (a) e (b)	S	-I	-H	-Cl
H124 (a) e (b)	S	-I	-H	-Br
H125 (a) e (b)	S	-I	-H	-F
H126 (a) e (b)	S	-I	-H	-CH ₃
H127 (a) e (b)	S	-I	-H	-CF ₃
H128 (a) e (b)	S	-I	-H	-OCH ₃
H 129 (a) e (b)	S	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
H130 (a) e (b)	S	-I	-H	-OCF ₃
H131 (a) e (b)	S	-I	-H	- <i>terc</i> -butilo
H132 (a) e (b)	S	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo
H133 (a) e (b)	O	-Cl	-Cl	-H
H134 (a) e (b)	O	-Cl	-Br	-H
H135 (a) e (b)	O	-Cl	-F	-H
H136 (a) e (b)	O	-Cl	-CH ₃	-H
H137 (a) e (b)	O	-Cl	-CF ₃	-H
H138 (a) e (b)	O	-Cl	-OCH ₃	-H

H139 (a) e (b)	O	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
H140 (a) e (b)	O	-Cl	-OCF ₃	-H
H141 (a) e (b)	O	-Cl	- <i>terc</i> -butilo	-H
H142 (a) e (b)	O	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
H143 (a) e (b)	O	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
H144 (a) e (b)	O	-Cl	-H	-H
H145 (a) e (b)	O	-Cl	-H	-CH ₃
H146 (a) e (b)	O	-Cl	-H	-Cl
H147 (a) e (b)	O	-Cl	-H	-Br
H148 (a) e (b)	O	-Cl	-H	-F
H149 (a) e (b)	O	-Cl	-H	-CF ₃
H150 (a) e (b)	O	-Cl	-H	-OCH ₃
H151 (a) e (b)	O	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
H152 (a) e (b)	O	-Cl	-H	-OCF ₃
H153 (a) e (b)	O	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
H154 (a) e (b)	O	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
H155 (a) e (b)	O	-CH ₃	-Cl	-H
H156 (a) e (b)	O	-CH ₃	-Br	-H
H157 (a) e (b)	O	-CH ₃	-F	-H
H158 (a) e (b)	O	-CH ₃	-CH ₃	-H
H159 (a) e (b)	O	-CH ₃	-CF ₃	-H
H160 (a) e (b)	O	-CH ₃	-OCH ₃	-H
H161 (a) e (b)	O	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
H162 (a) e (b)	O	-CH ₃	-OCF ₃	-H
H163 (a) e (b)	O	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
H164 (a) e (b)	O	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
H165 (a) e (b)	O	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
H166 (a) e (b)	O	-CH ₃	-H	-H
H167 (a) e (b)	O	-CH ₃	-H	-Cl
H168 (a) e (b)	O	-CH ₃	-H	-Br
H169 (a) e (b)	O	-CH ₃	-H	-F
H170 (a) e (b)	O	-CH ₃	-H	-CH ₃

H171 (a) e (b)	0	-CH ₃	-H	-CF ₃
H172 (a) e (b)	0	-CH ₃	-H	-OCH ₃
H173 (a) e (b)	0	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
H174 (a) e (b)	0	-CH ₃	-H	-OCF ₃
H175 (a) e (b)	0	-CH ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
H176 (a) e (b)	0	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
H177 (a) e (b)	0	-CF ₃	-Cl	-H
H178 (a) e (b)	0	-CF ₃	-Br	-H
H179 (a) e (b)	0	-CF ₃	-F	-H
H180 (a) e (b)	0	-CF ₃	-CH ₃	-H
H181 (a) e (b)	0	-CF ₃	-CF ₃	-H
H182 (a) e (b)	0	-CF ₃	-OCH ₃	-H
H183 (a) e (b)	0	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
H184 (a) e (b)	0	-CF ₃	-OCF ₃	-H
H185 (a) e (b)	0	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
H186 (a) e (b)	0	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
H187 (a) e (b)	0	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
H188 (a) e (b)	0	-CF ₃	-H	-H
H189 (a) e (b)	0	-CF ₃	-H	-Cl
H190 (a) e (b)	0	-CF ₃	-H	-Br
H191 (a) e (b)	0	-CF ₃	-H	-F
H192 (a) e (b)	0	-CF ₃	-H	-CH ₃
H193 (a) e (b)	0	-CF ₃	-H	-CF ₃
H194 (a) e (b)	0	-CF ₃	-H	-OCH ₃
H195 (a) e (b)	0	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
H196 (a) e (b)	0	-CF ₃	-H	-OCF ₃
H197 (a) e (b)	0	-CF ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
H198 (a) e (b)	0	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
H199 (a) e (b)	0	-CHF ₂	-Cl	-H
H200 (a) e (b)	0	-CHF ₂	-Br	-H
H201 (a) e (b)	0	-CHF ₂	-F	-H
H202 (a) e (b)	0	-CHF ₂	-CH ₃	-H

H203 (a) e (b)	0	-CHF ₂	-CF ₃	-H
H204 (a) e (b)	0	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
H205 (a) e (b)	0	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
H206 (a) e (b)	0	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
H207 (a) e (b)	0	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
H208 (a) e (b)	0	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
H209 (a) e (b)	0	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
H210 (a) e (b)	0	-CHF ₂	-H	-H
H211 (a) e (b)	0	-CHF ₂	-H	-Cl
H212 (a) e (b)	0	-CHF ₂	-H	-Br
H213 (a) e (b)	0	-CHF ₂	-H	-F
H214 (a) e (b)	0	-CHF ₂	-H	-CH ₃
H215 (a) e (b)	0	-CHF ₂	-H	-CF ₃
H216 (a) e (b)	0	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
H217 (a) e (b)	0	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
H218 (a) e (b)	0	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
H219 (a) e (b)	0	-CHF ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
H220 (a) e (b)	0	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
H221 (a) e (b)	0	-Br	-Br	-H
H222 (a) e (b)	0	-Br	-Cl	-H
H223 (a) e (b)	0	-Br	-F	-H
H224 (a) e (b)	0	-Br	-CH ₃	-H
H225 (a) e (b)	0	-Br	-CF ₃	-H
H226 (a) e (b)	0	-Br	-OCH ₃	-H
H227 (a) e (b)	0	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
H228 (a) e (b)	0	-Br	-OCF ₃	-H
H229 (a) e (b)	0	-Br	- <i>terc</i> -butilo	-H
H230 (a) e (b)	0	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
H231 (a) e (b)	0	-Br	-CH ₃	-CH ₃
H232 (a) e (b)	0	-Br	-H	-H
H233 (a) e (b)	0	-Br	-H	-Cl
H234 (a) e (b)	0	-Br	-H	-Br

H235 (a) e (b)	O	-Br	-H	-F
H236 (a) e (b)	O	-Br	-H	-CH ₃
H237 (a) e (b)	O	-Br	-H	-CF ₃
H238 (a) e (b)	O	-Br	-H	-OCH ₃
H239 (a) e (b)	O	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
H240 (a) e (b)	O	-Br	-H	-OCF ₃
H241 (a) e (b)	O	-Br	-H	- <i>terc</i> -butilo
H242 (a) e (b)	O	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
H243 (a) e (b)	O	-I	-Cl	-H
H244 (a) e (b)	O	-I	-Br	-H
H245 (a) e (b)	O	-I	-F	-H
H246 (a) e (b)	O	-I	-CH ₃	-H
H247 (a) e (b)	O	-I	-CF ₃	-H
H248 (a) e (b)	O	-I	-OCH ₃	-H
H249 (a) e (b)	O	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
H250 (a) e (b)	O	-I	-OCF ₃	-H
H251 (a) e (b)	O	-I	- <i>terc</i> -butilo	-H
H252 (a) e (b)	O	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
H253 (a) e (b)	O	-I	-CH ₃	-CH ₃
H254 (a) e (b)	O	-I	-H	-H
H255 (a) e (b)	O	-I	-H	-Cl
H256 (a) e (b)	O	-I	-H	-Br
H257 (a) e (b)	O	-I	-H	-F
H258 (a) e (b)	O	-I	-H	-CH ₃
H259 (a) e (b)	O	-I	-H	-CF ₃
H260 (a) e (b)	O	-I	-H	-OCH ₃
H261 (a) e (b)	O	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
H262 (a) e (b)	O	-I	-H	-OCF ₃
H263 (a) e (b)	O	-I	-H	- <i>terc</i> -butilo
H264 (a) e (b)	O	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo
H265 (a) e (b)	NH	-Cl	-Cl	-H
H266 (a) e (b)	NH	-Cl	-Br	-H

H267 (a) e (b)	NH	-Cl	-F	-H
H268 (a) e (b)	NH	-Cl	-CH ₃	-H
H269 (a) e (b)	NH	-Cl	-CF ₃	-H
H270 (a) e (b)	NH	-Cl	-OCH ₃	-H
H271 (a) e (b)	NH	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
H272 (a) e (b)	NH	-Cl	-OCF ₃	-H
H273 (a) e (b)	NH	-Cl	- <i>terc</i> -butilo	-H
H274 (a) e (b)	NH	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
H275 (a) e (b)	NH	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
H276 (a) e (b)	NH	-Cl	-H	-H
H277 (a) e (b)	NH	-Cl	-H	-CH ₃
H278 (a) e (b)	NH	-Cl	-H	-Cl
H279 (a) e (b)	NH	-Cl	-H	-Br
H280 (a) e (b)	NH	-Cl	-H	-F
H281 (a) e (b)	NH	-Cl	-H	-CF ₃
H282 (a) e (b)	NH	-Cl	-H	-OCH ₃
H283 (a) e (b)	NH	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
H284 (a) e (b)	NH	-Cl	-H	-OCF ₃
H285 (a) e (b)	NH	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
H286 (a) e (b)	NH	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
H287 (a) e (b)	NH	-CH ₃	-Cl	-H
H288 (a) e (b)	NH	-CH ₃	-Br	-H
H289 (a) e (b)	NH	-CH ₃	-F	-H
H290 (a) e (b)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-H
H291 (a) e (b)	NH	-CH ₃	-CF ₃	-H
H292 (a) e (b)	NH	-CH ₃	-OCH ₃	-H
H293 (a) e (b)	NH	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
H294 (a) e (b)	NH	-CH ₃	-OCF ₃	-H
H295 (a) e (b)	NH	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
H296 (a) e (b)	NH	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
H297 (a) e (b)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
H298 (a) e (b)	NH	-CH ₃	-H	-H

H299 (a) e (b)	NH	-CH ₃	-H	-Cl
H300 (a) e (b)	NH	-CH ₃	-H	-Br
H301 (a) e (b)	NH	-CH ₃	-H	-F
H302 (a) e (b)	NH	-CH ₃	-H	-CH ₃
H303 (a) e (b)	NH	-CH ₃	-H	-CF ₃
H304 (a) e (b)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₃
H305 (a) e (b)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
H306 (a) e (b)	NH	-CH ₃	-H	-OCF ₃
H307 (a) e (b)	NH	-CH ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
H308 (a) e (b)	NH	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
H309 (a) e (b)	NH	-CF ₃	-Cl	-H
H310 (a) e (b)	NH	-CF ₃	-Br	-H
H311 (a) e (b)	NH	-CF ₃	-F	-H
H312 (a) e (b)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-H
H313 (a) e (b)	NH	-CF ₃	-CF ₃	-H
H314 (a) e (b)	NH	-CF ₃	-OCH ₃	-H
H315 (a) e (b)	NH	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
H316 (a) e (b)	NH	-CF ₃	-OCF ₃	-H
H317 (a) e (b)	NH	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
H318 (a) e (b)	NH	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
H319 (a) e (b)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
H320 (a) e (b)	NH	-CF ₃	-H	-H
H321 (a) e (b)	NH	-CF ₃	-H	-Cl
H322 (a) e (b)	NH	-CF ₃	-H	-Br
H323 (a) e (b)	NH	-CF ₃	-H	-F
H324 (a) e (b)	NH	-CF ₃	-H	-CH ₃
H325 (a) e (b)	NH	-CF ₃	-H	-CF ₃
H326 (a) e (b)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₃
H327 (a) e (b)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
H328 (a) e (b)	NH	-CF ₃	-H	-OCF ₃
H329 (a) e (b)	NH	-CF ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
H330 (a) e (b)	NH	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo

H331 (a) e (b)	NH	-CHF ₂	-Cl	-H
H332 (a) e (b)	NH	-CHF ₂	-Br	-H
H333 (a) e (b)	NH	-CHF ₂	-F	-H
H334 (a) e (b)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-H
H335 (a) e (b)	NH	-CHF ₂	-CF ₃	-H
H336 (a) e (b)	NH	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
H337 (a) e (b)	NH	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
H338 (a) e (b)	NH	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
H339 (a) e (b)	NH	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
H340 (a) e (b)	NH	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
H341 (a) e (b)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
H342 (a) e (b)	NH	-CHF ₂	-H	-H
H343 (a) e (b)	NH	-CHF ₂	-H	-Cl
H344 (a) e (b)	NH	-CHF ₂	-H	-Br
H345 (a) e (b)	NH	-CHF ₂	-H	-F
H346 (a) e (b)	NH	-CHF ₂	-H	-CH ₃
H347 (a) e (b)	NH	-CHF ₂	-H	-CF ₃
H348 (a) e (b)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
H349 (a) e (b)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
H350 (a) e (b)	NH	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
H351 (a) e (b)	NH	-CHF ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
H352 (a) e (b)	NH	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
H353 (a) e (b)	NH	-Br	-Br	-H
H354 (a) e (b)	NH	-Br	-Cl	-H
H355 (a) e (b)	NH	-Br	-F	-H
H356 (a) e (b)	NH	-Br	-CH ₃	-H
H357 (a) e (b)	NH	-Br	-CF ₃	-H
H358 (a) e (b)	NH	-Br	-OCH ₃	-H
H359 (a) e (b)	NH	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
H360 (a) e (b)	NH	-Br	-OCF ₃	-H
H361 (a) e (b)	NH	-Br	- <i>terc</i> -butilo	-H
H362 (a) e (b)	NH	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H

H363 (a) e (b)	NH	-Br	-CH ₃	-CH ₃
H364 (a) e (b)	NH	-Br	-H	-H
H365 (a) e (b)	NH	-Br	-H	-Cl
H366 (a) e (b)	NH	-Br	-H	-Br
H367 (a) e (b)	NH	-Br	-H	-F
H368 (a) e (b)	NH	-Br	-H	-CH ₃
H369 (a) e (b)	NH	-Br	-H	-CF ₃
H370 (a) e (b)	NH	-Br	-H	-OCH ₃
H371 (a) e (b)	NH	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
H372 (a) e (b)	NH	-Br	-H	-OCF ₃
H373 (a) e (b)	NH	-Br	-H	- <i>terc</i> -butilo
H374 (a) e (b)	NH	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
H375 (a) e (b)	NH	-I	-Cl	-H
H376 (a) e (b)	NH	-I	-Br	-H
H377 (a) e (b)	NH	-I	-F	-H
H378 (a) e (b)	NH	-I	-CH ₃	-H
H379 (a) e (b)	NH	-I	-CF ₃	-H
H380 (a) e (b)	NH	-I	-OCH ₃	-H
H381 (a) e (b)	NH	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
H382 (a) e (b)	NH	-I	-OCF ₃	-H
H383 (a) e (b)	NH	-I	- <i>terc</i> -butilo	-H
H384 (a) e (b)	NH	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
H385 (a) e (b)	NH	-I	-CH ₃	-CH ₃
H386 (a) e (b)	NH	-I	-H	-H
H387 (a) e (b)	NH	-I	-H	-Cl
H388 (a) e (b)	NH	-I	-H	-Br
H389 (a) e (b)	NH	-I	-H	-F
H390 (a) e (b)	NH	-I	-H	-CH ₃
H391 (a) e (b)	NH	-I	-H	-CF ₃
H392 (a) e (b)	NH	-I	-H	-OCH ₃
H393 (a) e (b)	NH	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
H394 (a) e (b)	NH	-I	-H	-OCF ₃

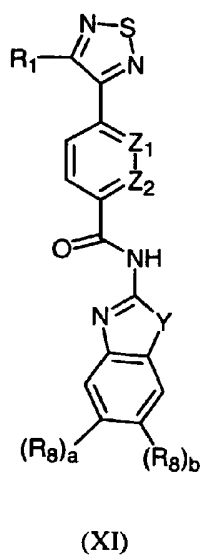
H395 (a) e (b)	NH	-I	-H	- <i>terc</i> -butilo
H396 (a) e (b)	NH	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo

Na coluna intitulada "Composto":

(a) significa Z_1 é CH e Z_2 é N; e

(b) significa Z_1 é N e Z_2 é CH.

Tabela 9



e seus sais farmacologicamente aceitáveis, onde:

Composto	Y	R_1	$(R_8)_a$	$(R_8)_b$
I1 (a e b)	S	-Cl	-Cl	-H
I2 (a e b)	S	-Cl	-Br	-H
I3 (a e b)	S	-Cl	-F	-H
I4 (a e b)	S	-Cl	-CH ₃	-H
I5 (a e b)	S	-Cl	-CF ₃	-H
I6 (a e b)	S	-Cl	-OCH ₃	-H
I7 (a e b)	S	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
I8 (a e b)	S	-Cl	-OCF ₃	-H
I9 (a e b)	S	-Cl	- <i>terc</i> -butilo	-H
I10 (a e b)	S	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H

I11(a e b)	S	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
I12(a e b)	S	-Cl	-H	-H
I13(a e b)	S	-Cl	-H	-Cl
I14(a e b)	S	-Cl	-H	-Br
I15(a e b)	S	-Cl	-H	-F
I16(a e b)	S	-Cl	-H	-CH ₃
I17(a e b)	S	-Cl	-H	-CF ₃
I18(a e b)	S	-Cl	-H	-OCH ₃
I19(a e b)	S	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
I20(a e b)	S	-Cl	-H	-OCF ₃
I21(a e b)	S	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
I22(a e b)	S	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
I23(a e b)	S	-CH ₃	-Cl	-H
I24(a e b)	S	-CH ₃	-Br	-H
I25(a e b)	S	-CH ₃	-F	-H
I26(a e b)	S	-CH ₃	-CH ₃	-H
I27(a e b)	S	-CH ₃	-CF ₃	-H
I28(a e b)	S	-CH ₃	-OCH ₃	-H
I29(a e b)	S	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
I30(a e b)	S	-CH ₃	-OCF ₃	-H
I31(a e b)	S	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
I32(a e b)	S	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
I33(a e b)	S	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
I34(a e b)	S	-CH ₃	-H	-H
I35(a e b)	S	-CH ₃	-H	-Cl
I36(a e b)	S	-CH ₃	-H	-Br
I37(a e b)	S	-CH ₃	-H	-F
I38(a e b)	S	-CH ₃	-H	-CH ₃
I39(a e b)	S	-CH ₃	-H	-CF ₃
I40(a e b)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₃
I41(a e b)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
I42(a e b)	S	-CH ₃	-H	-OCF ₃

I43(a e b)	S	-CH ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
I44(a e b)	S	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
I45(a e b)	S	-CF ₃	-Cl	-H
I46(a e b)	S	-CF ₃	-Br	-H
I47(a e b)	S	-CF ₃	-F	-H
I48(a e b)	S	-CF ₃	-CH ₃	-H
I49(a e b)	S	-CF ₃	-CF ₃	-H
I50(a e b)	S	-CF ₃	-OCH ₃	-H
I51(a e b)	S	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
I52(a e b)	S	-CF ₃	-OCF ₃	-H
I53(a e b)	S	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
I54(a e b)	S	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
I55(a e b)	S	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
I56(a e b)	S	-CF ₃	-H	-H
I57(a e b)	S	-CF ₃	-H	-Cl
I58(a e b)	S	-CF ₃	-H	-Br
I59(a e b)	S	-CF ₃	-H	-F
I60(a e b)	S	-CF ₃	-H	-CH ₃
I61(a e b)	S	-CF ₃	-H	-CF ₃
I62(a e b)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₃
I63(a e b)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
I64(a e b)	S	-CF ₃	-H	-OCF ₃
I65(a e b)	S	-CF ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
I66(a e b)	S	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
I67(a e b)	S	-CHF ₂	-Cl	-H
I68(a e b)	S	-CHF ₂	-Br	-H
I69(a e b)	S	-CHF ₂	-F	-H
I70(a e b)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-H
I71(a e b)	S	-CHF ₂	-CF ₃	-H
I72(a e b)	S	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
I73(a e b)	S	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
I74(a e b)	S	-CHF ₂	-OCF ₃	-H

I75(a e b)	S	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
I76(a e b)	S	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
I77(a e b)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
I78(a e b)	S	-CHF ₂	-H	-H
I79(a e b)	S	-CHF ₂	-H	-Cl
I80(a e b)	S	-CHF ₂	-H	-Br
I81(a e b)	S	-CHF ₂	-H	-F
I82(a e b)	S	-CHF ₂	-H	-CH ₃
I83(a e b)	S	-CHF ₂	-H	-CF ₃
I84(a e b)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
I85(a e b)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
I86(a e b)	S	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
I87(a e b)	S	-CHF ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
I88(a e b)	S	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
I89(a e b)	S	-Br	-Br	-H
I90(a e b)	S	-Br	-Cl	-H
I91(a e b)	S	-Br	-F	-H
I92(a e b)	S	-Br	-CH ₃	-H
I93(a e b)	S	-Br	-CF ₃	-H
I94(a e b)	S	-Br	-OCH ₃	-H
I95(a e b)	S	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
I96(a e b)	S	-Br	-OCF ₃	-H
I97(a e b)	S	-Br	- <i>terc</i> -butilo	-H
I98(a e b)	S	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
I99(a e b)	S	-Br	-CH ₃	-CH ₃
I100(a e b)	S	-Br	-H	-H
I101(a e b)	S	-Br	-H	-Cl
I102(a e b)	S	-Br	-H	-Br
I103(a e b)	S	-Br	-H	-F
I104(a e b)	S	-Br	-H	-CH ₃
I105(a e b)	S	-Br	-H	-CF ₃
I106(a e b)	S	-Br	-H	-OCH ₃

I107(a e b)	S	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
I108(a e b)	S	-Br	-H	-OCF ₃
I109(a e b)	S	-Br	-H	- <i>terc</i> -butilo
I110(a e b)	S	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
I111(a e b)	S	-I	-Cl	-H
I112(a e b)	S	-I	-Br	-H
I113(a e b)	S	-I	-F	-H
I114(a e b)	S	-I	-CH ₃	-H
I115(a e b)	S	-I	-CF ₃	-H
I116(a e b)	S	-I	-OCH ₃	-H
I117(a e b)	S	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
I118(a e b)	S	-I	-OCF ₃	-H
I119(a e b)	S	-I	- <i>terc</i> -butilo	-H
I120(a e b)	S	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
I121(a e b)	S	-I	-CH ₃	-CH ₃
I122(a e b)	S	-I	-H	-H
I123(a e b)	S	-I	-H	-Cl
I124(a e b)	S	-I	-H	-Br
I125(a e b)	S	-I	-H	-F
I126(a e b)	S	-I	-H	-CH ₃
I127(a e b)	S	-I	-H	-CF ₃
I128(a e b)	S	-I	-H	-OCH ₃
I129(a e b)	S	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
I130(a e b)	S	-I	-H	-OCF ₃
I131(a e b)	S	-I	-H	- <i>terc</i> -butilo
I132(a e b)	S	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo
I133(a e b)	O	-Cl	-Cl	-H
I134(a e b)	O	-Cl	-Br	-H
I135(a e b)	O	-Cl	-F	-H
I136(a e b)	O	-Cl	-CH ₃	-H
I137(a e b)	O	-Cl	-CF ₃	-H
I138(a e b)	O	-Cl	-OCH ₃	-H

I139(a e b)	0	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
I140(a e b)	0	-Cl	-OCF ₃	-H
I141(a e b)	0	-Cl	- <i>terc</i> -butilo	-H
I142(a e b)	0	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
I143(a e b)	0	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
I144(a e b)	0	-Cl	-H	-H
I145(a e b)	0	-Cl	-H	-CH ₃
I146(a e b)	0	-Cl	-H	-Cl
I147(a e b)	0	-Cl	-H	-Br
I148(a e b)	0	-Cl	-H	-F
I149(a e b)	0	-Cl	-H	-CF ₃
I150(a e b)	0	-Cl	-H	-OCH ₃
I151(a e b)	0	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
I152(a e b)	0	-Cl	-H	-OCF ₃
I153(a e b)	0	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
I154(a e b)	0	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
I155(a e b)	0	-CH ₃	-Cl	-H
I156(a e b)	0	-CH ₃	-Br	-H
I157(a e b)	0	-CH ₃	-F	-H
I158(a e b)	0	-CH ₃	-CH ₃	-H
I159(a e b)	0	-CH ₃	-CF ₃	-H
I160(a e b)	0	-CH ₃	-OCH ₃	-H
I161(a e b)	0	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
I162(a e b)	0	-CH ₃	-OCF ₃	-H
I163(a e b)	0	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
I164(a e b)	0	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
I165(a e b)	0	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
I166(a e b)	0	-CH ₃	-H	-H
I167(a e b)	0	-CH ₃	-H	-Cl
I168(a e b)	0	-CH ₃	-H	-Br
I169(a e b)	0	-CH ₃	-H	-F
I170(a e b)	0	-CH ₃	-H	-CH ₃

I171(a e b)	0	-CH ₃	-H	-CF ₃
I172(a e b)	0	-CH ₃	-H	-OCH ₃
I173(a e b)	0	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
I174(a e b)	0	-CH ₃	-H	-OCF ₃
I175(a e b)	0	-CH ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
I176(a e b)	0	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
I177(a e b)	0	-CF ₃	-Cl	-H
I178(a e b)	0	-CF ₃	-Br	-H
I179(a e b)	0	-CF ₃	-F	-H
I180(a e b)	0	-CF ₃	-CH ₃	-H
I181(a e b)	0	-CF ₃	-CF ₃	-H
I182(a e b)	0	-CF ₃	-OCH ₃	-H
I183(a e b)	0	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
I184(a e b)	0	-CF ₃	-OCF ₃	-H
I185(a e b)	0	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
I186(a e b)	0	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
I187(a e b)	0	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
I188(a e b)	0	-CF ₃	-H	-H
I189(a e b)	0	-CF ₃	-H	-Cl
I190(a e b)	0	-CF ₃	-H	-Br
I191(a e b)	0	-CF ₃	-H	-F
I192(a e b)	0	-CF ₃	-H	-CH ₃
I193(a e b)	0	-CF ₃	-H	-CF ₃
I194(a e b)	0	-CF ₃	-H	-OCH ₃
I195(a e b)	0	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
I196(a e b)	0	-CF ₃	-H	-OCF ₃
I197(a e b)	0	-CF ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
I198(a e b)	0	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
I199(a e b)	0	-CHF ₂	-Cl	-H
I200(a e b)	0	-CHF ₂	-Br	-H
I201(a e b)	0	-CHF ₂	-F	-H
I202(a e b)	0	-CHF ₂	-CH ₃	-H

I203(a e b)	O	-CHF ₂	-CF ₃	-H
I204(a e b)	O	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
I205(a e b)	O	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
I206(a e b)	O	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
I207(a e b)	O	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
I208(a e b)	O	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
I209(a e b)	O	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
I210(a e b)	O	-CHF ₂	-H	-H
I211(a e b)	O	-CHF ₂	-H	-Cl
I212(a e b)	O	-CHF ₂	-H	-Br
I213(a e b)	O	-CHF ₂	-H	-F
I214(a e b)	O	-CHF ₂	-H	-CH ₃
I215(a e b)	O	-CHF ₂	-H	-CF ₃
I216(a e b)	O	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
I217(a e b)	O	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
I218(a e b)	O	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
I219(a e b)	O	-CHF ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
I220(a e b)	O	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
I221(a e b)	O	-Br	-Br	-H
I222(a e b)	O	-Br	-Cl	-H
I223(a e b)	O	-Br	-F	-H
I224(a e b)	O	-Br	-CH ₃	-H
I225(a e b)	O	-Br	-CF ₃	-H
I226(a e b)	O	-Br	-OCH ₃	-H
I227(a e b)	O	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
I228(a e b)	O	-Br	-OCF ₃	-H
I229(a e b)	O	-Br	- <i>terc</i> -butilo	-H
I230(a e b)	O	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
I231(a e b)	O	-Br	-CH ₃	-CH ₃
I232(a e b)	O	-Br	-H	-H
I233(a e b)	O	-Br	-H	-Cl
I234(a e b)	O	-Br	-H	-Br

I235(a e b)	O	-Br	-H	-F
I236(a e b)	O	-Br	-H	-CH ₃
I237(a e b)	O	-Br	-H	-CF ₃
I238(a e b)	O	-Br	-H	-OCH ₃
I239(a e b)	O	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
I240(a e b)	O	-Br	-H	-OCF ₃
I241(a e b)	O	-Br	-H	- <i>terc</i> -butilo
I242(a e b)	O	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
I243(a e b)	O	-I	-Cl	-H
I244(a e b)	O	-I	-Br	-H
I245(a e b)	O	-I	-F	-H
I246(a e b)	O	-I	-CH ₃	-H
I247(a e b)	O	-I	-CF ₃	-H
I248(a e b)	O	-I	-OCH ₃	-H
I249(a e b)	O	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
I250(a e b)	O	-I	-OCF ₃	-H
I251(a e b)	O	-I	- <i>terc</i> -butilo	-H
I252(a e b)	O	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
I253(a e b)	O	-I	-CH ₃	-CH ₃
I254(a e b)	O	-I	-H	-H
I255(a e b)	O	-I	-H	-Cl
I256(a e b)	O	-I	-H	-Br
I257(a e b)	O	-I	-H	-F
I258(a e b)	O	-I	-H	-CH ₃
I259(a e b)	O	-I	-H	-CF ₃
I260(a e b)	O	-I	-H	-OCH ₃
I261(a e b)	O	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
I262(a e b)	O	-I	-H	-OCF ₃
I263(a e b)	O	-I	-H	- <i>terc</i> -butilo
I264(a e b)	O	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo
I265(a e b)	NH	-Cl	-Cl	-H
I266(a e b)	NH	-Cl	-Br	-H

I267(a e b)	NH	-Cl	-F	-H
I268(a e b)	NH	-Cl	-CH ₃	-H
I269(a e b)	NH	-Cl	-CF ₃	-H
I270(a e b)	NH	-Cl	-OCH ₃	-H
I271(a e b)	NH	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
I272(a e b)	NH	-Cl	-OCF ₃	-H
I273(a e b)	NH	-Cl	- <i>terc</i> -butilo	-H
I274(a e b)	NH	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
I275(a e b)	NH	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
I276(a e b)	NH	-Cl	-H	-H
I277(a e b)	NH	-Cl	-H	-CH ₃
I278(a e b)	NH	-Cl	-H	-Cl
I279(a e b)	NH	-Cl	-H	-Br
I280(a e b)	NH	-Cl	-H	-F
I281(a e b)	NH	-Cl	-H	-CF ₃
I282(a e b)	NH	-Cl	-H	-OCH ₃
I283(a e b)	NH	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
I284(a e b)	NH	-Cl	-H	-OCF ₃
I285(a e b)	NH	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
I286(a e b)	NH	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
I287(a e b)	NH	-CH ₃	-Cl	-H
I288(a e b)	NH	-CH ₃	-Br	-H
I289(a e b)	NH	-CH ₃	-F	-H
I290(a e b)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-H
I291(a e b)	NH	-CH ₃	-CF ₃	-H
I292(a e b)	NH	-CH ₃	-OCH ₃	-H
I293(a e b)	NH	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
I294(a e b)	NH	-CH ₃	-OCF ₃	-H
I295(a e b)	NH	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
I296(a e b)	NH	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
I297(a e b)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
I298(a e b)	NH	-CH ₃	-H	-H

I299(a e b)	NH	-CH ₃	-H	-Cl
I300(a e b)	NH	-CH ₃	-H	-Br
I301(a e b)	NH	-CH ₃	-H	-F
I302(a e b)	NH	-CH ₃	-H	-CH ₃
I303(a e b)	NH	-CH ₃	-H	-CF ₃
I304(a e b)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₃
I305(a e b)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
I306(a e b)	NH	-CH ₃	-H	-OCF ₃
I307(a e b)	NH	-CH ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
I308(a e b)	NH	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
I309(a e b)	NH	-CF ₃	-Cl	-H
I310(a e b)	NH	-CF ₃	-Br	-H
I311(a e b)	NH	-CF ₃	-F	-H
I312(a e b)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-H
I313(a e b)	NH	-CF ₃	-CF ₃	-H
I314(a e b)	NH	-CF ₃	-OCH ₃	-H
I315(a e b)	NH	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
I316(a e b)	NH	-CF ₃	-OCF ₃	-H
I317(a e b)	NH	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
I318(a e b)	NH	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
I319(a e b)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
I320(a e b)	NH	-CF ₃	-H	-H
I321(a e b)	NH	-CF ₃	-H	-Cl
I322(a e b)	NH	-CF ₃	-H	-Br
I323(a e b)	NH	-CF ₃	-H	-F
I324(a e b)	NH	-CF ₃	-H	-CH ₃
I325(a e b)	NH	-CF ₃	-H	-CF ₃
I326(a e b)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₃
I327(a e b)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
I328(a e b)	NH	-CF ₃	-H	-OCF ₃
I329(a e b)	NH	-CF ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
I330(a e b)	NH	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo

I331(a e b)	NH	-CHF ₂	-Cl	-H
I332(a e b)	NH	-CHF ₂	-Br	-H
I333(a e b)	NH	-CHF ₂	-F	-H
I334(a e b)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-H
I335(a e b)	NH	-CHF ₂	-CF ₃	-H
I336(a e b)	NH	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
I337(a e b)	NH	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
I338(a e b)	NH	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
I339(a e b)	NH	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
I340(a e b)	NH	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
I341(a e b)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
I342(a e b)	NH	-CHF ₂	-H	-H
I343(a e b)	NH	-CHF ₂	-H	-Cl
I344(a e b)	NH	-CHF ₂	-H	-Br
I345(a e b)	NH	-CHF ₂	-H	-F
I346(a e b)	NH	-CHF ₂	-H	-CH ₃
I347(a e b)	NH	-CHF ₂	-H	-CF ₃
I348(a e b)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
I349(a e b)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
I350(a e b)	NH	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
I351(a e b)	NH	-CHF ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
I352(a e b)	NH	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
I353(a e b)	NH	-Br	-Br	-H
I354(a e b)	NH	-Br	-Cl	-H
I355(a e b)	NH	-Br	-F	-H
I356(a e b)	NH	-Br	-CH ₃	-H
I357(a e b)	NH	-Br	-CF ₃	-H
I358(a e b)	NH	-Br	-OCH ₃	-H
I359(a e b)	NH	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
I360(a e b)	NH	-Br	-OCF ₃	-H
I361(a e b)	NH	-Br	- <i>terc</i> -butilo	-H
I362(a e b)	NH	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H

I363(a e b)	NH	-Br	-CH ₃	-CH ₃
I364(a e b)	NH	-Br	-H	-H
I365(a e b)	NH	-Br	-H	-Cl
I366(a e b)	NH	-Br	-H	-Br
I367(a e b)	NH	-Br	-H	-F
I368(a e b)	NH	-Br	-H	-CH ₃
I369(a e b)	NH	-Br	-H	-CF ₃
I370(a e b)	NH	-Br	-H	-OCH ₃
I371(a e b)	NH	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
I372(a e b)	NH	-Br	-H	-OCF ₃
I373(a e b)	NH	-Br	-H	- <i>terc</i> -butilo
I374(a e b)	NH	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
I375(a e b)	NH	-I	-Cl	-H
I376(a e b)	NH	-I	-Br	-H
I377(a e b)	NH	-I	-F	-H
I378(a e b)	NH	-I	-CH ₃	-H
I379(a e b)	NH	-I	-CF ₃	-H
I380(a e b)	NH	-I	-OCH ₃	-H
I381(a e b)	NH	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
I382(a e b)	NH	-I	-OCF ₃	-H
I383(a e b)	NH	-I	- <i>terc</i> -butilo	-H
I384(a e b)	NH	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
I385(a e b)	NH	-I	-CH ₃	-CH ₃
I386(a e b)	NH	-I	-H	-H
I387(a e b)	NH	-I	-H	-Cl
I388(a e b)	NH	-I	-H	-Br
I389(a e b)	NH	-I	-H	-F
I390(a e b)	NH	-I	-H	-CH ₃
I391(a e b)	NH	-I	-H	-CF ₃
I392(a e b)	NH	-I	-H	-OCH ₃
I393(a e b)	NH	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
I394(a e b)	NH	-I	-H	-OCF ₃

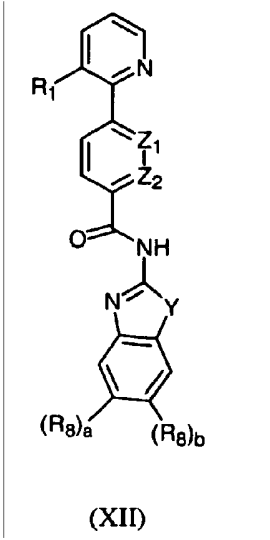
I395(a e b)	NH	-I	-H	- <i>terc</i> -butilo
I396(a e b)	NH	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo

Na coluna intitulada "Composto":

(a) significa Z_1 é CH e Z_2 é N; e

(b) significa Z_1 é N e Z_2 é CH.

Tabela 10

 (XII)				
e seus sais farmacologicamente aceitáveis, onde:				
Composto	Y	R ₁	(R ₈) _a	(R ₈) _b
J1(a e b)	S	-Cl	-Cl	-H
J2(a e b)	S	-Cl	-Br	-H
J3(a e b)	S	-Cl	-F	-H
J4(a e b)	S	-Cl	-CH ₃	-H
J5(a e b)	S	-Cl	-CF ₃	-H
J6(a e b)	S	-Cl	-OCH ₃	-H
J7(a e b)	S	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
J8(a e b)	S	-Cl	-OCF ₃	-H
J9(a e b)	S	-Cl	- <i>terc</i> -butilo	-H
J10(a e b)	S	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
J11(a e b)	S	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
J 12(a e b)	S	-Cl	-H	-H

J13(a e b)	S	-Cl	-H	-Cl
J14(a e b)	S	-Cl	-H	-Br
J15(a e b)	S	-Cl	-H	-F
J16(a e b)	S	-Cl	-H	-CH ₃
J17(a e b)	S	-Cl	-H	-CF ₃
J18(a e b)	S	-Cl	-H	-OCH ₃
J19(a e b)	S	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
J20(a e b)	S	-Cl	-H	-OCF ₃
J21(a e b)	S	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
J22(a e b)	S	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
J23(a e b)	S	-CH ₃	-Cl	-H
J24(a e b)	S	-CH ₃	-Br	-H
J25(a e b)	S	-CH ₃	-F	-H
J26(a e b)	S	-CH ₃	-CH ₃	-H
J27(a e b)	S	-CH ₃	-CF ₃	-H
J28(a e b)	S	-CH ₃	-OCH ₃	-H
J29(a e b)	S	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
J30(a e b)	S	-CH ₃	-OCF ₃	-H
J31(a e b)	S	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
J32(a e b)	S	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
J33(a e b)	S	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
J34(a e b)	S	-CH ₃	-H	-H
J35(a e b)	S	-CH ₃	-H	-Cl
J36(a e b)	S	-CH ₃	-H	-Br
J37(a e b)	S	-CH ₃	-H	-F
J38(a e b)	S	-CH ₃	-H	-CH ₃
J39(a e b)	S	-CH ₃	-H	-CF ₃
J40(a e b)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₃
J41(a e b)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
J42(a e b)	S	-CH ₃	-H	-OCF ₃
J43(a e b)	S	-CH ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
J44(a e b)	S	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
J45(a e b)	S	-CF ₃	-Cl	-H
J46(a e b)	S	-CF ₃	-Br	-H

J47(a e b)	S	-CF ₃	-F	-H
J48(a e b)	S	-CF ₃	-CH ₃	-H
J49(a e b)	S	-CF ₃	-CF ₃	-H
J50(a e b)	S	-CF ₃	-OCH ₃	-H
J51(a e b)	S	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
J52(a e b)	S	-CF ₃	-OCF ₃	-H
J53(a e b)	S	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
J54(a e b)	S	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
J55(a e b)	S	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
J56(a e b)	S	-CF ₃	-H	-H
J57(a e b)	S	-CF ₃	-H	-Cl
J58(a e b)	S	-CF ₃	-H	-Br
J59(a e b)	S	-CF ₃	-H	-F
J60(a e b)	S	-CF ₃	-H	-CH ₃
J61(a e b)	S	-CF ₃	-H	-CF ₃
J62(a e b)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₃
J63(a e b)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
J64(a e b)	S	-CF ₃	-H	-OCF ₃
J65(a e b)	S	-CF ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
J66(a e b)	S	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
J67(a e b)	S	-CHF ₂	-Cl	-H
J68(a e b)	S	-CHF ₂	-Br	-H
J69(a e b)	S	-CHF ₂	-F	-H
J70(a e b)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-H
J71(a e b)	S	-CHF ₂	-CF ₃	-H
J72(a e b)	S	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
J73(a e b)	S	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
J74(a e b)	S	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
J75(a e b)	S	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
J76(a e b)	S	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
J77(a e b)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
J78(a e b)	S	-CHF ₂	-H	-H
J79(a e b)	S	-CHF ₂	-H	-Cl
J80(a e b)	S	-CHF ₂	-H	-Br

J81(a e b)	S	-CHF ₂	-H	-F
J82(a e b)	S	-CHF ₂	-H	-CH ₃
J83(a e b)	S	-CHF ₂	-H	-CF ₃
J84(a e b)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
J85(a e b)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
J86(a e b)	S	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
J87(a e b)	S	-CHF ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
J88(a e b)	S	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
J89(a e b)	S	-Br	-Br	-H
J90(a e b)	S	-Br	-Cl	-H
J91(a e b)	S	-Br	-F	-H
J92(a e b)	S	-Br	-CH ₃	-H
J93(a e b)	S	-Br	-CF ₃	-H
J94(a e b)	S	-Br	-OCH ₃	-H
J95(a e b)	S	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
J96(a e b)	S	-Br	-OCF ₃	-H
J97(a e b)	S	-Br	- <i>terc</i> -butilo	-H
J98(a e b)	S	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
J99(a e b)	S	-Br	-CH ₃	-CH ₃
J100(a e b)	S	-Br	-H	-H
J101(a e b)	S	-Br	-H	-Cl
J102(a e b)	S	-Br	-H	-Br
J103(a e b)	S	-Br	-H	-F
J104(a e b)	S	-Br	-H	-CH ₃
J105(a e b)	S	-Br	-H	-CF ₃
J106(a e b)	S	-Br	-H	-OCH ₃
J107(a e b)	S	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
J108(a e b)	S	-Br	-H	-OCF ₃
J109(a e b)	S	-Br	-H	- <i>terc</i> -butilo
J110(a e b)	S	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
J111(a e b)	S	-I	-Cl	-H
J112(a e b)	S	-I	-Br	-H
J113(a e b)	S	-I	-F	-H
J114(a e b)	S	-I	-CH ₃	-H

J115(a e b)	S	-I	-CF ₃	-H
J116(a e b)	S	-I	-OCH ₃	-H
J117(a e b)	S	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
J118(a e b)	S	-I	-OCF ₃	-H
J119(a e b)	S	-I	- <i>terc</i> -butilo	-H
J120(a e b)	S	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
J121(a e b)	S	-I	-CH ₃	-CH ₃
J122(a e b)	S	-I	-H	-H
J123(a e b)	S	-I	-H	-Cl
J124(a e b)	S	-I	-H	-Br
J125(a e b)	S	-I	-H	-F
J126(a e b)	S	-I	-H	-CH ₃
J127(a e b)	S	-I	-H	-CF ₃
J128(a e b)	S	-I	-H	-OCH ₃
J129(a e b)	S	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
J130(a e b)	S	-I	-H	-OCF ₃
J131(a e b)	S	-I	-H	- <i>terc</i> -butilo
J132(a e b)	S	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo
J133(a e b)	O	-Cl	-Cl	-H
J134(a e b)	O	-Cl	-Br	-H
J135(a e b)	O	-Cl	-F	-H
J136(a e b)	O	-Cl	-CH ₃	-H
J137(a e b)	O	-Cl	-CF ₃	-H
J138(a e b)	O	-Cl	-OCH ₃	-H
J139(a e b)	O	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
J140(a e b)	O	-Cl	-OCF ₃	-H
J141(a e b)	O	-Cl	- <i>terc</i> -butilo	-H
J142(a e b)	O	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
J143(a e b)	O	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
J144(a e b)	O	-Cl	-H	-H
J145(a e b)	O	-Cl	-H	-CH ₃
J146(a e b)	O	-Cl	-H	-Cl
J147(a e b)	O	-Cl	-H	-Br
J148(a e b)	O	-Cl	-H	-F

J149(a e b)	0	-Cl	-H	-CF ₃
J150(a e b)	0	-Cl	-H	-OCH ₃
J151(a e b)	0	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
J152(a e b)	0	-Cl	-H	-OCF ₃
J153(a e b)	0	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
J154(a e b)	0	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
J155(a e b)	0	-CH ₃	-Cl	-H
J156(a e b)	0	-CH ₃	-Br	-H
J157(a e b)	0	-CH ₃	-F	-H
J158(a e b)	0	-CH ₃	-CH ₃	-H
J159(a e b)	0	-CH ₃	-CF ₃	-H
J160(a e b)	0	-CH ₃	-OCH ₃	-H
J161(a e b)	0	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
J162(a e b)	0	-CH ₃	-OCF ₃	-H
J163(a e b)	0	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
J164(a e b)	0	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
J165(a e b)	0	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
J166(a e b)	0	-CH ₃	-H	-H
J167(a e b)	0	-CH ₃	-H	-Cl
J168(a e b)	0	-CH ₃	-H	-Br
J169(a e b)	0	-CH ₃	-H	-F
J170(a e b)	0	-CH ₃	-H	-CH ₃
J171(a e b)	0	-CH ₃	-H	-CF ₃
J172(a e b)	0	-CH ₃	-H	-OCH ₃
J173(a e b)	0	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
J174(a e b)	0	-CH ₃	-H	-OCF ₃
J175(a e b)	0	-CH ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
J176(a e b)	0	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
J177(a e b)	0	-CF ₃	-Cl	-H
J178(a e b)	0	-CF ₃	-Br	-H
J179(a e b)	0	-CF ₃	-F	-H
J180(a e b)	0	-CF ₃	-CH ₃	-H
J181(a e b)	0	-CF ₃	-CF ₃	-H
J182(a e b)	0	-CF ₃	-OCH ₃	-H

J183(a e b)	0	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
J184(a e b)	0	-CF ₃	-OCF ₃	-H
J185(a e b)	0	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
J186(a e b)	0	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
J187(a e b)	0	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
J188(a e b)	0	-CF ₃	-H	-H
J189(a e b)	0	-CF ₃	-H	-Cl
J190(a e b)	0	-CF ₃	-H	-Br
J191(a e b)	0	-CF ₃	-H	-F
J192(a e b)	0	-CF ₃	-H	-CH ₃
J193(a e b)	0	-CF ₃	-H	-CF ₃
J194(a e b)	0	-CF ₃	-H	-OCH ₃
J195(a e b)	0	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
J196(a e b)	0	-CF ₃	-H	-OCF ₃
J197(a e b)	0	-CF ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
J198(a e b)	0	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
J199(a e b)	0	-CHF ₂	-Cl	-H
J200(a e b)	0	-CHF ₂	-Br	-H
J201(a e b)	0	-CHF ₂	-F	-H
J202(a e b)	0	-CHF ₂	-CH ₃	-H
J203(a e b)	0	-CHF ₂	-CF ₃	-H
J204(a e b)	0	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
J205(a e b)	0	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
J206(a e b)	0	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
J207(a e b)	0	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
J208(a e b)	0	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
J209(a e b)	0	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
J210(a e b)	0	-CHF ₂	-H	-H
J211(a e b)	0	-CHF ₂	-H	-Cl
J212(a e b)	0	-CHF ₂	-H	-Br
J213(a e b)	0	-CHF ₂	-H	-F
J214(a e b)	0	-CHF ₂	-H	-CH ₃
J215(a e b)	0	-CHF ₂	-H	-CF ₃
J216(a e b)	0	-CHF ₂	-H	-OCH ₃

J217(a e b)	0	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
J218(a e b)	0	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
J219(a e b)	0	-CHF ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
J220(a e b)	0	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
J221(a e b)	0	-Br	-Br	-H
J222(a e b)	0	-Br	-Cl	-H
J223(a e b)	0	-Br	-F	-H
J224(a e b)	0	-Br	-CH ₃	-H
J225(a e b)	0	-Br	-CF ₃	-H
J226(a e b)	0	-Br	-OCH ₃	-H
J227(a e b)	0	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
J228(a e b)	0	-Br	-OCF ₃	-H
J229(a e b)	0	-Br	- <i>terc</i> -butilo	-H
J230(a e b)	0	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
J231(a e b)	0	-Br	-CH ₃	-CH ₃
J232(a e b)	0	-Br	-H	-H
J233(a e b)	0	-Br	-H	-Cl
J234(a e b)	0	-Br	-H	-Br
J235(a e b)	0	-Br	-H	-F
J236(a e b)	0	-Br	-H	-CH ₃
J237(a e b)	0	-Br	-H	-CF ₃
J238(a e b)	0	-Br	-H	-OCH ₃
J239(a e b)	0	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
J240(a e b)	0	-Br	-H	-OCF ₃
J241(a e b)	0	-Br	-H	- <i>terc</i> -butilo
J242(a e b)	0	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
J243(a e b)	0	-I	-Cl	-H
J244(a e b)	0	-I	-Br	-H
J245(a e b)	0	-I	-F	-H
J246(a e b)	0	-I	-CH ₃	-H
J247(a e b)	0	-I	-CF ₃	-H
J248(a e b)	0	-I	-OCH ₃	-H
J249(a e b)	0	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
J250(a e b)	0	-I	-OCF ₃	-H

J251(a e b)	O	-I	- <i>terc</i> -butilo	-H
J252(a e b)	O	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
J253(a e b)	O	-I	-CH ₃	-CH ₃
J254(a e b)	O	-I	-H	-H
J255(a e b)	O	-I	-H	-Cl
J256(a e b)	O	-I	-H	-Br
J257(a e b)	O	-I	-H	-F
J258(a e b)	O	-I	-H	-CH ₃
J259(a e b)	O	-I	-H	-CF ₃
J260(a e b)	O	-I	-H	-OCH ₃
J261(a e b)	O	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
J262(a e b)	O	-I	-H	-OCF ₃
J263(a e b)	O	-I	-H	- <i>terc</i> -butilo
J264(a e b)	O	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo
J265(a e b)	NH	-Cl	-Cl	-H
J266(a e b)	NH	-Cl	-Br	-H
J267(a e b)	NH	-Cl	-F	-H
J268(a e b)	NH	-Cl	-CH ₃	-H
J269(a e b)	NH	-Cl	-CF ₃	-H
J270(a e b)	NH	-Cl	-OCH ₃	-H
J271(a e b)	NH	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
J272(a e b)	NH	-Cl	-OCF ₃	-H
J273(a e b)	NH	-Cl	- <i>terc</i> -butilo	-H
J274(a e b)	NH	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
J275(a e b)	NH	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
J276(a e b)	NH	-Cl	-H	-H
J277(a e b)	NH	-Cl	-H	-CH ₃
J278(a e b)	NH	-Cl	-H	-Cl
J279(a e b)	NH	-Cl	-H	-Br
J280(a e b)	NH	-Cl	-H	-F
J281(a e b)	NH	-Cl	-H	-CF ₃
J282(a e b)	NH	-Cl	-H	-OCH ₃
J283(a e b)	NH	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
J284(a e b)	NH	-Cl	-H	-OCF ₃

J285(a e b)	NH	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
J286(a e b)	NH	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
J287(a e b)	NH	-CH ₃	-Cl	-H
J288(a e b)	NH	-CH ₃	-Br	-H
J289(a e b)	NH	-CH ₃	-F	-H
J290(a e b)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-H
J291(a e b)	NH	-CH ₃	-CF ₃	-H
J292(a e b)	NH	-CH ₃	-OCH ₃	-H
J293(a e b)	NH	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
J294(a e b)	NH	-CH ₃	-OCF ₃	-H
J295(a e b)	NH	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
J296(a e b)	NH	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
J297(a e b)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
J298(a e b)	NH	-CH ₃	-H	-H
J299(a e b)	NH	-CH ₃	-H	-Cl
J300(a e b)	NH	-CH ₃	-H	-Br
J301(a e b)	NH	-CH ₃	-H	-F
J302(a e b)	NH	-CH ₃	-H	-CH ₃
J303(a e b)	NH	-CH ₃	-H	-CF ₃
J304(a e b)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₃
J305(a e b)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
J306(a e b)	NH	-CH ₃	-H	-OCF ₃
J307(a e b)	NH	-CH ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
J308(a e b)	NH	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
J309(a e b)	NH	-CF ₃	-Cl	-H
J310(a e b)	NH	-CF ₃	-Br	-H
J311(a e b)	NH	-CF ₃	-F	-H
J312(a e b)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-H
J313(a e b)	NH	-CF ₃	-CF ₃	-H
J314(a e b)	NH	-CF ₃	-OCH ₃	-H
J315(a e b)	NH	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
J316(a e b)	NH	-CF ₃	-OCF ₃	-H
J317(a e b)	NH	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
J318(a e b)	NH	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H

J319(a e b)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
J320(a e b)	NH	-CF ₃	-H	-H
J321(a e b)	NH	-CF ₃	-H	-Cl
J322(a e b)	NH	-CF ₃	-H	-Br
J323(a e b)	NH	-CF ₃	-H	-F
J324(a e b)	NH	-CF ₃	-H	-CH ₃
J325(a e b)	NH	-CF ₃	-H	-CF ₃
J326(a e b)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₃
J327(a e b)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
J328(a e b)	NH	-CF ₃	-H	-OCF ₃
J329(a e b)	NH	-CF ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
J330(a e b)	NH	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
J331(a e b)	NH	-CHF ₂	-Cl	-H
J332(a e b)	NH	-CHF ₂	-Br	-H
J333(a e b)	NH	-CHF ₂	-F	-H
J334(a e b)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-H
J335(a e b)	NH	-CHF ₂	-CF ₃	-H
J336(a e b)	NH	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
J337(a e b)	NH	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
J338(a e b)	NH	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
J339(a e b)	NH	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
J340(a e b)	NH	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
J341(a e b)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
J342(a e b)	NH	-CHF ₂	-H	-H
J343(a e b)	NH	-CHF ₂	-H	-Cl
J344(a e b)	NH	-CHF ₂	-H	-Br
J345(a e b)	NH	-CHF ₂	-H	-F
J346(a e b)	NH	-CHF ₂	-H	-CH ₃
J347(a e b)	NH	-CHF ₂	-H	-CF ₃
J348(a e b)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
J349(a e b)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
J350(a e b)	NH	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
J351(a e b)	NH	-CHF ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
J352(a e b)	NH	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo

J353(a e b)	NH	-Br	-Br	-H
J354(a e b)	NH	-Br	-Cl	-H
J355(a e b)	NH	-Br	-F	-H
J356(a e b)	NH	-Br	-CH ₃	-H
J357(a e b)	NH	-Br	-CF ₃	-H
J358(a e b)	NH	-Br	-OCH ₃	-H
J359(a e b)	NH	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
J360(a e b)	NH	-Br	-OCF ₃	-H
J361(a e b)	NH	-Br	- <i>terc</i> -butilo	-H
J362(a e b)	NH	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
J363(a e b)	NH	-Br	-CH ₃	-CH ₃
J364(a e b)	NH	-Br	-H	-H
J365(a e b)	NH	-Br	-H	-Cl
J366(a e b)	NH	-Br	-H	-Br
J367(a e b)	NH	-Br	-H	-F
J368(a e b)	NH	-Br	-H	-CH ₃
J369(a e b)	NH	-Br	-H	-CF ₃
J370(a e b)	NH	-Br	-H	-OCH ₃
J371(a e b)	NH	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
J372(a e b)	NH	-Br	-H	-OCF ₃
J373(a e b)	NH	-Br	-H	- <i>terc</i> -butilo
J374(a e b)	NH	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
J375(a e b)	NH	-I	-Cl	-H
J376(a e b)	NH	-I	-Br	-H
J377(a e b)	NH	-I	-F	-H
J378(a e b)	NH	-I	-CH ₃	-H
J379(a e b)	NH	-I	-CF ₃	-H
J380(a e b)	NH	-I	-OCH ₃	-H
J381(a e b)	NH	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
J382(a e b)	NH	-I	-OCF ₃	-H
J383(a e b)	NH	-I	- <i>terc</i> -butilo	-H
J384(a e b)	NH	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
J385(a e b)	NH	-I	-CH ₃	-CH ₃
J386(a e b)	NH	-I	-H	-H

J387(a e b)	NH	-I	-H	-Cl
J388(a e b)	NH	-I	-H	-Br
J389(a e b)	NH	-I	-H	-F
J390(a e b)	NH	-I	-H	-CH ₃
J391(a e b)	NH	-I	-H	-CF ₃
J392(a e b)	NH	-I	-H	-OCH ₃
J393(a e b)	NH	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
J394(a e b)	NH	-I	-H	-OCF ₃
J395(a e b)	NH	-I	-H	- <i>terc</i> -butilo
J396(a e b)	NH	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo

Na coluna intitulada "Composto":

(a) significa Z₁ é CH e Z₂ é N; e

(b) significa Z₁ é N e Z₂ é CH.

4.4 DEFINIÇÕES

Tal como se utiliza aqui relativamente aos Compostos de Piridileno, os termos utilizados acima possuem o seguinte significado:

"-alquilo(C₁-C₁₀)" significa um hidrocarboneto não cíclico de cadeia linear ou ramificado possuindo de 1 a 10 átomos de carbono. Os -alquilos (C₁-C₁₀) de cadeia linear representativos incluem -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo, -n-hexilo, -n-heptilo, -n-octilo, -n-nonilo e -n-decilo. Os -alquilos (C₁-C₁₀) ramificados representativos 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-metilpentilo, 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-dimetil-hexilo, 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 ramificado possuindo de 1 a 6 átomos de carbono. Os -alquilos (C₁-C₆) de cadeia linear representativos incluem -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo e -n-hexilo. Os -alquilos (C₁-C₆) ramificados representativos 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-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 ramificado possuindo de 1 a 4 átomos de carbono. Os -alquilos (C₁-C₄) de cadeia linear representativos incluem -metilo, -etilo, -n-propilo e -n-butilo. Os -alquilos (C₁-C₄) ramificados representativos incluem -iso-propilo, -sec-butilo, -iso-butilo e -terc-butilo.

"-alcenilo(C₂-C₁₀)" significa um hidrocarboneto não cíclico de cadeia linear ou ramificado possuindo de 2 a 10 átomos de carbono e incluindo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Os alcenilos (C₂-C₁₀) de cadeia linear e ramificados representativos 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 ramificado possuindo de 2 a 6 átomos de carbono e incluindo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Os alcenilos (C₂-C₆) de cadeia linear e ramificados representativos 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 ramificado possuindo de 2 a 10 átomos de carbono e incluindo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. Os -alcinilos (C₂-C₁₀) de cadeia linear e ramificados representativos 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 cíclico de cadeia linear ou ramificado possuindo de 2 a 6 átomos de carbono e incluindo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. Os alcinilos (C₂-C₆) de cadeia linear e ramificados representativos 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 cíclico saturado possuindo de 3 a 10 átomos de carbono. Os cicloalquilos (C₃-C₁₀) representativos são -ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, -ciclo-hexilo, -ciclo-heptilo, -ciclo-octilo, -ciclono-nilo e -ciclodécilo.

"-cicloalquilo(C₃-C₈)" significa um hidrocarboneto cíclico saturado possuindo de 3 a 8 átomos de carbono. Os cicloalquilos (C₃-C₈) representativos incluem -ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, -ciclo-hexilo, -ciclo-heptilo e -ciclo-octilo.

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

"-tricicloalquilo(C_8-C_{14})" significa um sistema de anel hidrocarboneto tricíclico possuindo de 8 a 14 átomos de carbono e pelo menos um anel alquilo cíclico saturado. Os -tricicloalquilos (C_8-C_{14}) representativos incluem -pirenilo, -1,2,3,4-tetra-hidroantracenilo, -per-hidroantracenilo -aceantreneílo, -1,2,3,4-tetra-hidrofenantrenilo, -5,6,7,8-tetra-hidrofenantrenilo, -per-hidrofenantrenilo e similares.

"-cicloalcenilo(C_5-C_{10})" significa um hidrocarboneto cíclico não aromático possuindo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono no sistema cíclico e de 5 a 10 átomos de carbono. Os cicloalcenilos (C_5-C_{10}) representativos incluem -ciclopentenilo, -ciclopentadienilo, -ciclo-hexenilo, -ciclo-hexadienilo, -ciclo-heptenilo, -ciclo-heptadienilo, -ciclo-heptatrienilo, -ciclo-octenilo, -ciclo-octadienilo, -ciclo-octatrienilo, -ciclo-octatetraenilo, -ciclononenilo, -ciclononadienilo, -ciclodecenilo, -ciclodecadienilo e similares.

"-cicloalcenilo(C_5-C_8)" significa um hidrocarboneto cíclico não aromático possuindo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono no sistema cíclico e de 5 a 8 átomos de carbono. Os cicloalcenilos (C_5-C_8) representativos incluem -ciclopentenilo, -ciclopentadienilo, -ciclo-hexenilo, -ciclo-hexadienilo, -ciclo-heptenilo, -ciclo-heptadienilo, -ciclo-heptatrienilo, -ciclo-octenilo, -ciclo-octadienilo, -ciclo-octatrienilo, -ciclo-octatetraenilo e similares.

"-bicicloalcenilo(C_8-C_{14})" significa um sistema de anel hidrocarboneto bicíclico possuindo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono em cada anel e de 8 a 14 átomos de carbono. Os -bicicloalcenilos (C_8-C_{14}) representativos incluem -indenilo, -pentalenilo, -naftalenilo, -azulenilo, -heptalenilo, -1,2,7,8-tetra-hidronaftalenilo e similares.

"-tricicloalcenilo(C_8-C_{14})" significa um sistema de anel hidrocarboneto tricíclico possuindo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono em cada anel e de 8 a 14 átomos de carbono. Os -tricicloalcenilos (C_8-C_{14}) representativos incluem -antracenilo, -fenantrenilo, -fenalenilo, -acenaftalenilo, as-indacenilo, s-indacenilo e similares.

"-heterociclo (3 a 7 membros)" ou "-heterociclilo (3 a 7 membros)" significam um anel monocíclico heterocíclico de 3 a 7 membros que é saturado, insaturado não aromático ou aromático. Um heterociclo de 3 ou 4 membros pode conter até 3 heteroátomos, um heterociclo 5 membros pode conter até 4 heteroátomos, um heterociclo de 6 membros pode conter até 6 heteroátomos e um heterociclo de 7 membros pode conter até 7 heteroátomos. Cada heteroátomo é independentemente seleccionado entre azoto, que pode ser quaternizado; oxigénio; e enxofre, incluindo sulfóxido e sulfona. O -heterociclo (3 a 7 membros) pode ser ligado através de um átomo de azoto ou de carbono. Os -heterociclos (3 a 7 membros) representativos incluem piridilo, furilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hidantoínilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetra-hidrofuranilo, tetra-hidropiranilo, tetra-hidropirindinilo, tetra-hidropirimidinilo, tetra-hidrotiofenilo, tetra-hidrotiopiranilo e similares.

"-heterociclo (3 a 5 membros)" ou "-heterociclilo (3 a 5 membros)" significam um anel heterocíclico monocíclico de 3 a 5 membros que é saturado, insaturado não aromático ou aromático. Um heterociclo de 3 ou 4 membros pode conter até 3 heteroátomos e um heterociclo de 5 membros pode conter até 4 heteroátomos. Cada heteroátomo é independentemente seleccionado entre azoto, que pode ser quaternizado; oxigénio; e enxofre, incluindo sulfóxido e sulfona. O -heterociclo (3 a 5 membros) pode estar ligado através de um átomo de azoto ou de carbono. Os -heterociclos (3 a 5 membros) representativos incluem furilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, triazinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, hidantoínilo, oxiranilo, oxetanilo, tetra-hidrofuranilo, tetra-hidrotiofenilo e similares.

"-biciclo-heterociclo (7 a 10 membros)" ou "-biciclo-heterociclilo (7 a 10 membros)" significam um anel heterocíclico, bicíclico, de 7 a 10 membros, que é saturado, insaturado não aromático ou aromático. Um

-biciclo-heterociclo (7 a 10 membros) contém de 1 a 4 heteroátomos independentemente seleccionados entre azoto, que pode ser quaternizado; oxigénio; e enxofre, incluindo sulfóxido e sulfona. O -biciclo-heterociclo (7 a 10 membros) pode ser ligado através de um átomo de azoto ou de carbono. Os -biciclo-heterociclos (7 a 10 membros) representativos incluem -quinolinilo, -isoquinolinilo, -cromonilo, -cumarinilo, -indolilo, -indolizínilo, -benzo[b]furanilo, -benzo[b]tiofenilo, -indazolilo, -purinilo, -4H-quinolizínilo, -isoquinolilo, -quinolilo, -ftalazinilo, -naftiridinilo, -carbazolilo, - β -carbolinilo e similares.

"-arilo(C₁₄)" significa uma porção carbocíclica aromática de 14 membros tal como -antrilo ou -fenantrilo.

"-heteroarilo (5 a 10 membros)" significa um anel heterociclo aromático de 5 a 10 membros, incluindo sistemas de anel mono- e bi-cíclicos, onde pelo menos um átomo de carbono de um ou ambos os anéis está substituído por um heteroátomo independentemente seleccionado entre azoto, oxigénio e enxofre. Numa concretização, um dos anéis do -heteroarilo (5 a 10 membros) contém pelo menos um átomo de carbono. Noutra concretização, ambos os anéis do -heteroarilo (5 a 10 membros) contém pelo menos um átomo de carbono. Os -heteroarilos (5 a 10 membros) representativos incluem piridilo, furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, quinolinilo, pirrolilo, indolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidilo, pirimidinilo, tiadiazolilo, triazinilo, cinolinilo, ftalazinilo e quinazolinilo.

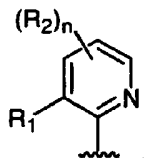
"-CH₂(halo)" significa um grupo metilo onde um dos hidrogénios do grupo metilo foi substituído por um halogéneo. Os grupos -CH₂(halo) representativos incluem -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂Br e -CH₂I.

"-CH(halo)₂" significa um grupo metilo onde dois dos hidrogénios do grupo metilo foram substituídos por um halogéneo. Os grupos -CH(halo)₂ representativos incluem -CHF₂, -CHCl₂, -CHBr₂, -CHBrCl, -CHClI e -CHI₂.

"-C(halo)₃" significa um grupo metilo onde cada um dos hidrogénios do grupo metilo foi substituído por um halogéneo. Os grupos -C(halo)₃ representativos incluem -CF₃, -CCl₃, -CBr₃ e -CI₃.

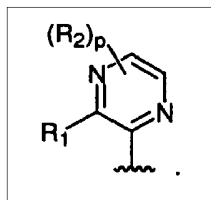
"-Halogéneo" ou "-halo" significam -F, -Cl, -Br ou -I.

A expressão "grupo piridilo" significa



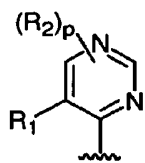
onde R₁, R₂ e n estão definidos acima para os Compostos de Piridileno de fórmula (I) e (II).

A expressão "grupo pirazinilo" significa,



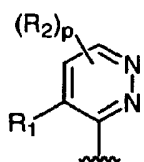
onde R₁, R₂ e p estão definidos acima para os Compostos de Piridileno de fórmula (I) e (II).

A expressão "grupo pirimidinilo" significa



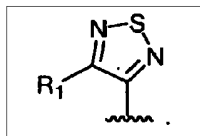
onde R₁, R₂ e p estão definidos acima para os Compostos de Piridileno de fórmula (I) e (II).

A expressão "grupo piridazinilo" significa



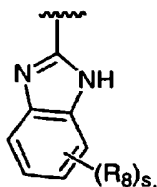
onde R₁, R₂ e p estão definidos acima para os Compostos de Piridileno de fórmula (I) e (II).

A expressão "grupo tiadiazolilo" significa



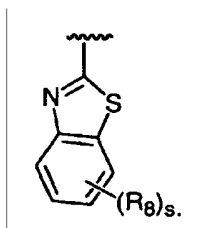
onde R_1 está definido acima para os Compostos de Piridileno de fórmula (I) e (II).

A expressão "grupo benzoimidiazolilo" significa



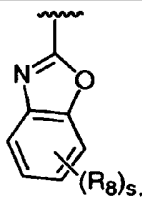
onde R_8 e s estão definidos acima para os Compostos de Piridileno de fórmula (I) e (II).

A expressão "grupo benzotiazolilo" significa



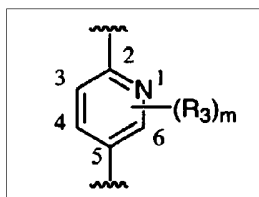
onde R_8 e s estão definidos acima para os Compostos de Piridileno de fórmula (I) e (II).

A expressão "grupo benzo-oxazolilo" significa



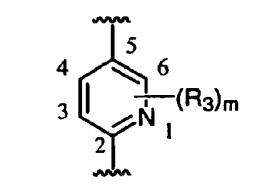
onde R_8 e s estão definidos acima para os Compostos de Piridileno de fórmula (I) e (II).

A expressão "anel piridileno" relativa aos Compostos de Piridileno de fórmula (I) significa



onde R_3 e m estão definidos acima para os Compostos de Piridileno de fórmula (I) e (II) e os números designam a posição de cada átomo do anel piridileno de fórmula (I).

A expressão "anel piridileno" relativa aos Compostos de Piridileno de fórmula (II) significa



onde R_3 e m estão definidos acima para os Compostos de Piridileno de fórmula (I) e (II) e os números designam a posição de cada átomo do anel piridileno de fórmula (II).

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, uma codorniz, um gato, um cão, um ratinho, um rato, um coelho, um porquinho-da-índia e o ser humano.

A expressão "sal farmaceuticamente aceitável", como aqui se utiliza, é qualquer sal farmaceuticamente aceitável que possa ser preparado a partir de um Composto de Piridileno incluindo um sal formado a partir de um grupo funcional ácido e um básico, tal como um grupo azoto, de um dos Compostos de Piridileno. Os sais ilustrativos incluem, mas não se lhes limitam, sais sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloreto, brometo, iodeto, nitrato, bissulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartarato, oleato, tanato, pantotenato, bitartarato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucoronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanossulfonato, etanossulfonato, benzenossulfonato, *p*-toluenossulfonato e pamoato (i.e., 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). A expressão "sal farmaceuticamente aceitável" também inclui um sal preparado a partir de um Composto de Piridileno possuindo um grupo funcional ácido, tal como um grupo funcional ácido carboxílico e uma base inorgânica ou orgânica farmaceuticamente aceitável. As bases adequadas incluem, mas não se lhes limitam, 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; amoníaco e aminas orgânicas, tais como mono-, di- ou tri-alquilaminas não substituídas ou substituídas com hidróxi; diciclo-hexilamina; tributilamina; piridina; N-metil-N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis- ou tris-(2-hidroxialquilaminas inferiores), tais como mono-, bis- ou tris-(2-hidroxietil)amina, 2-hidróxi-*terc*-butilamina ou tris-(hidroximetil)metilamina, N,N-di-(alquil inferior)-N-(hidroxialquil inferior)aminas, tais como N,N-dimetil-N-(2-hidroxietil)amina ou tri-(2-hidroxietil)amina; N-metil-D-glucamina; e aminoácidos tais como arginina, lisina e similares.

A expressão "quantidade eficaz", quando utilizada relativamente a um Composto de Piridileno significa uma quantidade eficaz para: (a) tratar ou prevenir uma Condição; ou (b) inibir a função de VR1, mGluR1 ou mGluR5 numa célula.

A expressão "quantidade eficaz," quando utilizada relativamente ao outro agente terapêutico significa uma quantidade para proporcionar 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 por um número correspondente de segundos grupos. Quando o número de segundos grupos é dois ou mais, cada segundo grupo pode ser igual ou diferente. Numa concretização, o número de segundos grupos é um ou dois. Noutra concretização, o número de segundos grupos é um.

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-(dimetilamino)-propil]carbodiimida.

O termo "DII" significa doença inflamatória do intestino.

O termo "SCI" significa síndrome do cólon irritável.

O termo "ELA" significa esclerose lateral amiotrófica.

As expressões "tratamento de", "tratar" e similares incluem a melhoria ou a cessação de uma Condição ou de um seu sintoma.

Numa concretização, o tratamento inclui a inibição, por exemplo, diminuição da frequência global de episódios de uma Condição ou de um seu sintoma.

As expressões "prevenção de", "prevenir" e similares incluem o evitar do início de uma Condição ou de um seu sintoma.

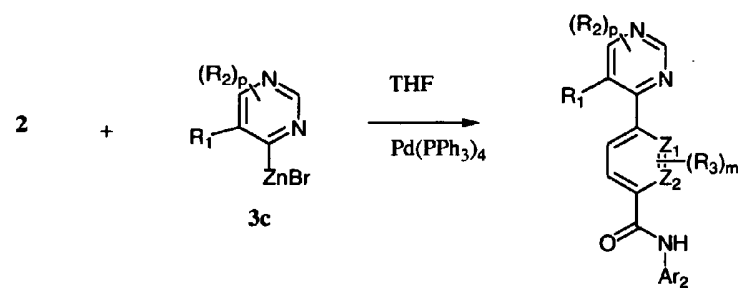
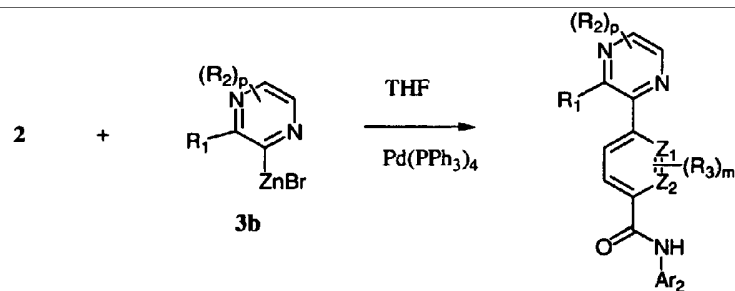
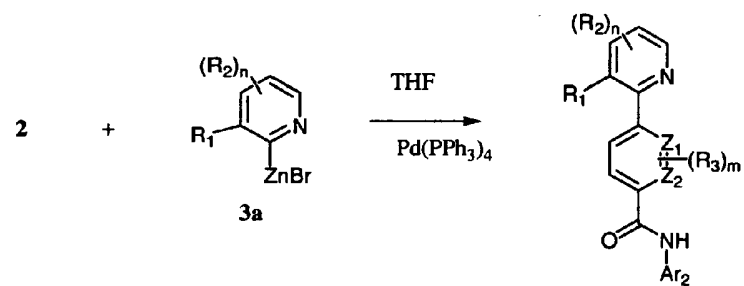
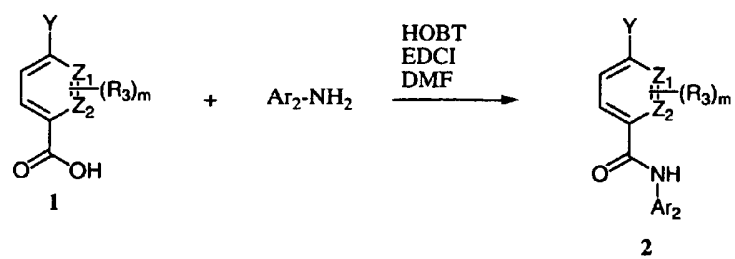
4.5 MÉTODOS PARA PREPARAR OS COMPOSTOS DE PIRIDILENO

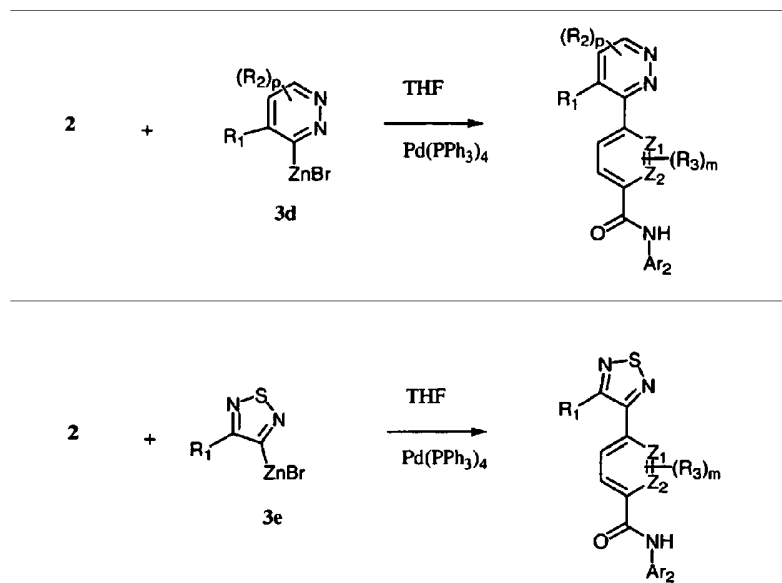
Os Compostos de Piridileno podem ser preparados utilizando síntese orgânica convencional ou através dos seguintes métodos ilustrativos que se mostram nos esquemas adiante.

4.5.1 MÉTODOS PARA PREPARAR OS COMPOSTOS DE PIRIDILENO DE FÓRMULA (I) ONDE X É O

os Compostos de Piridileno de fórmula (I) onde X é O podem ser obtidos através do seguinte método ilustrativo mostrado adiante no Esquema 1.

Esquema I





onde Ar_2 , R_1 , R_2 , R_3 , m , n e p estão definidos acima; Y é um halogéneo; e, ou Z_1 é N e Z_2 é CH, ou Z_1 é CH e Z_2 é N.

A uma solução de um ácido benzóico halogenado **1** em DMF (0,33 M) adiciona-se cerca de 1,1 equivalentes de amina, $\text{Ar}_2\text{-NH}_2$ e deixa-se a solução resultante agitar durante cerca de 5 min à temperatura de cerca de 25°C. À solução resultante adiciona-se então cerca de 0,5 equivalentes de HOBT e cerca de 1 equivalente de EDCI e deixa-se a mistura resultante agitar durante cerca de 2 h a cerca de 25°C. Dilui-se então a mistura reaccional com cerca de 100 mL de hidróxido de sódio aquoso 2N e extracta-se com acetato de etilo (3 extracções, cerca de 100 mL/extracção). Combinam-se as camadas de acetato de etilo e remove-se o acetato de etilo sob pressão reduzida para proporcionar um composto de fórmula **2**. Dissolve-se o composto de fórmula **2** em DMF (0,04M) e adicionam-se à suspensão cerca de 3 equivalentes de brometo de zinco **3a-e** e cerca de 0,05 equivalentes de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ sob uma atmosfera de azoto. Deixa-se a mistura reaccional resultante agitar durante cerca de 2 h à temperatura de cerca de 100°C. Remove-se então o solvente sob pressão reduzida para proporcionar um Composto de Piridileno onde X é O. O Composto de Piridileno onde X é O pode ser purificado por meios conhecidos dos peritos na especialidade. Os métodos representativos para purificar o Composto de Piridileno onde X é O incluem, mas não se lhes limitam, cromatografia em coluna, cromatografia em camada fina preparativa, cromatografia líquida de alta resolução (HPLC) preparativa e recristalização.

Se o composto de fórmula **2** é substituído com um grupo hidroxilo ou amino, o grupo hidroxilo ou amino é protegido utilizando um grupo protector adequado antes de ser feito reagir com o brometo de zinco **3a-e**. Similarmente, se R_2 é um grupo hidroxilo ou amino, o grupo hidroxilo ou amino é protegido antes de formar o reagente brometo de zinco. Os grupos protectores adequados para o grupo hidroxilo incluem, mas não se lhes limitam, éter metílico, éter metoximetílico, éter metoxitiometílico, éter 2-metoxietoximetílico, éter bis(2-cloroetoxi)etílico, éter tetra-hidropiranílico, éter tetra-hidrotiopiranílico, éter 4-metoxitetra-hidropiranílico, éter metoxitetra-hidrotiopiranílico, éter tetra-hidrofuranílico, éter tetra-hidrotiofuranílico, éter 1-etoxietílico, éter 1-metil-1-metoxietílico, éter 2-(fenilselenílico), éter *terc*-butílico, éter alílico, éter benzílico, éter *o*-nitrobenzílico, éter trifenilmetílico, éter *o*-naftildifenilmetílico, éter *p*-metoxidifenilmetílico, éter 9-(9-fenil-10-oxo)antrílico (tritolona), éter trimetilsilílico, éter *iso*-propildimetilsilílico, éter *terc*-butildimetilsilílico, éter *terc*-butildifenilsilílico, éter tribenzilsilílico, éter tri-*iso*-propilsilílico, éster formiato, éster acetato, éster tricloroacetato, éster fenoxiacetato, éster *iso*-butirato, éster pivaloato, éster adamantato, éster benzoato, éster 2,4,6-trimetil(mesitoato), carbonato de metilo, 2,2,2-triclorocarbonato, carbonato de alilo, carbonato de *p*-nitrofenilo, carbonato de benzilo, carbonato de *p*-nitrobenzilo, S-benziltiocarbonato, N-fenilcarbamato, éster nitrato e éster 2,4-dinitrofenilsulfenato (Veja-se, e.g., T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley-Interscience Publication, New York, (1981)). Os grupos protectores adequados para um grupo amino incluem, mas não se lhes limitam, carbamato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo, carbamato de 1-metil-1-(4-bifenilil)etilo, carbamato de 2-trimetilsililetilo, carbamato 9-fluorenilmetilo e carbamato de *terc*-butilo (T.W. Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 309-405 (2d ed. 1991)).

Os halo-ácidos **1** e as aminas de fórmula Ar_2NH_2 estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por métodos conhecidos dos peritos na especialidade. Os compostos de

fórmula **3a-e** podem ser preparados por métodos conhecidos dos peritos na especialidade (Veja-se M.B. Smith e 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 MÉTODOS PARA PREPARAR OS COMPOSTOS DE PIRIDILENO ONDE X É S

Os Compostos de Piridileno onde X é S podem ser obtidos por reacção de um Composto de Piridileno onde X é O, preparado como descrito acima na secção 4.5.1, com reagente de Lawesson a uma temperatura de cerca de 100°C. (Veja-se, e.g., J. March, *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure*, 891-892 (4th ed. 1992)).

4.6 UTILIZAÇÕES TERAPÊUTICAS DOS COMPOSTOS DE PIRIDILENO

De acordo com a invenção, os Compostos de Piridileno são administrados a um animal necessitado de tratamento ou prevenção de uma Condição.

Numa concretização, uma quantidade eficaz de um Composto de Piridileno pode ser utilizada para tratar ou prevenir qualquer condição tratável ou prevenível por inibição de VR1. Os exemplos de condições que são tratáveis ou preveníveis por inibição de VR1 incluem, mas não se lhes limitam, dor, IU, uma úlcera, DII e SCI.

Noutra concretização, uma quantidade eficaz de um Composto de Piridileno pode ser utilizada para tratar ou prevenir qualquer condição tratável ou prevenível por inibição de mGluR5. Os exemplos de condições que são tratáveis ou preveníveis por inibição de mGluR5 incluem, mas não se lhes limitam, dor, um distúrbio de dependência, doença de Parkinson, parkinsonismo, ansiedade, uma condição prurítica e psicose.

Noutra concretização, uma quantidade eficaz de um Composto de Piridileno pode ser utilizada para tratar ou prevenir qualquer condição tratável ou prevenível por inibição

de mGluR1. Os exemplos de condições que são tratáveis ou preveníveis por inibição de mGluR1 incluem, mas não se lhes limitam, dor, IU, um distúrbio de dependência, doença de Parkinson, parkinsonismo, ansiedade, epilepsia, icto, uma convulsão, uma condição prurítica, psicose, um distúrbio cognitivo, um déficite de memória, função cerebral restrita, coreia de Huntington, ELA, demência, retinopatia, um espasmo muscular, uma enxaqueca, vômitos, discinesia e depressão.

Os Compostos de Piridileno podem ser utilizados para tratar ou prevenir a dor aguda ou crónica. Os exemplos de dor tratável ou prevenível utilizando os Compostos de Piridileno incluem, mas não se lhes limitam, a dor do cancro, a dor de parto, a dor do enfarte do miocárdio, a dor pancreática, a dor cólica, a dor pós-operatória, a dor da cefaleia, a dor muscular, a dor artrítica e a dor associada a uma doença periodontal, incluindo gengivite e periodontite.

Os Compostos de Piridileno podem também ser utilizados para o tratamento ou prevenção de dor associada a inflamação ou com uma doença inflamatória num animal. Esta dor pode surgir onde há uma inflamação do tecido corporal que pode ser uma resposta inflamatória local e/ou uma inflamação sistémica. Por exemplo, os Compostos de Piridileno podem ser utilizados para tratar ou prevenir a dor associada a doenças inflamatórias incluindo, mas não se lhes limitando: rejeição de transplante de órgãos; lesão por reoxigenação resultante de transplantação de órgãos (veja-se Grupp et al., J. Mol. Cell Cardiol. 31:297-303 (1999)) incluindo, mas não se lhes limitando, transplantação do coração, pulmão, fígado ou rim; doenças inflamatórias crónicas das articulações, incluindo artrite, artrite reumatóide, osteoartrite e doenças ósseas associadas a reabsorção óssea aumentada; doenças inflamatórias do intestino, tais como ileíte, colite ulcerosa, síndrome de Barrett e doença de Crohn; doenças inflamatórias dos pulmões, tais como asma, síndrome da dificuldade respiratória do adulto e doença obstrutiva crónica das vias respiratórias; doenças inflamatórias do olho, incluindo distrofia da córnea, tracoma, oncocercíase, uveíte, oftalmia simpática e endoftalmite; doença inflamatória crónica da gengiva, incluindo gengivite e periodontite; tuberculose; lepra; doenças inflamatórias do rim, incluindo complicações urémicas, glomerulonefrite e

nefroze; doença inflamatória da pele, incluindo esclerodermatite, psoríase e eczema; doenças inflamatórias do sistema nervoso central, incluindo doenças desmielinizantes crônicas 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* Tipo I e Tipo II; complicações diabéticas, incluindo, mas não se lhes limitando, cataratas diabéticas, 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 hiperglicémico hiperosmolar não cetósico, úlceras nos pés, problemas de articulações e uma complicação de pele ou da membrana mucosa (tal como uma infecção, a mancha na canela, uma infecção por candida ou *necrobiosis lipoidica diabetorum*); vasculite imuno-complexa e lúpus eritematoso sistémico (LES); doença inflamatória do coração, tal como cardiomiopatia, doença isquémica cardíaca, hipercolesterolemia e arterosclerose; assim como várias outras doenças que podem ter componentes inflamatórias significativas, incluindo pré-eclampsia, insuficiência hepática crónica, traumatismo cerebral e da medula espinal e cancro. Os Compostos de Piridileno podem também ser utilizados para o tratamento ou prevenção de dor associada a uma doença inflamatória que pode ser, por exemplo, uma inflamação sistémica do corpo, exemplificada por choque por Gram-positivos ou Gram-negativos, choque hemorrágico ou anafiláctico ou choque induzido por quimioterapia do cancro em resposta a citocinas pró-inflamatórias, e.g., choque associado a citocinas pró-inflamatórias. Este choque pode ser induzido, e.g., por um agente quimioterapêutico que é administrado como tratamento para o cancro.

Os Compostos de Piridileno podem ser utilizados para tratar ou prevenir a IU. Os exemplos de IU tratável ou prevenível utilizando os Compostos de Piridileno incluem, mas não se lhes limitam, incontinência por urgência, incontinência por esforço, incontinência por extravasamento, incontinência neurogénica e incontinência total.

Os Compostos de Piridileno podem ser utilizados para tratar ou prevenir uma úlcera. Os exemplos de úlceras tratáveis ou preveníveis utilizando os Compostos de Piridileno incluem, mas não se lhes limitam, uma úlcera duodenal, uma úlcera gástrica, uma úlcera marginal, uma úlcera esofágica e uma úlcera de *stress*.

Os Compostos de Piridileno podem ser utilizados para tratar ou prevenir DII, incluindo a doença de Crohn e colite ulcerosa.

Os Compostos de Piridileno podem ser utilizados para tratar ou prevenir SCI. Os exemplos de SCI tratável ou prevenível utilizando os Compostos de Piridileno incluem, mas não se lhes limitam, SCI de tipo cólon espástico e SCI com obstipação predominante.

Os Compostos de Piridileno podem ser utilizados para tratar ou prevenir um distúrbio de dependência incluindo, mas não se lhes imitando, uma perturbação alimentar, uma perturbação de controlo de impulsos, uma perturbação relacionada com álcool, uma perturbação relacionada com nicotina, uma perturbação relacionada com anfetaminas, uma perturbação relacionada com cannabis, uma perturbação relacionada com cocaína, uma perturbação relacionada com halucinogénios, uma perturbação relacionada com inalantes e uma perturbação relacionada com opióides, todas subclassificadas como enumerado adiante.

As perturbações alimentares incluem, mas não se lhes limitam, Bulimia Nervosa, Tipo Não purgante; Bulimia Nervosa, Tipo Purgante; Anorexia; e Perturbação Alimentar não especificada (NOS, do inglês "Not Otherwise Specified").

As perturbações de controlo de impulsos incluem, mas não se lhes limitam, Transtorno Explosivo Intermitente, Cleptomania, Piromania, Jogo Patológico, Tricotilomania e Perturbações de Controlo de Impulsos não especificadas (NOS).

As perturbações relacionadas com o álcool incluem, mas não se lhes limitam, Perturbação Psicótica Induzida pelo

Álcool com delírios, Abuso do Álcool, Intoxicação pelo Álcool, Abstinência de Álcool, Delírio por Intoxicação com Álcool, Delírio por Abstinência de Álcool, Demência Persistente Induzida por Álcool, Perturbação Amnésica Persistente Induzida por Álcool, Dependência do Álcool, Perturbação Psicótica Induzida por Álcool com alucinações, Perturbação do Humor Induzida por Álcool, Perturbação de Ansiedade Induzida por Álcool, Disfunção Sexual Induzida por Álcool, Perturbação do Sono Induzida pelo Álcool e Perturbação Relacionada com o Álcool não especificada (NOS).

As perturbações relacionadas com a nicotina incluem, mas não se lhes limitam, Dependência de Nicotina, Abstinência de Nicotina e Perturbação Relacionada com Nicotina não especificada (NOS).

As perturbações relacionadas com anfetaminas incluem, mas não se lhes limitam, Dependência de Anfetaminas, Abuso de Anfetaminas, Intoxicação por Anfetaminas, Abstinência de Anfetaminas, Delírio por Intoxicação com Anfetaminas, Perturbação Psicótica Induzida por Anfetaminas com delírio, Perturbações Psicóticas Induzidas por Anfetaminas com alucinações, Perturbação do Humor Induzida por Anfetaminas, Perturbação de Ansiedade Induzida por Anfetaminas, Disfunção Sexual Induzida por Anfetaminas, Perturbação do Sono Induzida por Anfetaminas e Perturbação Relacionada com Anfetaminas não especificada (NOS).

As perturbações relacionadas com canabis incluem, mas não se lhes limitam, Dependência de Canabis, Abuso de Canabis, Intoxicação por Canabis, Delírio por Intoxicação com Canabis, Perturbação Psicótica Induzida por Canabis com delírio, Perturbação Psicótica Induzida por Canabis com alucinações, Perturbação de Ansiedade Induzida por Canabis e Perturbação Relacionada com Canabis não especificada (NOS).

As perturbações relacionadas com cocaína incluem, mas não se lhes limitam, Dependência de Cocaína, Abuso de Cocaína, Intoxicação por Cocaína, Abstinência de Cocaína, Delírio por Intoxicação com Cocaína, Perturbação Psicótica Induzida por Cocaína com delírio, Perturbações Psicóticas Induzidas por Cocaína com alucinações, Perturbação do Humor Induzida por

Cocaína, Perturbação de Ansiedade Induzida por Cocaína, Disfunção Sexual Induzida por Cocaína, Perturbação do Sono Induzida por Cocaína e Perturbação Relacionada com Cocaína não especificada (NOS).

As perturbações relacionadas com halucinogénios incluem, mas não se lhes limitam, Dependência de Halucinogénios, Abuso de Halucinogénios, Intoxicação por Halucinogénios, Abstinência de Halucinogénios, Delírio por Intoxicação com Halucinogénios, Perturbação da Percepção Persistente por Halucinogénios (*Flashbacks*), Perturbação Psicótica Induzida por Halucinogénios com delírio, Perturbações Psicóticas Induzidas por Halucinogénios com alucinações, Perturbação do Humor Induzida por Halucinogénios, Perturbação de Ansiedade Induzida por Halucinogénios, Disfunção Sexual Induzida por Halucinogénios, Perturbação do Sono Induzida por Halucinogénios, Perturbação Relacionada com Halucinogénios não especificada (NOS).

As perturbações relacionadas com inalantes incluem, mas não se lhes limitam, Dependência de Inalantes, Abuso de Inalantes, Intoxicação por Inalantes, Delírio por Intoxicação com Inalantes, Perturbação Psicótica Induzida por Inalantes com delírio, Perturbação Psicótica Induzida por Inalantes com alucinações, Perturbação de Ansiedade Induzida por Inalantes e Perturbação Relacionada com Inalantes não especificada (NOS).

As perturbações relacionadas com opióides incluem, mas não se lhes limitam, Dependência de Opióides, Abuso de Opióides, Abstinência de Opióides, Intoxicação por Opióides, Delírio por Intoxicação com Opióides, Perturbação Psicótica Induzida por Opióides com delírio, Perturbação Psicótica Induzida por Opióides com alucinações, Perturbação de Ansiedade Induzida por Opióides e Perturbação Relacionada com Opióides não especificada (NOS).

Os Compostos de Piridileno podem ser utilizados para tratar ou prevenir a doença de Parkinson e o parkinsonismo e os sintomas associados à doença de Parkinson e ao parkinsonismo incluindo, mas não se lhes limitando, bradicinesia, rigidez muscular, tremor em repouso e dificuldades de equilíbrio de postura.

Os Compostos de Piridileno podem ser utilizados para tratar ou prevenir ansiedade generalizada ou ansiedade grave e os sintomas associados à ansiedade incluindo, mas não se lhes limitando, inquietação; tensão; taquicardia; dispneia; depressão, incluindo depressão "neurótica" crónica; perturbação de pânico; agorafobia e outras fobias específicas; perturbações alimentares; e perturbações de personalidade.

Os Compostos de Piridileno podem ser utilizados para tratar ou prevenir epilepsia incluindo, mas não se lhes limitando, epilepsia parcial, epilepsia generalizada e os sintomas associados à epilepsia incluindo, mas não se lhes limitando, convulsões parciais simples, convulsões jacksonianas, convulsões parciais complexas (psicomotoras), crises convulsivas (grande mal ou convulsões tónico-clónicas), pequeno mal (crises de ausência) e estado epiléptico.

Os Compostos de Piridileno podem ser utilizados para tratar ou prevenir ictos, incluindo mas não se lhes limitando, ictos isquémicos e ictos hemorrágicos.

Os Compostos de Piridileno podem ser utilizados para tratar ou prevenir uma convulsão incluindo, mas não se lhes limitando, espasmos infantis, convulsões febris e convulsões epiléticas.

Os Compostos de Piridileno podem ser utilizados para tratar ou prevenir uma condição prurítica incluindo, mas não se lhes limitando, prurido causado por pele seca, sarna, dermatite, herpetiforme, dermatite atópica, *pruritus vulvae et ani*, miliária, mordeduras de insecto, pediculose, dermatite de contacto, reacções a fármacos, urticária, erupções urticárias da gravidez, psoríase, líquen plano, líquen crónico *simplex*, dermatite esfoliativa, foliculite, penfigóide bolhosa ou dermatite por fibra de vidro.

Os Compostos de Piridileno podem ser utilizados para tratar ou prevenir a psicose incluindo, mas não se lhes limitando, esquizofrenia, incluindo esquizofrenia paranóide, esquizofrenia hebefrénica ou desorganizada, esquizofrenia catatónica, esquizofrenia indiferenciada, esquizofrenia de

subtipo negativo ou deficitário e esquizofrenia não deficitária; uma perturbação de delírio, incluindo perturbação de delírio de subtipo erotomaniaco, perturbação de delírio de subtipo grandioso, perturbação de delírio de subtipo de ciúmes, perturbação de delírio de subtipo persecutório e perturbação de delírio de subtipo somático; e psicose breve.

Os Compostos de Piridileno podem ser utilizados para tratar ou prevenir um distúrbio cognitivo incluindo, mas não se lhes limitando, delírio e demência tais como demência multi-enfarte, demência pugilística, demência casada por SIDA e demência causada pela doença de Alzheimer.

Os Compostos de Piridileno podem ser utilizados para tratar ou prevenir um deficiência de memória incluindo, mas não se lhes limitando, amnésia dissociativa e fuga dissociativa.

Os Compostos de Piridileno podem ser utilizados para tratar ou prevenir função cerebral restrita incluindo, mas não se lhes limitando, a causada por cirurgia ou por um transplante de órgãos, restrição de fornecimento de sangue ao cérebro, uma lesão na medula espinal, uma lesão na cabeça, hipoxia, paragem cardíaca ou hipoglicemia.

Os Compostos de Piridileno podem ser utilizados para tratar ou prevenir a coreia de Huntington.

Os Compostos de Piridileno podem ser utilizados para tratar ou prevenir a ELA.

Os Compostos de Piridileno podem ser utilizados para tratar ou prevenir retinopatia incluindo, mas não se lhes limitando, retinopatia arteriosclerótica, retinopatia arteriosclerótica diabética, retinopatia hipertensiva, retinopatia não proliferativa e retinopatia proliferativa.

Os Compostos de Piridileno podem ser utilizados para tratar ou prevenir um espasmo muscular.

Os Compostos de Piridileno podem ser utilizados para tratar ou prevenir uma enxaqueca incluindo, mas não se lhes

limitando, enxaqueca sem aura ("enxaqueca comum"), enxaqueca com aura ("enxaqueca clássica"), enxaqueca sem cefaleia, enxaqueca basilar, enxaqueca hemiplégica familiar, enfarte de enxaqueca e enxaqueca com aura prolongada.

Os Compostos de Piridileno podem ser utilizados para tratar ou prevenir vômitos incluindo, mas não se lhes limitando, vômitos de náuseas, vômitos secos (vômito abortado) e regurgitação.

Os Compostos de Piridileno podem ser utilizados para tratar ou prevenir discinesia incluindo, mas não se lhes limitando, discinesia tardia e discinesia biliar.

Os Compostos de Piridileno podem ser utilizados para tratar ou prevenir depressão incluindo, mas não se lhes limitando, depressão maior e perturbação bipolar.

Os requerentes acreditam que os Compostos de Piridileno são antagonistas para VR1.

A invenção também se refere a métodos para inibição da função de VR1 numa célula, compreendendo o contacto de uma célula capaz de expressar VR1 com uma quantidade de um Composto de Piridileno eficaz para inibir a função de VR1 numa célula. Este método pode ser utilizado *in vitro*, por exemplo, como um ensaio para seleccionar células que expressam VR1 e, deste modo, são úteis como parte de um ensaio para seleccionar compostos úteis para o tratamento ou prevenção da dor, IU, uma úlcera, DII ou SCI. O método é também útil para inibir a função de VR1 numa célula *in vivo*, num animal (e.g., um ser humano), por contacto de uma célula do animal com uma quantidade eficaz de um Composto de Piridileno. Numa concretização, o método é útil para o tratamento ou prevenção da dor num animal disso necessitado. Noutra concretização, o método é útil para o tratamento ou prevenção de IU num animal disso necessitado. Noutra concretização, o método é útil para o tratamento ou prevenção de uma úlcera num animal disso necessitado. Noutra concretização, o método é útil para o tratamento ou prevenção de DII num animal disso necessitado. Noutra concretização, o método é útil para o tratamento ou prevenção de SCI num animal disso necessitado.

Os exemplos de tecidos compreendendo células capazes de expressar VR1 incluem, mas não se lhes limitam, tecido neuronal, cerebral, renal, do urotélio e da bexiga. Os métodos para ensaio de células que expressam VR1 são conhecidos na especialidade.

Os requerentes acreditam que os Compostos de Piridileno são antagonistas para mGluR5.

A invenção refere-se ainda a métodos para inibição da função de mGluR5 numa célula, compreendendo o contacto de uma célula capaz de expressar mGluR5 com uma quantidade de um Composto de Piridileno eficaz para inibir a função de mGluR5 na célula. Este método pode ser utilizado *in vitro*, por exemplo, como um ensaio para seleccionar células que expressam mGluR5 e, deste modo, são úteis como parte de um ensaio para seleccionar compostos úteis para o tratamento ou prevenção da dor, de um distúrbio de dependência, da doença de Parkinson, de parkinsonismo, de ansiedade, de uma condição prurítica ou psicose. O método é também útil para inibir a função de mGluR5 numa célula *in vivo*, num animal (e.g., um ser humano), por contacto de uma célula, num animal, com uma quantidade de um Composto de Piridileno eficaz para inibir a função de mGluR5 na célula. Numa concretização, o método é útil para o tratamento ou prevenção da dor num animal disso necessitado. Noutra concretização, o método é útil para o tratamento ou prevenção de um distúrbio de dependência num animal disso necessitado. Noutra concretização, o método é útil para o tratamento ou prevenção de doença de Parkinson num animal disso necessitado. Noutra concretização, o método é útil para o tratamento ou prevenção de parkinsonismo num animal disso necessitado. Noutra concretização, o método é útil para o tratamento ou prevenção de ansiedade num animal disso necessitado. Noutra concretização, o método é útil para o tratamento ou prevenção de uma condição prurítica num animal disso necessitado. Noutra concretização, o método é útil para o tratamento ou prevenção de psicose num animal disso necessitado.

Os exemplos de células capazes de expressar mGluR5 são as células neuronais e gliais do sistema nervoso central,

particularmente o cérebro, especialmente no *nucleus accumbens*. Os métodos para o ensaio de células que expressam mGluR5 são conhecidos na especialidade.

Os requerentes acreditam que os Compostos de Piridileno são antagonistas para mGluR1.

A invenção também se refere a métodos para inibição da função de mGluR1 numa célula, compreendendo o contacto de uma célula capaz de expressar mGluR1 com uma quantidade de um Composto de Piridileno eficaz para inibir a função de mGluR1 na célula. Este método pode ser utilizado *in vitro*, por exemplo, como um ensaio para seleccionar células que expressam mGluR1 e, deste modo, são úteis como parte de um ensaio para seleccionar compostos úteis para o tratamento ou prevenção da dor, IU, um distúrbio de dependência, doença de Parkinson, parkinsonismo, ansiedade, epilepsia, icto, uma convulsão, uma condição prurítica, psicose, um distúrbio cognitivo, um déficite de memória, função cerebral restrita, coreia de Huntington, ELA, demência, retinopatia, um espasmo muscular, uma enxaqueca, vômitos, discinesia ou depressão. O método é também útil para inibir a função de mGluR1 numa célula *in vivo*, num animal (e.g., um ser humano), por contacto de uma célula num animal com uma quantidade eficaz de um Composto de Piridileno. Numa concretização, o método é útil para o tratamento ou prevenção da dor num animal disso necessitado. Noutra concretização, o método é útil para o tratamento ou prevenção de IU num animal disso necessitado. Noutra concretização, o método é útil para o tratamento ou prevenção de um distúrbio de dependência num animal disso necessitado. Noutra concretização, o método é útil para o tratamento ou prevenção de doença de Parkinson num animal disso necessitado. Noutra concretização, o método é útil para o tratamento ou prevenção de parkinsonismo num animal disso necessitado. Noutra concretização, o método é útil para o tratamento ou prevenção de ansiedade num animal disso necessitado. Noutra concretização, o método é útil para o tratamento ou prevenção de epilepsia num animal disso necessitado. Noutra concretização, o método é útil para o tratamento ou prevenção de icto num animal disso necessitado. Noutra concretização, o método é útil para o tratamento ou prevenção de uma convulsão num animal disso necessitado. Noutra concretização, o método é

útil para o tratamento ou prevenção de uma condição prurítica num animal disso necessitado. Noutra concretização, o método é útil para o tratamento ou prevenção de psicose num animal disso necessitado. Noutra concretização, o método é útil para o tratamento ou prevenção de um distúrbio cognitivo num animal disso necessitado. Noutra concretização, o método é útil para o tratamento ou prevenção de um déficite de memória num animal disso necessitado. Noutra concretização, o método é útil para o tratamento ou prevenção de função cerebral restrita num animal disso necessitado. Noutra concretização, o método é útil para o tratamento ou prevenção de coreia de Huntington num animal disso necessitado. Noutra concretização, o método é útil para o tratamento ou prevenção de ELA num animal disso necessitado. Noutra concretização, o método é útil para o tratamento ou prevenção de demência num animal disso necessitado. Noutra concretização, o método é útil para o tratamento ou prevenção de retinopatia num animal disso necessitado. Noutra concretização, o método é útil para o tratamento ou prevenção de um espasmo muscular num animal disso necessitado. Noutra concretização, o método é útil para o tratamento ou prevenção de uma enxaqueca num animal disso necessitado. Noutra concretização, o método é útil para o tratamento ou prevenção de vômitos num animal disso necessitado. Noutra concretização, o método é útil para o tratamento ou prevenção de discinesia num animal disso necessitado. Noutra concretização, o método é útil para o tratamento ou prevenção de depressão num animal disso necessitado.

Os exemplos de células capazes de expressar mGluR1 incluem, mas não se lhes limitam, células neurónios de Purkinje cerebelares, corpos celulares de Purkinje (*punctata*), células de espinha(s) do cerebelo; neurónios e células neurofílicas dos glomérulos do bulbo olfactório; células da camada superficial do córtex cerebral; células do hipocampo; células do tálamo; células do colículo superior; e células de núcleo trigeminal espinal. Os métodos para o ensaio de células que expressam mGluR1 são conhecidos na especialidade.

4.7 ADMINISTRAÇÃO TERAPÊUTICA/PROFILÁCTICA E COMPOSIÇÕES DA INVENÇÃO

Devido à sua actividade, os Compostos de Piridileno são vantajosamente úteis em medicina veterinária e humana. Como descrito acima, os Compostos de Piridileno são úteis para o tratamento ou prevenção de uma Condição num animal disso necessitado. Os compostos de piridileno podem portanto ser utilizados no fabrico de um medicamento para tratamento de uma Condição num animal disso necessitado.

Quando administrados a um animal, os Compostos de Piridileno são administrados como um componente de uma composição que compreende um transportador ou excipiente farmacologicamente aceitáveis. As presentes composições, que compreendem um Composto de Piridileno, podem ser administradas oralmente. Os Compostos de Piridileno da invenção podem também ser administrados através de outra via conveniente, por exemplo, por infusão ou injeção de *bolus*, por absorção através de revestimentos epiteliais ou mucocutâneos (e.g., mucosa oral, rectal e intestinal, etc.) e podem ser administrados juntamente com outro agente terapeuticamente activo. A administração pode ser sistémica ou local. Os vários sistemas de entrega são conhecidos, e.g., encapsulação em lipossomas, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, etc. e podem ser utilizados para administrar o Composto de Piridileno.

Os métodos de administração incluem, mas não se lhes limitam, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutânea, intranasal, epidural, oral, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmica, rectal, por inalação ou tópica, particularmente nos ouvidos, no nariz, olhos ou pele. O modo de administração é deixado ao critério do médico assistente. Na maioria dos casos, a administração resultará na libertação do Compostos de Piridileno para a corrente sanguínea.

Em concretizações específicas, pode ser desejável administrar os Compostos de Piridileno localmente. Isto pode ser conseguido, como exemplo e não a título de limitação, por infusão local durante uma cirurgia, aplicação tópica, e.g., em

conjunto com um penso de ferida após cirurgia, por injeção, por meio de um cateter, por meio de um supositório ou enema ou por meio de um implante, sendo o referido implante de um material poroso, não poroso ou gelatinoso, incluindo membranas, tais como membranas sialásticas ou fibras.

Em determinadas concretizações, pode ser desejável introduzir os Compostos de Piridileno no sistema nervoso central ou no tracto gastrointestinal através de qualquer via adequada, incluindo injeção intraventricular, intratecal e epidural e enema. A injeção intraventricular pode ser facilitada por um cateter intraventricular, por exemplo, ligado a um reservatório, tal como um reservatório Ommaya.

A administração pulmonar pode também ser empregue, e.g., através do uso de um inalador ou nebulizador e formulação com um agente de aerossolização ou por via de perfusão num fluorocarboneto ou um tensioactivo pulmonar sintético. Em certas concretizações, os Compostos de Piridileno podem ser formulados na forma de um supositório, com aglutinantes e excipientes tradicionais tais como triglicéridos.

Noutra concretização, os Compostos de Piridileno podem ser entregues numa vesícula, em particular um lipossoma (veja-se 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)).

Em ainda outra concretização, os Compostos de Piridileno podem ser entregues num sistema de libertação controlada ou num sistema de libertação sustentada (veja-se, e.g., Goodson, em Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138 (1984)). Podem ser utilizados outros sistemas de libertação controlada ou sustentada discutidos na revisão de Langer, Science 249:1527-1533 (1990). Numa concretização, pode ser utilizada 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)). Noutra concretização, podem ser utilizados materiais poliméricos (veja-se 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)). Em ainda outra concretização, um sistema de libertação controlada ou sustentada pode ser colocado em proximidade de um alvo dos Compostos de Piridileno, e.g., a coluna espinal, o cérebro ou o tracto gastrointestinal, requerendo assim apenas uma fracção da dose sistémica.

As presentes composições podem opcionalmente compreender uma quantidade adequada de um excipiente farmacêuticamente aceitável de modo a proporcionar a forma para a administração correcta ao animal. Este excipiente farmacêutico pode ser um líquido, tal como água ou um óleo, incluindo os de origem petrolífera, animal, vegetal ou sintética, tais como óleo de amendoim, óleo de soja, óleo mineral, óleo de sésamo e similares. O excipiente farmacêutico pode ser solução salina, goma arábica, gelatina, pasta de amido, talco, queratina, sílica coloidal, ureia e similares. Em adição, podem utilizar-se agentes auxiliares, estabilizantes, espessantes, lubrificantes e corantes. Numa concretização, o excipiente farmacêuticamente aceitável é estéril quando administrado a um animal. A água é um excipiente particularmente útil quando o Composto de Piridileno é administrado por via intravenosa. As soluções salinas e as soluções aquosas de dextrose e glicerol podem também ser empregues como excipientes líquidos, particularmente para soluções injectáveis. Os excipientes farmacêuticos adequados também incluem amido, glucose, lactose, sacarose, gelatina, malte, arroz, farinha, giz, sílica gel, estearato de sódio, monoestearato de glicerol, talco, cloreto de sódio, leite magro seco, glicerol, propilenoglicol, água, etanol e similares. As presentes composições, se desejado, podem também conter quantidades mínimas de agentes molhantes ou emulsionantes ou agentes tamponantes do pH.

As presentes composições podem tomar 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 adequada para utilização.

Numa concretização, a composição está na forma de uma cápsula (veja-se, e.g., Patente U.S. 5,698,155). Outros exemplos de excipientes farmacêuticos adequados estão descritos em *Remington's Pharmaceutical Sciences* 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro ed., 19th ed. 1995), aqui incorporado por referência.

Numa concretização, os Compostos de Piridileno são formulados de acordo com procedimentos de rotina na forma de uma composição adaptada para administração oral a seres humanos. As composições para entrega oral podem ser na forma de comprimidos, losangos, suspensões aquosas ou oleosas, grânulos, pós, emulsões, cápsulas, xaropes ou elixires, por exemplo. As composições administradas oralmente podem conter um ou mais agentes, por exemplo, agentes edulcorantes tais como frutose, aspartame ou sacarina; agentes aromatizantes tais como hortelã-pimenta, óleo de gaultéria ou cereja; agentes corantes; e agentes conservantes, para proporcionar uma preparação farmacêutica de sabor agradável. Adicionalmente, quando na forma de comprimido ou pílula, as composições podem ser revestidas para atrasar a desintegração e a absorção no tracto gastrointestinal para assim proporcionar uma acção sustentada ao longo de um período de tempo prolongado. As membranas selectivamente permeáveis que rodeiam um composto motriz osmoticamente activo são também adequadas para composições administradas oralmente. Nestas últimas plataformas, o fluido do ambiente que circunda a cápsula é absorvido pelo composto motriz que intumescce para impulsionar o agente ou a composição de agentes através de uma abertura. Estas plataformas de entrega podem proporcionar um perfil de entrega essencialmente de ordem zero em oposição aos perfis de picos das formulações de libertação imediata. Um material de atraso no tempo como monoestearato de glicerol ou estearato de glicerol pode também ser utilizado. As composições orais podem incluir excipientes padrão tais como manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, sacarina de sódio, celulose e carbonato de magnésio. Numa concretização, os excipientes são de qualidade farmacêutica.

Noutra concretização, os Compostos de Piridileno podem ser formulados para administração intravenosa. Tipicamente, as composições para administração intravenosa compreendem tampão aquoso isotónico estéril. Quando necessário, as composições

podem também incluir um agente de solubilização. As composições para administração intravenosa podem opcionalmente incluir um anestésico local tal como lidocaína para diminuir a dor no local da injeção. Geralmente, os ingredientes são fornecidos separadamente ou misturados numa forma de dosagem unitária, por exemplo, na forma de um pó seco liofilizado ou de um concentrado isento de água num recipiente hermeticamente selado tal como uma ampola ou uma saqueta indicando a quantidade de agente activo. Quando os Compostos de Piridileno se destinam a administração por infusão, podem ser dispensados, por exemplo, com um frasco de infusão contendo água ou solução salina estéreis de qualidade farmacêutica. Quando os Compostos de Piridileno são administrados por injeção, pode ser proporcionada uma ampola de água estéril para injeção ou solução salina de modo a que os ingredientes possam ser misturados antes da administração.

Os Compostos de Piridileno podem ser administrados por meio de libertação controlada ou libertação sustentada ou através de dispositivos de entrega que são conhecidos dos peritos na especialidade. Os exemplos incluem, mas não se lhes limitam, os descritos nas Patentes U.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 aqui incorporada por referência. Estas formas de dosagem podem ser utilizadas para proporcionar libertação controlada ou sustentada de um ou mais ingredientes activos utilizando, por exemplo, hidropropilmetilcelulose, outras matrizes poliméricas, géis, membranas permeáveis, sistemas osmóticos, revestimentos com múltiplas camadas, micropartículas, lipossomas, microesferas ou uma combinação destes, para proporcionar o perfil de libertação desejado em várias proporções. As formulações de libertação controlada ou sustentada adequadas conhecidas dos peritos na especialidade, incluindo as aqui descritas, podem ser rapidamente seleccionadas para utilização com os ingredientes activos da invenção. A invenção abrange assim formas de dosagem unitária individuais adequadas para administração oral tais como, mas não se lhes limitando, comprimidos, cápsulas, *gelcaps* e *caplets* que estejam adaptados para libertação controlada ou sustentada.

As composições farmacêuticas de libertação controlada ou sustentada podem ter o objectivo comum de melhorar a terapia com o fármaco relativamente à que é conseguida através das suas contrapartidas de libertação não controlada ou não sustentada. Numa concretização, uma composição de libertação controlada ou sustentada compreende uma quantidade mínima de um Composto de Piridileno para tratar ou prevenir a Condição ou um seu sintoma numa quantidade mínima de tempo. As vantagens de composições de libertação controlada ou sustentada incluem actividade prolongada do fármaco, frequência de dosagens reduzida e observância pelo paciente aumentada. Em adição, as composições de libertação controlada ou sustentada podem afectar favoravelmente o tempo de início de acção ou outras características, tais como os níveis sanguíneos do Composto de Piridileno e podem assim reduzir a ocorrência de efeitos secundários adversos.

As composições de libertação controlada ou sustentada podem inicialmente libertar uma quantidade de um Composto de Piridileno que produz prontamente o efeito terapêutico ou profiláctico desejado e gradual e continuamente libertam outras quantidades do Composto de Piridileno para manter este nível de efeito terapêutico ou profiláctico ao longo de um período de tempo prolongado. Para manter um nível constante do Composto de Piridileno no corpo, o Composto de Piridileno pode ser libertado a partir da forma de dosagem a uma taxa que irá substituir a quantidade de Composto de Piridileno que é metabolizada e excretada pelo corpo. A libertação controlada ou sustentada de um ingrediente activo pode ser estimulada por várias condições incluindo, mas não se lhes limitando, alterações no pH, alterações na temperatura, concentração ou disponibilidade de enzimas, concentração ou disponibilidade de água ou outras condições fisiológicas ou compostos.

A quantidade do Composto de Piridileno que é eficaz para o tratamento ou prevenção de uma condição pode ser determinada por técnicas clínicas padrão. Em adição, podem ser opcionalmente empregues ensaios *in vitro* ou *in vivo* para auxiliar a identificação das gamas de dosagem óptimas. A dose precisa a empregar irá também depender da via de administração e da gravidade da Condição e pode ser decidida de acordo com a opinião de um médico assistente e/ou pelas circunstâncias de

cada animal. As quantidades de dosagem eficaz adequadas, contudo, variam de cerca de 0,01 mg/kg de peso corporal a cerca de 2500 mg/kg de peso corporal, embora sejam tipicamente de cerca de 100 mg/kg de peso corporal ou menos. Numa concretização, a quantidade de dosagem eficaz varia de cerca de 0,01 mg/kg de peso corporal a cerca de 100 mg/kg de peso corporal de um Composto de Piridileno, noutra concretização, de cerca de 0,02 mg/kg de peso corporal a cerca de 50 mg/kg de peso corporal e noutra concretização, de cerca de 0,025 mg/kg de peso corporal a cerca de 20 mg/kg de peso corporal. Numa concretização, uma quantidade de dosagem eficaz é administrada com intervalo de cerca de 24 h até a Condição ser abatida. Noutra concretização, uma quantidade de dosagem eficaz é administrada com intervalo de cerca de 12 h até a Condição ser abatida. Noutra concretização, uma quantidade de dosagem eficaz é administrada com intervalo de cerca de 8 h até a Condição ser abatida. Noutra concretização, uma quantidade de dosagem eficaz é administrada com intervalo de cerca de 6 h até a Condição ser abatida. Noutra concretização, uma quantidade de dosagem eficaz é administrada com intervalo de cerca de 4 h até a Condição ser abatida. As quantidades de dosagem eficaz aqui descritas referem-se a quantidades totais administradas; ou seja, se for administrado mais do que um Composto de Piridileno, as quantidades de dosagem eficaz correspondem à quantidade total administrada.

Quando uma célula capaz de expressar VR1, mGluR5 ou mGluR1 é colocada em contacto com um Composto de Piridileno *in vitro*, a quantidade eficaz para inibição da função de receptor de VR1, mGluR5 ou mGluR1 numa célula variará tipicamente de cerca de 0,01 µg/L a cerca de 5 mg/L, numa concretização, de cerca de 0,01 µg/L a cerca de 2,5 mg/L, noutra concretização, de cerca de 0,01 µg/L a cerca de 0,5 mg/L e noutra concretização, de cerca de 0,01 µg/L a cerca de 0,25 mg/L de uma solução ou suspensão de um transportador ou excipiente farmacologicamente aceitáveis. Numa concretização, o volume de solução ou suspensão compreendendo o Composto de Piridileno é de cerca de 0,01 µL a cerca de 1 mL. Noutra concretização, o volume de solução ou suspensão é de cerca de 200 µL.

Quando uma célula capaz de expressar VR1, mGluR5 ou mGluR1 é colocada em contacto com um Composto de Piridileno *in*

vivo, a quantidade eficaz para inibir a função do receptor numa célula variará tipicamente de cerca de 0,01 mg/kg de peso corporal a cerca de 2500 mg/kg de peso corporal, embora varie tipicamente de cerca de 100 mg/kg de peso corporal ou menos. Numa concretização, a quantidade de dosagem eficaz varia de cerca de 0,01 mg/kg de peso corporal a cerca de 100 mg/kg de peso corporal de um Composto de Piridileno, noutra concretização, de cerca de 0,02 mg/kg de peso corporal a cerca de 50 mg/kg de peso corporal e noutra concretização, de cerca de 0,025 mg/kg de peso corporal a cerca de 20 mg/kg de peso corporal. Numa concretização, uma quantidade de dosagem eficaz é administrada com intervalo de cerca de 24 h. Noutra concretização, uma quantidade de dosagem eficaz é administrada com intervalo de cerca de 12. Noutra concretização, uma quantidade de dosagem eficaz é administrada com intervalo de cerca de 8. Noutra concretização, uma quantidade de dosagem eficaz é administrada com intervalo de cerca de 6 h. Noutra concretização, uma quantidade de dosagem eficaz é administrada com intervalo de cerca de 4 h.

Neste método, as células respectivas não estão em contacto directo com o corpo animal ou humano. Quando as células estão em contacto directo com o corpo humano ou animal, a invenção refere-se à utilização de compostos de piridileno no fabrico de um medicamento para inibição de VR1, mGluR5 ou mGluR1. Os Compostos de Piridileno podem ser ensaiados *in vitro* ou *in vivo* quanto à actividade terapêutica ou profiláctica desejada antes da utilização em seres humanos. Podem utilizar-se sistemas de modelo animal para demonstrar a segurança e a eficácia.

A utilização de compostos de piridileno no fabrico de um medicamento para tratamento de uma Condição num animal disso necessitado pode ainda relacionar-se com medicamentos com outro agente terapêutico. Numa concretização, o outro agente terapêutico é administrado numa quantidade eficaz.

Os presentes métodos para inibição da função de VR1 numa célula capaz de expressar VR1 podem ainda compreender o contacto da célula com uma quantidade eficaz de outro agente terapêutico que pode ou não inibir VR1.

Os presentes métodos para inibição da função de mGluR5 numa célula capaz de expressar mGluR5 podem ainda compreender o contacto da célula com uma quantidade eficaz de outro agente terapêutico que pode ou não inibir mGluR5.

Os presentes métodos para inibição da função de mGluR1 numa célula capaz de expressar mGluR1 podem ainda compreender o contacto da célula com uma quantidade eficaz de outro agente terapêutico que pode ou não inibir mGluR1.

Neste método, as células respectivas não estão em contacto directo com o corpo animal ou humano. Quando as células estão em contacto directo com o corpo humano ou animal, a invenção refere-se à utilização de compostos de piridileno no fabrico de um medicamento para inibição de VR1, mGluR5 ou mGluR1. As quantidades eficazes dos outros agentes terapêuticos são conhecidas dos peritos na especialidade. Contudo, está ao alcance do perito na especialidade determinar a gama óptima de quantidades eficazes do outro agente terapêutico. Numa concretização da invenção, quando o outro agente terapêutico é administrado a um animal, a quantidade eficaz mínima do Composto de Piridileno é inferior à sua quantidade mínima eficaz quando o outro agente terapêutico não é administrado. Nesta concretização, sem ligação à teoria, crê-se que os Compostos de Piridileno e o outro agente terapêutico actuam sinergicamente para tratar ou prevenir uma Condição.

O outro agente terapêutico pode ser, mas não se lhes limita, um agonista de opióides, um analgésico não opióide, um agente anti-inflamatório não esteróide, um agente anti-enxaqueca, um inibidor de Cox-II, um antiemético, um bloqueador β -adrenérgico, um anticonvulsivante, um antidepressivo, um bloqueador dos canais do Ca^{2+} , um agente anticanceroso, um agente para o tratamento ou prevenção de IU, um agente para o tratamento ou prevenção de uma úlcera, um agente para o tratamento ou prevenção de DII, um agente para o tratamento ou prevenção de SCI, um agente para tratamento de um distúrbio de dependência, um agente para tratamento de doença de Parkinson e parkinsonismo, um agente para tratamento de ansiedade, um agente para tratamento de epilepsia, um agente para tratamento de um icto, um agente para tratamento

de uma convulsão, um agente para tratamento de uma condição prurítica, um agente para tratamento de psicose, um agente para tratamento de coreia de Huntington, um agente para tratamento de ELA, um agente para tratamento de um distúrbio cognitivo, um agente para tratamento de uma enxaqueca, um agente para inibição de vômitos, um agente para tratamento de discinesia ou um agente para tratamento de depressão e suas misturas.

Os exemplos de agonistas de opióides úteis incluem, mas não se lhes limitam, alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, benzilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, di-hidrocodeína, di-hidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, eto-heptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopone, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, ópio, oxicodona, oximorfona, *Papaveretum*, pentazocina, fenadoxona, fenomorfanol, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, pro-heptazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, seus sais farmaceuticamente aceitáveis e suas misturas.

Em certas concretizações, o agonista de opióides é seleccionado entre codeína, hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, di-hidrocodeína, di-hidromorfina, morfina, tramadol, oximorfona, seus sais farmaceuticamente aceitáveis e suas misturas.

Os exemplos de analgésicos não opióides úteis incluem agentes anti-inflamatórios não esteróides, tais como aspirina, ibuprofeno, diclofenac, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, cetoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muroprofeno, tioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico,

indometacina, sulindac, tolmetina, zomepirac, tiopinac, zidometacina, acetmetacina, fentiazac, clidanac, oxpinac, ácido mefenâmico, ácido meclofenâmico, ácido flufenâmico, ácido niflúmico, ácido tolfenâmico, diflunisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam e seus sais farmaceuticamente aceitáveis e suas misturas. Outros analgésicos não opióides adequados incluem as seguintes classes químicas, não limitantes, de fármacos anti-inflamatórios não esteróides, analgésicos, antipiréticos: derivados de ácido salicílico, incluindo aspirina, salicilato de sódio, trissalicilato de colina e magnésio, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalazina e olsalazina; derivados de para-aminofenol incluindo acetaminofeno e fenacetina; ácidos indolo- e indeno-acéticos, incluindo indometacina, sulindac e etodolac; ácidos heteroarilacéticos, incluindo tolmetina, diclofenac e ceterolac; ácidos antranílicos (fenamatos), incluindo ácido mefenâmico e ácido meclofenâmico; ácidos enólicos, incluindo oxicams (piroxicam, tenoxicam) e pirazolidinodionas (fenilbutazona, oxifentartazona); e alcanonas, incluindo nabumetona. Para uma descrição mais detalhada dos AINE, veja-se Paul A. Insel, Analgesic-Antipyretic and Anti-inflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout, em Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 617-57 (Perry B. Molinohoff and Raymond W. Ruddon eds., 9th ed 1996); e Glen R. Hanson, Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs em Remington: The Science and Practice of Pharmacy Vol II 1196-1221 (A.R. Gennaro ed. 19th ed. 1995), que são aqui incorporados por referência na sua totalidade.

Os exemplos de inibidores de Cox-II e inibidores de 5-lipoxigenase úteis, assim como suas combinações, estão descritos na Patente U.S. 6,136,839, que é aqui incorporada por referência na sua totalidade. Os exemplos de inibidores de Cox-II úteis incluem, mas não se lhes limitam, rofecoxib e celecoxib.

Os exemplos de agentes anti-enxaqueca úteis incluem, mas não se lhes limitam, alpiropirida, bromocriptina, di-hidroergotamina, dolasetron, ergocomina, ergocornina, ergocriptina, ergonovina, ergot, ergotamina, flumedroxona acetato, fonazina, cetanserina, lisurida, lomerizina,

metilergonovina, metisergida, metoprolol, naratriptano, oxetorona, pizotilino, propranolol, risperidona, rizatriptano, sumatriptano, timolol, trazodona, zolmitriptano e suas misturas.

O outro agente terapêutico pode também ser um agente antiemético. Os exemplos de agentes antieméticos úteis incluem, mas não se lhes limitam, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, odansterona, granisetrona, hidroxizina, acetileucina monoetanolamina, alizaprida, azasetron, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenidrinato, difenidol, dolasetron, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetra-hidrocanabinol, tietilperazina, tioproperazina, tropisetrona e sua misturas.

Os exemplos de bloqueadores β -adrenérgicos úteis incluem, mas não se lhes limitam, 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, labetalol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, moprolol, nadolol, nadoxolol, nebivolol, nifenalol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, practolol, pronetalol, propranolol, sotalol, sulfinalol, talinolol, tertatolol, tilisolol, timolol, toliprolol e xibenolol.

Os exemplos de anticonvulsivantes úteis incluem, mas não se lhes limitam, acetilfeneturida, albutoína, aloxidona, aminoglutetimida, ácido 4-amino-3-hidroxibutírico, atrolactamida, beclamida, buramato, brometo de cálcio, carbamazepina, cinromida, clometiazole, clonazepam, decimemida, dietadiona, dimetadiona, doxenitroína, eterobarb, etadiona, etossuximida, etotoína, felbamato, fluoresona, gabapentina, 5-hidroxitriptofano, 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, feneturida, fenobarbital, fensuximida, ácido fenilmetilbarbitúrico, fenitoína, fetenilato de sódio, brometo de potássio, pregabalina, primidona, progabida, brometo de sódio, *solanum*, brometo de estrôncio, suclofenida, sultiame, tetrantoína, tiagabina, topiramato, trimetadiona, ácido valpróico, valpromida, vigabatrina e zonisamida.

Os exemplos de antidepressivos úteis incluem, mas não se lhes limitam, binedalina, caroxazona, citalopram, (S)-citalopram, dimetazano, fencamina, indalpina, cloridrato de indeloxazina, nefopam, nomifensina, oxitriptano, oxipertina, paroxetina, sertralina, tiazesima, trazodona, benmoxina, iproclozida, iproniazida, isocarboxazida, nialamida, octamoxina, fenelzina, cotinina, roliciprina, rolipram, maprotilina, metralindole, mianserina, mirtazepina, adinazolam, amitriptilina, amitriptilinoxido, amoxapina, butriptilina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibenzepina, dimetacrina, dotiepine, doxepina, fluacizina, imipramina, N-óxido de imipramina, iprindole, lofepramina, melitraceno, metapramina, nortriptilina, noxiptilina, opipramol, pizotilina, propizepine, protriptilina, quinupramina, tianeptina, trimipramina, adrafinilo, benactizina, bupropiona, butacetina, dioxadrol, duloxetina, etoperidona, febarbamato, femoxetina, fenpentadiol, fluoxetina, fluvoxamina, hematoporfirina, hipericina, levofacetoperano, medifoxamina, milnaciprano, minaprina, moclobemida, nefazodona, oxaflozano, piberalina, prolintano, pirisuccideanol, ritanserina, roxindole, cloreto de rubídio, sulpirida, tandospirona, tozalinona, tofenacina, toloxatona, tranilcipromina, L-triptofano, venlafaxina, viloxazina e zimelidina.

Os exemplos de bloqueadores dos canais do Ca^{2+} úteis incluem, mas não se lhes limitam, bepridilo, clentiazem, diltiazem, fendilina, galopamilo, mibefradilo, prenilamina, semotiadilo, terodilina, verapamilo, amlodipina, aranidipina, barnidipina, benidipina, cilnidipina, efonidipina, elgodipina, felodipina, isradipina, lacidipina, lercanidipina, manidipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, cinarizina, flunarizina, lidoflazina, lomerizina, benciclano, etafenona, fantofarona e per-hexilina.

Os exemplos de agentes anticancerosos úteis incluem, mas não se lhes limitam, acivicina, aclarubicina, cloridrato de acodazole, acronina, adozelesina, aldesleuquina, altretamina, ambomicina, acetato de ametantrona, aminoglutetimida, amsacrina, anastrozole, antramicina, asparaginase, asperlina, azacitidina, azetepa, azotomicina, batimastat, benzodepa, bicalutamida, cloridrato de bisantreno, dimesilato de bisnafida, bizelesina, sulfato de bleomicina, brequinar de sódio, bopirrimina, bussulfano, actinomicina, calusterona, caracemida, carbetimero, carboplatina, carmustina, cloridrato de carubicina, carzelesina, cedefingol, clorambucilo, 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, citrato de droloxifeno, propionato de dromostanolona, duazomicina, edatrexato, cloridrato de eflornitina, elsamitrucina, enloplatina, enpromato, epipropidina, cloridrato de epirubicina, erbulozole, cloridrato de esorubicina, estramustina, fosfato de estramustina de sódio, etanidazole, etoposido, fosfato de etoposido, etoprina, cloridrato de fadrozole, fazarabina, fenretinida, floxuridina, fosfato de fludarabina, fluorouracilo, fluocitabina, fosquidona, fostriecina de sódio, gemcitabina, cloridrato de gemcitabina, hidroxiureia, cloridrato de idarubicina, ifosfamida, ilmofosina, interleucina II (incluindo interleucina II recombinante ou rIL2), interferão alfa-2a, interferão alfa-2b, interferão alfa-n1, interferão alfa-n3, interferão beta-Ia, interferão gama-Ib, iproplatina, cloridrato de irinotecano, acetato de lanreotida, letrozole, acetato de leuprolida, cloridrato de liarozole, lometrexol de sódio, lomustina, cloridrato de losoxantrona, masoprocol, maitansina, cloridrato de mecloretamina, acetato de megestrol, acetato de melengestrol, melfalano, menogarilo, mercaptopurina, metotrexato, metotrexato de sódio, metoprina, meturedpa, 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, pipsulfano, cloridrato de piroxantrona, plicamicina, plomestano, porfímero de sódio, porfiromicina, prednimustina, cloreto procarbazona, puromicina, cloridrato de puromicina, pirazofurina, riboprina, rogletimida, safingol, cloridrato de safingol, semustina, simtrazeno, esparfosato de sódio, esparsomicina, cloridrato de espirogermânio, espiromustina, espiroplatina, estreptonigrina, estreptozotocina, sulofenur, talisomicina, tecogalano de sódio, tegafur, cloridrato de teloxantrona, temoporfina, teniposido, teroxirona, testolactona, tiamiprina, tioguanina, tiotepa, tiazofurina, tirapazamina, citrato de toremifeno, acetato de trestolona, fosfato de triciribina, trimetrexato, glucuronato de trimetrexato, triptorelina, cloridrato de tubulozole, mostarda de uracilo, uredepa, vaporeotida, verteporfina, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, vindesina, sulfato de vindesina, sulfato de vinepidina, sulfato de vinglicinato, sulfato de vinleurosina, tartarato de vinorelbina, sulfato de vinrosidina, sulfato de vinzolidina, vorozole, zeniplatina, zinostatina, cloridrato de zorubicina.

Os exemplos de outros fármacos anticancerígenos incluem, mas não se lhes limitam, 20-epi-1,25-di-hidroxivitamina D₃; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleuquina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozole; andrografolida; inibidores da angiogénese; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína-1 morfogenética anti-dorsalizante; antiandrogénio, carcinoma prostático; antiestrogénio; antineoplaston; oligonucleótidos anti-sentido; 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; benzoílestausporina; derivados de beta-lactama; beta-aletina; betaclamina B; ácido betulínico; inibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; sulfoximina de butionina; calcipotriol; calfostina C; derivados de camptotecina; IL-2 de canaripox; capecitabina;

carboxamida-amino-triazole; carboxiamidotriazole; CaRest M3; CARN 700; inibidor derivado da cartilagem; carzelesina; inibidores de caseína-quinase (ICOS); castanoespermina; cecropina B; cetorelix; clorlinas; sulfonamida de cloroquinoxalina; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazole; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogos de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; desidrodidemnina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamil; diaziquona; didemnina B; didox; dietilnoespermina; di-hidro-5-azacitidina; 9-di-hidrotaxol; dioxamicina; difenilespiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetron; doxifluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitofur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrogénio; antagonistas de estrogénio; etanidazole; fosfato de etoposido; exemestano; fadrozole; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; cloridrato de fluorodaunorunicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolínio; nitrato de gálio; galocitabina; ganirelix; inibidores de gelatinase; gencitabina; inibidores de glutatona; hepsulfam; heregulina; hexametileno-bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofofosina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos imunoestimulantes; inibidor do receptor de factor-1 de crescimento semelhante a insulina; agonistas de interferão; interferões; interleucinas; iobenguano; iododoxorubicina; 4-ipomeanol; iroplact; irsogladina; isobengazole; isso-homo-halicondrina B; itasetron; jasplakinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptolestatina; letrozole; factor inibidor de leucemia; interferão alfa de leucócitos; leuprolida + estrogénio + progesterona; leuprorelina; levamisole; liarozole; análogo de poliamina linear; péptido dissacárido lipófilo; compostos de platina lipófilos; lissoclinamida 7; lobaplatina; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona;

lovastatina; loxoribina; lurtotecano; texafirina de lutécio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inibidores de matrilisina; inibidores de metaloproteinase de matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninase; metoclopramida; inibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN de cadeia dupla mal emparelhado; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; mitotoxina-factor de crescimento de fibroblastos-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticorpo monoclonal, gonadotrofina coriônica humana; monofosforil-lípido A + sk de parede celular miobacteriana; mopidamol; inibidor de genes de resistência a múltiplos fármacos; terapia à base de supressor 1 tumoral múltiplo; agente anticanceroso de mostarda; micaperóxido B; extracto de parede celular micobacteriana; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-substituídas; nafarelina; nagrestip; naloxona + pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatina; nemorubicina; ácido neridrónico; endopeptidase neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nitróxido; nitrulina; 06-benzilguanina; octreotido; ocicenona; oligonucleótidos; onapristona; odansteron; oracina; indutor de citoquina oral; ormaplatina; osaterona; oxaliplatina; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoílrizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargase; peldesina; polissulfato de pentosano de sódio; pentostatina; pentozole; perflubron; perfosfamida; álcool perilílico; fenazinomicina; fenilacetato; 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 platina-triamina; porfímero de sódio; porfiromicina; prednisona; bis-acridona de propilo; prostaglandina J2; inibidores de proteasoma; modulador imunitário à base de proteína A; inibidor de proteína-quinase C; inibidores de proteína-quinase C, microalgas; inibidores de proteína-tirosina-fosfatase; inibidores de purina-nucleósidos-fosforilase; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de hemoglobina piridoxilada e polioxietileno; antagonistas raf; raltitrexed; ramosetron; inibidores de farnesil-proteína-transferase ras; inibidores de ras; inibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato

de rénio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rogletimida; roituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inibidor 1 derivado por senescência; oligonucleótidos de sentido directo; inibidores de transdução de sinal; moduladores de transdução de sinal; proteína de ligação a antigénios de cadeia única; sizofirano; sobuzoxano; borocaptato de sódio; fenilacetato de sódio; solverol; proteína de ligação a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; esqualamina; inibidor de células estaminais; inibidores da divisão de células estaminais; estipiamida; inibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonista de péptido intestinal vasoactivo super-activo; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; talimustina; metiodeto de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalan de sódio; tegafur; telurapirílio; inibidores de telomerase; temoporfina; temozolomida; teniposido; tetraclorodeca-óxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoietina; miméticos de trombopoietina; timalfasina; agonista de receptor de timopoietina; timotrinano; hormona estimulante da tiróide; etiopurpurina de etilestanho; tirapazamina; bicloreto de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de células estaminais totipotentes; inibidores da tradução; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inibidores de tirosina-quinase; tirfostinas; inibidores de UBC; ubenimex; factor inibidor do crescimento derivado do seio urogenital; antagonistas do receptor de uroquinase; vaporetida; variolina B; terapia génica com eritrócitos de sistema vector; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozole; zanoterona; zeniplatina; zilascorb; e estimalêmero de zinostatina.

Os exemplos de agentes terapêuticos úteis para o tratamento ou prevenção de IU incluem, mas não se lhes limitam, propantelina, imipramina, hiosciamina, oxibutinina e diciclomina.

Os exemplos de agentes terapêuticos úteis para o tratamento ou prevenção de uma úlcera incluem, antiácidos tais

como hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio, bicarbonato de sódio e bicarbonato de cálcio; sucralfato; compostos de bismuto tais como subsalicilato de bismuto e subcitrato de bismuto; antagonistas de H₂ tais como cimetidina, ranitidina, famotidina e nizatidina; inibidores de H⁺, K⁺ - ATPase tais como omeprazole, lansoprazole e lansoprazole; carbenoxolona; misprostol; e antibióticos tais como tetraciclina, metronidazol, timidazole, claritromicina e amoxicilina.

Os exemplos de agentes terapêuticos úteis para o tratamento ou prevenção de DII incluem, mas não se lhes limitam, fármacos anticolinérgicos; difenoxilato; loperamida; tintura de ópio desodorizada; codeína; antibióticos de largo espectro tais como metronidazol; sulfasalazina; olsalazina; mesalamina; prednisona; azatioprina; mercaptopurina; e metotrexato.

Os exemplos de agentes terapêuticos úteis para o tratamento ou prevenção de SCI incluem, mas não se lhes limitam, propantelina; antagonistas de receptores de muscarina tais como pirenzepina, metoctramina, ipratrópio, tiotrópio, escopolamina, metescopolamina, homatropina, metilbrometo de homatropina e metantelina; e fármacos antidiarreicos tais como difenoxilato e loperamida.

Os exemplos de agentes terapêuticos úteis para o tratamento ou prevenção de um distúrbio de dependência incluem, mas não se lhes limitam, metadona, desipramina, amantadina, fluoxetina, buprenorfina, um agonista de opio, 3-fenoxipiridina, cloridrato de acetato de levometadilo e antagonistas de serotonina.

Os exemplos de agentes terapêuticos úteis para o tratamento ou prevenção de doença de Parkinson e parkinsonismo incluem, mas não se lhes limitam, carbidopa/levodopa, pergolida, bromocriptina, ropinirole, pramipexole, entacapona, tolcapona, selegilina, amantadina e cloridrato de trihexifenidilo.

Os exemplos de agentes terapêuticos úteis para o tratamento ou prevenção de ansiedade incluem, mas não se lhes limitam, benzodiazepinas, tais como alprazolam, brotizolam,

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

Os exemplos de agentes terapêuticos úteis para o tratamento ou prevenção de epilepsia incluem, mas não se lhes limitam, carbamazepina, etossuximida, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, primidona, ácido valpróico, trimetadiona, benzodiazepinas, γ -vinil-GABA, acetazolamida e felbamato.

Os exemplos de agentes terapêuticos úteis para o tratamento ou prevenção de icto incluem, mas não se lhes limitam, anticoagulantes tais como heparina, agentes que dissolvem coágulos tais como estreptoquinase ou activador de plasminogénio tissular, agentes que reduzem o edema tais como manitol ou corticosteróides e ácido acetilsalicílico.

Os exemplos de agentes terapêuticos úteis para o tratamento ou prevenção de uma convulsão incluem, mas não se lhes limitam, carbamazepina, etossuximida, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, primidona, ácido valpróico, trimetadiona, benzodiazepinas, gabapentina, lamotrigina, γ -vinil-GABA, acetazolamida e felbamato.

Os exemplos de agentes terapêuticos úteis para o tratamento ou prevenção de uma condição prurítica incluem, mas não se lhes limitam, naltrexona; nalmefeno; danazol; tricíclicos tais como amitriptilina, imipramina e doxepina; antidepressivos tais como os indicados adiante, mentol; cânfora; fenol; pramoxina; capsaicina; alcatrão; esteróides; e anti-histamínicos.

Os exemplos de agentes terapêuticos úteis para o tratamento ou prevenção de psicose incluem, mas não se lhes

limitam, fenotiazinas tais como cloridrato de clorpromazina, besilato de mesoridazina e cloridrato de toridazina; tioxantenos tais como clorprotixeno e cloridrato de tiotixeno; clozapina; risperidona; olanzapina; quetiapina; fumarato de quetiapina; haloperidol; decanoato de haloperidol; succinato de loxapina; cloridrato de molindona; pimozida; e ziprasidona.

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

Os exemplos de agentes terapêuticos úteis para o tratamento ou prevenção de ELA incluem, mas não se lhes limitam, baclofeno, factores neurotróficos, riluzole, tizanidina, benzodiazepinas tais como clonazepano e dantroleno.

Os exemplos de agentes terapêuticos úteis para o tratamento ou prevenção de distúrbios cognitivos incluem, mas não se lhes limitam, agentes para o tratamento ou prevenção de demência tais como tacrina; donepezil; ibuprofeno; fármacos antipsicóticos tais como tioridazina e haloperidol; e fármacos antidepressivos tais como os indicados adiante.

Os exemplos de agentes terapêuticos úteis para o tratamento ou prevenção de uma enxaqueca incluem, mas não se lhes limitam, sumatriptano; metisergida; ergotamina; cafeína; e beta-bloqueadores tais como propranolol, verapamilo e divalproex.

Os exemplos de agentes terapêuticos úteis para o tratamento, inibição ou prevenção de vômitos incluem, mas não se lhes limitam, antagonistas do receptor de 5-HT₃ tais como odansterona, dolasetron, granisetrona e tropisetrona; antagonistas do receptor de dopamina tais como proclorperazina, tietilperazina, clorpromazina, metoclopramida e domperidona; glucocorticóides tais como dexametasona; e benzodiazepinas tais como lorazepam e alprazolam.

Os exemplos de agentes terapêuticos úteis para o tratamento ou prevenção de discinesia incluem, mas não se lhes limitam, reserpina e tetrabenazina.

Os exemplos de agentes terapêuticos úteis para o tratamento ou prevenção de depressão incluem, mas não se lhes limitam, antidepressivos tricíclicos tais como amitriptilina, amoxapina, bupropiona, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, nefazodona, nortriptilina, protriptilina, trazodona, trimipramina e venlafaxina; inibidores selectivos da recaptação de serotonina tais como citalopram, (S)-citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina; inibidores da monoamina-oxidase tais como isocarboxazida, pargilina, fenelzina e tranilcipromina; e psicoestimulantes tais como dextroanfetamina e metilfenidato.

Um Composto de Piridileno e outro agente terapêutico combinados podem actuar aditivamente ou, numa concretização, sinergicamente. Numa concretização, um Composto de Piridileno é administrado simultaneamente com outro agente terapêutico, por exemplo, pode administrar-se uma composição compreendendo uma quantidade eficaz de um Composto de Piridileno e uma quantidade eficaz de outro agente terapêutico. Alternativamente, uma composição compreendendo uma quantidade eficaz de um Composto de Piridileno e uma composição diferente compreendendo uma quantidade eficaz de outro agente terapêutico podem ser administradas simultaneamente. Noutra concretização, uma quantidade eficaz de um Composto de Piridileno é administrada antes ou subsequentemente à administração de uma quantidade eficaz de outro agente terapêutico. Nesta concretização, o Composto de Piridileno é administrado enquanto o outro agente terapêutico exerce o seu efeito terapêutico ou o outro agente terapêutico é administrado enquanto o Composto de Piridileno exerce o seu efeito terapêutico para o tratamento ou prevenção de uma Condição.

A composição da invenção é preparada através de um método compreendendo a mistura de um Composto de Piridileno ou um sal farmaceuticamente aceitável e um transportador ou excipiente farmaceuticamente aceitáveis. A mistura pode ser realizada utilizando métodos conhecidos para a mistura de um composto (ou sal) e um transportador ou excipiente farmaceuticamente aceitáveis. Numa concretização, o Composto de Piridileno está presente na composição numa quantidade eficaz.

4.8 KITS

A invenção abrange *kits* que podem simplificar a administração de um Composto de Piridileno a um animal.

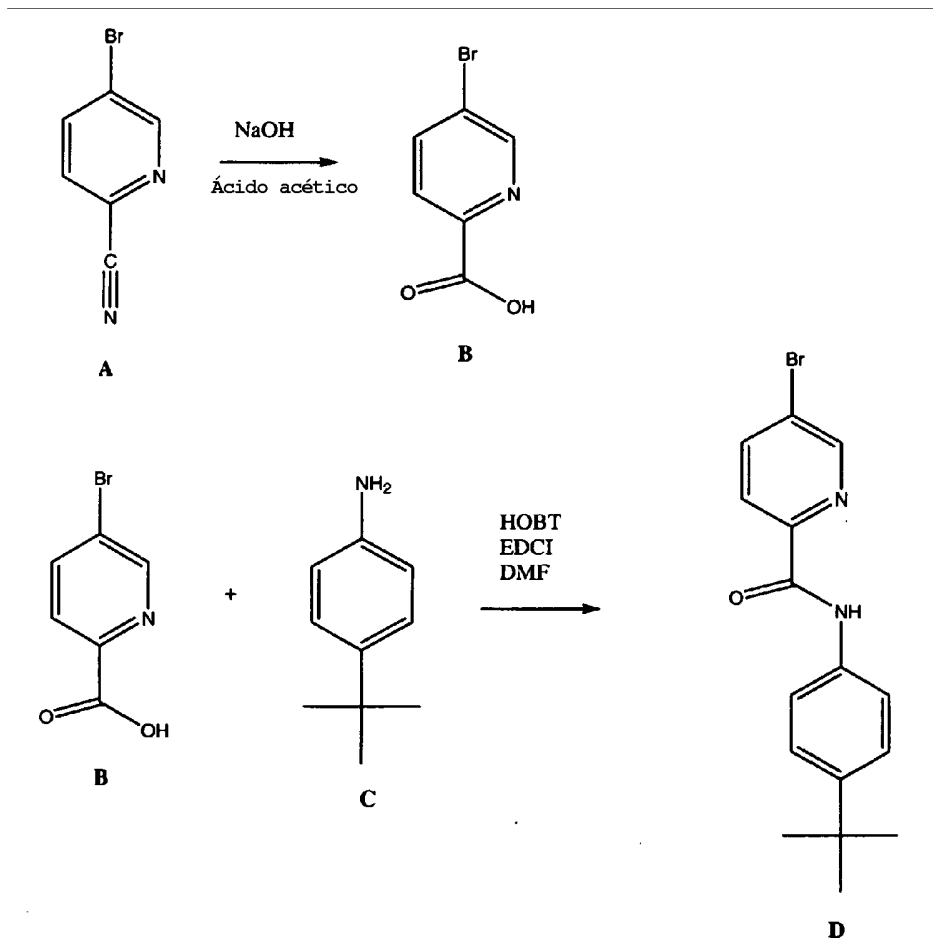
Um *kit* da invenção típico compreende uma forma de dosagem unitária de um Composto de Piridileno. Numa concretização, a forma de dosagem unitária é um recipiente, que pode ser estéril, contendo uma quantidade eficaz de um Composto de Piridileno e um transportador ou excipiente farmacêuticamente aceitáveis. O *kit* pode ainda compreender um rótulo ou instruções impressas ensinando a utilização do Composto de Piridileno para tratar ou prevenir uma Condição. O *kit* pode também compreender ainda uma forma de dosagem unitária de outro agente terapêutico, por exemplo, um segundo recipiente contendo uma quantidade eficaz do outro agente terapêutico e um transportador ou excipiente farmacêuticamente aceitáveis. Noutra concretização, o *kit* compreende um recipiente contendo uma quantidade eficaz de um Composto de Piridileno, uma quantidade eficaz de outro agente terapêutico e um transportador ou excipiente farmacêuticamente aceitáveis. Os exemplos de outros agentes terapêuticos incluem, mas não se lhes limitam, os enumerados acima.

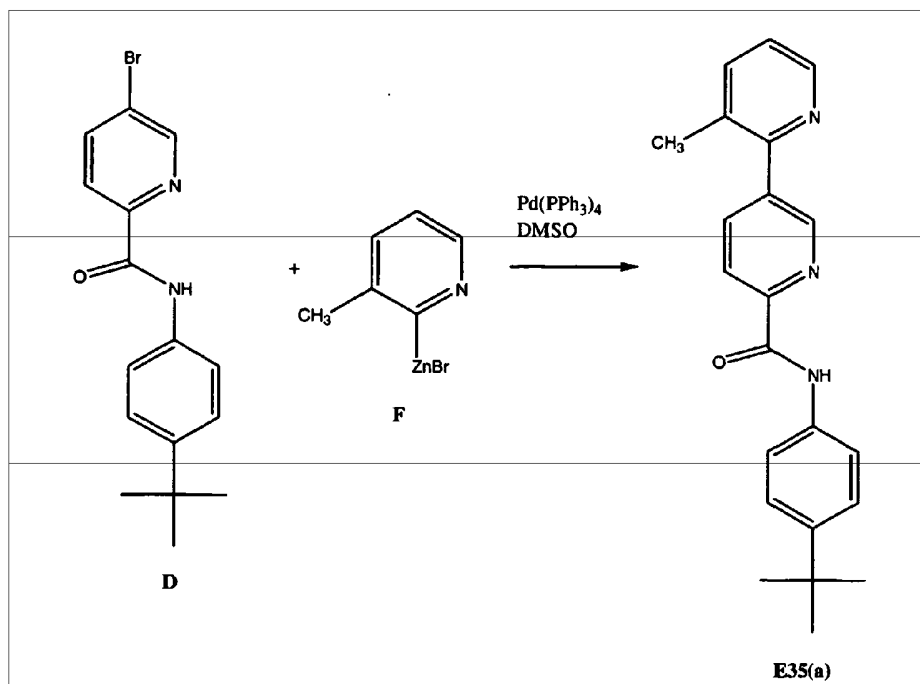
Os *kits* da invenção podem ainda compreender um dispositivo que é útil para a administração das formas de dosagem unitária. Os exemplos destes dispositivos incluem, mas não se lhes limitam, uma seringa, um saco de gotejamento, um emplastro, um inalador e um saco de enema.

Os exemplos que se seguem são apresentados para auxiliar no entendimento da invenção e não deverão ser entendidos como limitando especificamente a invenção aqui descrita e reivindicada. Variações da invenção, incluindo a substituição por todos os equivalentes actualmente conhecidos ou que se venham a desenvolver, que estariam ao alcance dos peritos na especialidade e alterações na formulação ou alterações no desenho experimental, devem ser consideradas dentro do âmbito da invenção aqui incorporada.

5. EXEMPLOS

5.1 EXEMPLO 1: SÍNTESE DE COMPOSTO DE PIRIDILENO E35(a)





A uma solução de 5-bromopiridino-2-carbonitrilo (comercialmente disponível na Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) em etanol (1,4 M) adicionaram-se 3 equivalentes de hidróxido de sódio na forma de uma solução aquosa 1,5 M e deixou-se a solução resultante em refluxo a uma temperatura de cerca de 85°C até deixar de ser detectada libertação de amoníaco. Concentrou-se então a solução resultante sob pressão reduzida para proporcionar um resíduo. Dissolveu-se o resíduo em água, acidificou-se com ácido acético e deixou-se agitar durante cerca de 16 h a uma temperatura de cerca de 25°C para proporcionar um precipitado sólido. Recolheu-se o sólido por filtração sob vácuo e lavou-se com acetona para proporcionar ácido 5-bromopiridino-2-carboxílico (Composto **B**) na forma de um sólido. Dissolveram-se o ácido 5-bromopiridino-2-carboxílico (Composto **B**), 0,5 equivalentes de HOBT e 1 equivalente de EDCI em DMF e combinaram-se com cerca de 1,1 equivalentes de 4-*terc*-butilanilina (Composto **C**; comercialmente disponível da Sigma-Aldrich) dissolvida em DMF (0,8 M) e deixou-se a mistura resultante agitar durante cerca de 2 h a cerca de 25°C. Diluiu-se então a mistura reaccional com cerca de 80 mL de hidróxido de sódio aquoso 2N e extractou-se com acetato de etilo (3 extracções, 80 mL/extracção). Combinaram-se as camadas de acetato de etilo e removeu-se o acetato de etilo sob pressão reduzida para

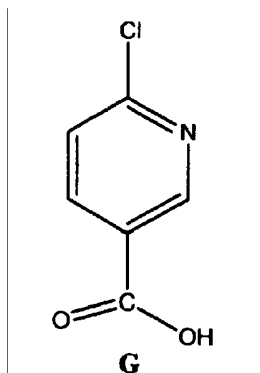
proporcionar um sólido. Suspendeu-se o sólido resultante em água e filtrou-se utilizando filtração sob vácuo para proporcionar o Composto **D** na forma de um sólido. Dissolveu-se o Composto **D** em DMF (0,04M) e adicionaram-se à solução cerca de 3 equivalentes do Composto **F**, brometo de zinco (comercialmente disponível de Sigma-Aldrich) e cerca de 0,05 equivalentes de $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (comercialmente disponível de Sigma-Aldrich), sob uma atmosfera de azoto, e deixou-se a mistura reaccional resultante agitar durante cerca de 2 h a uma temperatura de cerca de 100°C. Removeu-se então o solvente sob pressão reduzida para proporcionar o Composto de Piridileno **E35(a)**. Purificou-se o Composto de Piridileno **E35(a)** utilizando cromatografia em camada fina preparativa com uma fase móvel de acetato de etilo:hexano 1:1 para proporcionar o Composto de Piridileno **E35(a)** purificado na forma de um sólido esbranquiçado (rendimento de 47%).

A identidade do Composto de Piridileno **E35(a)** foi confirmada utilizando ^1H RMN.

Composto **E35(a)**: ^1H RMN (CDCl_3) δ : 10,000 (s, 1H), 8,807 (s, 1H), 8,596 (d, 1H), 8,389 (d, 1H), 8,094 (dd, 1H), 7,732 (d, 2H), 7,654 (d, 1H), 7,421 (d, 2H), 7,279 (m, 1H + CDCl_3), 2,418 (s, 3H), 1,341 (s, 9H).

5.2 EXEMPLO 2: SÍNTESE DE COMPOSTO DE PIRIDILENO **E35(b)**

O Composto de Piridileno **E35(b)** foi preparado através de um procedimento análogo ao utilizado para preparar o Composto de Piridileno **E35(a)** no Exemplo 1 excepto utilizando o ácido 6-cloronicotínico (Composto **G**), mostrado em seguida:



em vez do ácido 5-bromopiridino-2-carboxílico (Composto **B**). Obteve-se ácido 6-cloronicotínico (Composto **G**) através da

hidrólise de éster etílico do ácido 6-cloronicotínico (comercialmente disponível de Sigma-Aldrich).

O Composto de Piridileno **E35 (b)** foi obtido na forma de um sólido branco (rendimento de 22%).

A identidade do Composto de Piridileno **E35 (b)** foi confirmada utilizando ^1H RMN.

Composto **E35 (b)**: ^1H RMN (CDCl_3) δ : 9,167-9,128 (s, 1H), 8,588-8,546 (d, 1H), 8,322-8,277 (dd, 1H), 8,022-7,972 (d, 1H), 7,929-7,880 (s, 1H), 7,675-7,634 (d, 1H), 7,614-7,556 (d, 1H), 7,453-7,395 (d, 1H), 7,307-7,264 (m, 1H), 2,581-2,536 (s, 3H), 1,607-1,540 (s, 9H).

5.3 EXEMPLO 3: LIGAÇÃO DE COMPOSTOS DE PIRIDILENO A mGluR5

O ensaio seguinte pode ser utilizado para demonstrar que os Compostos de Piridileno se ligam a mGluR5 e modulam a sua actividade.

Culturas Celulares: Preparam-se culturas gliais primárias a partir de córtices de embriões de Sprague-Dawley de 18 dias de idade. Os córtices são dissecados e depois desassociados por trituração. O homogenato celular resultante é plaqueado em balões T175 pré-revestidos com poli-D-lisina (BIOCOAT, comercialmente disponível de Becton Dickinson and Company Inc. de Franklin Lakes, NJ) em Meio de Eagle Modificado por Dulbecco ("DMEM," pH 7,4), tamponado com HEPES 25 mM e suplementado com soro fetal de vitelo a 15% ("FCS", comercialmente disponível de Hyclone Laboratories Inc. de Omaha, NE) e incubado a 37°C e 5% de CO_2 . Após 24 horas, reduz-se a suplementação do FCS para 10%. No sexto dia, removem-se oligodendrócitos e microglia batendo fortemente dos lados dos balões. Um dia após este passo de purificação, estabelecem-se culturas de astrócitos secundários sub-plaqueando em 96 balões T175 pré-revestidos com poli-D-lisina (BIOCOAT) a uma densidade de 65 000 células/poço em DMEM e 10% de FCS. Após 24 horas, lavam-se os astrócitos com meio isento de soro e depois cultivam-se em DMEM, sem glutamato, suplementado com 0,5% de FCS, HEPES 20 mM, 10 ng/mL de factor de crescimento epidérmico ("EGF"), piruvato de sódio 1 mM e 1X

penicilina/estreptomicina a pH 7,5 durante 3 a 5 dias a 37°C e 5% de CO₂. O procedimento permite a expressão do receptor mGluR5 por astrócitos, 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, lavam-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, Glucose 10 mM, a pH 7,4 ("Tampão de Ensaio") e carregam-se com o corante Fluo-4 (comercialmente disponível de Molecular Probes Inc. de Eugene OR) utilizando 0,1 mL de Tampão de Ensaio contendo Fluo-4 (final de 3 mM). Após 90 minutos de carga com corante, as células são então lavadas duas vezes com 0,2 mL de Tampão de Ensaio e ressuspensas em 0,1 mL de Tampão de Ensaio. As placas contendo os astrócitos são então transferidas para um leitor de Placas por Imagiologia Fluorométrica ("FLIPR", comercialmente disponível de Molecular Devices Corporation de Sunnyvale, CA) para a avaliação do fluxo de mobilização de cálcio na presença de glutamato e na presença ou ausência de antagonista. Após monitoração da fluorescência durante 15 segundos para estabelecer uma linha de base, adicionam-se soluções de DMSO contendo várias concentrações de um Composto de Piridileno diluído em Tampão de Ensaio (0,05 mL de diluições de 4X para curvas de competição) à placa de células e monitora-se a fluorescência durante 2 minutos. Adicionam-se então 0,05 mL de uma solução de glutamato 4X (agonista) a cada poço para proporcionar uma concentração final de glutamato em cada poço de 10 mM. A fluorescência das placas é então monitorada durante 60 segundos adicionais após a adição do agonista. A concentração final de DMSO no ensaio é de 1,0%. Em cada experiência, a fluorescência é monitorada em função do tempo e os resultados são analisados utilizando Microsoft Excel e GraphPad Prism. As curvas de resposta à dose são ajustadas utilizando uma regressão não linear para determinar o valor de IC₅₀. Em cada experiência, cada ponto de resultados é determinado duas vezes.

5.4 EXEMPLO 4: ENSAIOS IN VIVO PARA PREVENÇÃO OU TRATAMENTO DA DOR

Animais de Teste: Cada experiência utiliza ratos pesando entre 200-260 g no início da experiência. Os ratos são

alojados em grupos e têm sempre livre acesso a alimento e água, excepto antes da administração oral de um Composto de Piridileno, quando o alimento é removido durante 16 horas antes da dosagem. Um grupo de controlo actua como comparação com os ratos tratados com um Composto de Piridileno. Ao grupo de controlo é administrado o transportador para o Composto de Piridileno. O volume de transportador administrado ao grupo de controlo é igual ao volume de transportador e Composto de Piridileno administrados ao grupo de teste.

Dor Aguda: Para avaliar as acções dos Compostos de Piridileno para o tratamento ou prevenção de dor aguda, pode utilizar-se o teste de esquiva da cauda ("*tail flick test*") em ratos. Os ratos são suavemente restringidos com a mão e a cauda é exposta a um feixe de calor radiante focado num ponto a 5 cm da ponta utilizando uma unidade Tail Flick (Modelo 7360, comercialmente disponível de Ugo Basile da Itália). As latências de esquiva da cauda são definidas como o intervalo entre o início do estímulo térmico e a esquiva da cauda. Os animais que não respondem em 20 segundos são removidos da unidade Tail Flick e é-lhes atribuída uma latência de retirada de 20 segundos. As latência de esquiva da cauda são medidas imediatamente antes (pré-tratamento) e 1, 3 e 5 horas após a administração de um Composto de Piridileno. Os resultados estão expressos como latência(s) de esquiva da cauda e a percentagem do efeito máximo possível (% EMP), i.e., 20 segundos, é calculada como se segue:

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

O teste de esquiva da cauda no rato ("*tail flick test*") 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 por medição da resposta dos animais a estímulos mecânicos nocivos determinando o limite de retirada da pata ("LRP"), como descrito adiante.

Dor Inflamatória: Para avaliar as acções dos Compostos de Piridileno para o tratamento ou prevenção da dor inflamatória, utiliza-se o modelo de dor inflamatória de adjuvante completo de Freund ("FCA"). A inflamação induzida por FCA da pata posterior do rato está associada ao desenvolvimento de hiperalgesia mecânica inflamatória persistente e proporciona uma previsão fiável da acção anti-hiperalgésica de fármacos analgésicos clinicamente úteis (L. Bartho *et al.*, "Involvement of Capsaicin-sensitive Neurons in Hyperalgesia and Enhanced Opioids Antinociception in Inflammation," Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacol. 342:666-670 (1990)). Administra-se na pata posterior esquerda de cada animal uma injeção intraplantar de 50 µL de FCA a 50%. 24 horas após a injeção, o animal é avaliado quanto à resposta a estímulos mecânicos nocivos determinando o LRP, como descrito adiante. Administra-se então aos ratos uma única injeção de 1, 3, 10 ou 30 mg/kg de cada Composto de Piridileno; 30 mg/kg de um controlo seleccionado entre Celebrex, indometacina ou naproxeno; ou transportador. As respostas a estímulos mecânicos nocivos são então determinadas 1, 3, 5 e 24 horas após a administração. A percentagem de reversão de hiperalgesia para cada animal é definida como:

$$\% \text{ Reversão} = \frac{[(\text{LRP pós-administração}) - (\text{LRP pré-administração})]}{[(\text{LRP linha de base}) - (\text{LRP pré-administração})]} \times 100$$

Dor Neuropática: Para avaliar as acções dos Compostos de Piridileno para o tratamento ou prevenção de dor neuropática, podem utilizar-se o modelo Seltzer ou o modelo Chung.

No modelo Seltzer, utiliza-se o modelo de ligação parcial do nervo ciático de 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 é realizada sob anestesia por inalação de isoflurano/PO₂. Após a indução de anestesia, rapa-se a coxa esquerda do rato e expõe-se o nervo ciático ao nível elevado da coxa através de uma pequena incisão e limpa-se cuidadosamente de tecidos conjuntivos circundantes num local próximo do trocânter imediatamente distal ao ponto em que o nervo do bíceps semitendinoso

posterior se ramifica do nervo ciático comum. Insere-se uma sutura de seda 7-0 no nervo com uma mini-agulha curva 3/8, de corte invertido e liga-se firmemente de modo a que 1/3 para ½ dorsal da espessura do nervo fique mantida no interior da ligadura. A ferida é fechada com uma sutura muscular simples (nylon 4-0 (Vicryl)) e cola para tecidos Vetbond. Após a cirurgia, a área da ferida é polvilhada com antibiótico em pó. Ratos tratados simuladamente sofreram um procedimento cirúrgico idêntico mas sem manipulação do nervo ciático. Após a cirurgia, os animais são pesados e colocados numa almofada quente até recuperarem da anestesia. Os animais são então devolvidos às suas gaiolas de alojamento até começarem os testes comportamentais. O animal é avaliado quanto à resposta a estímulos mecânicos nocivos por determinação do LRP, como descrito adiante, antes da cirurgia (linha de base), e depois, imediatamente antes e 1, 3 e 5 horas após a administração de fármaco na pata posterior do animal. A percentagem de reversão de hiperalgesia neuropática é definida como:

$$\% \text{ Reversão} = \frac{[(\text{LRP pós-administração}) - (\text{LRP pré-administração})]}{[(\text{LRP linha de base}) - (\text{LRP pré-administração})]} \times 100$$

No modelo Chung, é utilizado o modelo de ligação do nervo espinal de dor neuropática para produzir hiperalgesia mecânica, hiperalgesia térmica e alodínia táctil em ratos. A cirurgia é realizada sob anestesia por inalação de isoflurano/O₂. Após indução de anestesia, é feita uma incisão de 3 cm e separam-se os músculos paraspinais esquerdos a partir do processo espinoso aos níveis L₄ - S₂. O processo transversal L₆ é cuidadosamente removido com um par de pequenos "rongeurs" para identificar visualmente os nervos espinais L₄ - L₆. O(s) nervo(s) espinal(ais) esquerdos L₅ (ou L₅ e L₆) é/são isolados e firmemente ligados com fio de seda. Confirma-se uma hemóstase completa e a ferida é suturada utilizando suturas não absorvíveis, tais como suturas de nylon ou agrafos de aço inoxidável. Ratos tratados simuladamente sofrem um procedimento cirúrgico idêntico mas sem manipulação do(s) nervo(s) espinal(ais). Após a cirurgia os animais são pesados, administra-se-lhes uma injeção subcutânea (s.c.) de solução salina ou lactato de Ringer, a área da ferida é polvilhada com antibiótico em pó e os ratos são mantidos numa

almofada aquecida até recuperarem da anestesia. Os animais são então devolvidos às suas gaiolas de alojamento até começarem os teste comportamentais. Os animais são avaliados quanto à resposta a estímulos mecânicos nocivos determinando o LRP, como descrito adiante, antes da cirurgia (linha de base), e depois, imediatamente antes e 1, 3 e 5 horas após a administração de um Composto de Piridileno na pata posterior esquerda do animal. O animal pode também ser avaliado quanto à resposta a estímulos térmicos nocivos ou quanto a alodínia táctil, como descrito adiante. O modelo Chung para 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 a Estímulos Mecânicos como Avaliação de Hiperálgia Mecânica: Pode utilizar-se o ensaio de pressão sobre a pata para avaliar a hiperálgia mecânica. Para este ensaio, os limites de retirada da pata posterior (LRP) perante um estímulo mecânico nocivo são determinados utilizando um analgesímetro (Modelo 7200, comercialmente disponível de Ugo Basile da Itália) 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 pode ser aplicado na pata posterior é estabelecido em 250 g e é considerado o ponto final a retirada completa da pata. O LRP é determinado uma vez para cada rato em cada ponto temporal e apenas a pata afectada (ipsilateral) é testada.

Resposta a Estímulos Térmicos como Avaliação de Hiperálgia Térmica: O teste plantar pode ser utilizado para avaliar a hiperálgia térmica. Para este teste, são determinadas as latências de retirada da pata posterior perante um estímulo térmico nocivo utilizando um dispositivo de teste plantar (comercialmente disponível de Ugo Basile da Itália) seguindo a técnica descrita por K. Hargreaves *et al.*, "A New and Sensitive Method for Measuring Thermal Nociception in Cutaneous Hiperálgia", Pain 32(1):77-88 (1988). O tempo máximo de exposição é estabelecido em 32 segundos para evitar danos nos tecidos e qualquer retirada da pata dirigida da fonte de calor é tomada como o ponto final. São determinadas

três latências em cada ponto temporal e é calculada a média. Apenas a pata afectada (ipsilateral) é testada.

Avaliação de Alodínia Táctil: Para avaliar a alodínia táctil, os ratos são colocados em compartimentos transparentes de *plexiglass* com um piso de rede de arame e deixados habituar durante um período de pelo menos 15 minutos. Após a habituação, uma série de monofilamentos de von Frey são apresentados na superfície plantar da pata esquerda (operada) de cada rato. A série de monofilamentos de von Frey consiste em seis monofilamentos de diâmetro crescente, sendo a fibra de menor diâmetro apresentada primeiro. São realizados cinco ensaios com cada filamento, cada ensaio separado aproximadamente 2 minutos. Cada apresentação demora um período de 4-8 segundos ou até que se observe um comportamento nociceptivo de retirada. Um recuo, a retirada da pata ou lambar a pata são considerados respostas de comportamento nociceptivos.

5.5 EXEMPLO 5: ENSAIOS *IN VIVO* PARA PREVENÇÃO OU TRATAMENTO DE ANSIEDADE

O teste do labirinto em cruz elevado ou o teste de enterrar a sonda de choque podem ser utilizados para avaliar a actividade ansiolítica de Compostos de Piridileno em ratos ou ratinhos.

O Teste do Labirinto em Cruz Elevado: O labirinto em cruz elevado consiste numa plataforma com 4 braços, dois abertos e dois fechados (50 x 10 x 50 cm circunscritos com um tecto aberto). Os ratos (ou ratinhos) são colocados no centro da plataforma, no cruzamento dos 4 braços, voltados para um dos braços fechados. São registados o tempo despendido nos braços abertos vs nos braços fechados e o número de entradas nos braços abertos durante o período de teste. Este teste é conduzido antes da administração do fármaco e novamente após a administração do fármaco. Os resultados do teste são expressos como o tempo médio despendido em braços abertos e o número médio de entradas em braços abertos. Os fármacos ansiolíticos conhecidos aumentam tanto o tempo despendido nos braços abertos como o número de entradas nos braços abertos. O teste do labirinto em cruz 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).

O Teste de Enterrar a Sonda de Choque: Para o teste de enterrar a sonda de choque o dispositivo de teste consiste numa caixa de *plexiglass* medindo 40 x 30 x 40 cm, uniformemente coberta com aproximadamente 5 cm de material de leito (cama para gatos absorvente de odores) com um pequeno orifício numa extremidade através do qual é inserida uma sonda de choque (6,5 cm comprimento e 0,5 cm de diâmetro). A sonda de choque de *plexiglass* tem helipticamente enrolados dois arames de cobre através dos quais é administrada uma corrente eléctrica. A corrente é regulada para 2 mA. Os ratos são habituados ao dispositivo de teste durante 30 min em 4 dias consecutivos sem a sonda de choque na caixa. No dia do teste, os ratos são colocados num canto da câmara de teste após a administração do fármaco. A sonda não é electrificada até que o rato a toque com o focinho ou as patas anteriores, ponto em que o rato recebe um breve choque de 2 mA. O período de teste de 15 min inicia-se quando o rato recebe o seu primeiro choque e a sonda permanece electrificada durante o restante do período de teste. O choque elicia um comportamento de enterrar no rato. Após o primeiro choque, é medida a duração do tempo que o rato despende empurrando material do leito na direcção da sonda ou sobre a sonda com o seu focinho ou as suas patas anteriores (comportamento de enterrar) assim como o número de choques induzidos por contacto que o rato recebe da sonda. Os fármacos ansiolíticos conhecidos reduzem a quantidade de comportamento de enterrar. Em adição, um índice da reactividade do rato a cada choque é pontuado numa escala de 4 pontos. O tempo total despendido imóvel durante o período de teste de 15 min é utilizado como um índice de actividade geral. O teste de enterrar a sonda de choque está descrito em D. Treit, 1985, *supra*.

5.6 EXEMPLO 6: ENSAIOS IN VIVO PARA A PREVENÇÃO OU TRATAMENTO DE UM DISTÚRBIO DE DEPENDÊNCIA

O teste de preferência condicionada do lugar ou o teste de auto-administração de droga podem ser utilizados para

avaliar a capacidade dos Compostos de Piridileno atenuarem as propriedades gratificantes de conhecidas drogas de abuso.

O Teste da Preferência Condicionada do Lugar: O dispositivo para o teste de preferência condicionada do lugar consiste em dois compartimentos grandes (45 x 45 x 30 cm) feitos de madeira com uma parede frontal de *plexiglass*. Estes dois grandes compartimentos são distintivamente diferentes. Portas no fundo de cada compartimento grande conduzem a uma caixa mais pequena (36 x 18 x 20 cm) feita de madeira, pintada de cinzento, com um tecto de rede de arame. Os dois compartimentos grandes diferem em termos de sombreado (branco vs preto), nível de iluminação (a porta de *plexiglass* do compartimento branco está coberta de folha de alumínio excepto numa janela de 7 x 7 cm), textura (o compartimento branco possui uma placa de chão de 3 cm de espessura (40 x 40 cm) com nove orifícios igualmente espaçados de 5 cm de diâmetro e o preto possui um chão de rede de arame) e deixas olfactivas (solução salina no compartimento branco e 1 mL de ácido acético a 10% no compartimento preto). Nos dias de habituação e de teste, as portas para a caixa pequena estão abertas, dando ao rato livre acesso a ambos os compartimentos grandes.

A primeira vez que um rato é colocado no dispositivo é uma sessão de habituação e as entradas para o compartimento pequeno cinzento permanecem abertas dando ao rato livre acesso a ambos os compartimentos grandes. Durante a habituação, os ratos geralmente não mostram preferência por nenhum dos compartimentos. Após a habituação, são proporcionadas aos ratos 6 sessões de condicionamento. Os ratos são divididos em 4 grupos: pré-tratamento com transportador + transportador (grupo de controlo), pré-tratamento com Composto de Piridileno + transportador, pré-tratamento com transportador + morfina, pré-tratamento com Composto de Piridileno + morfina. Durante cada sessão de condicionamento o rato é injectado com uma das combinações de drogas e confinado a um compartimento durante 30 min. No dia seguinte, o rato recebe um tratamento com transportador + transportador e é confinado ao outro compartimento grande. Cada rato recebe três sessões de condicionamento consistindo em 3 pares combinação de droga-compartimento e 3 transportador-compartimento. A ordem das injecções e os pares droga/compartimento são

contrabalançados dentro dos grupos. No dia do teste, os ratos são injectados antes do teste (30 min a 1 hora) com morfina ou transportador e o rato é colocado no dispositivo, as portas para o compartimento cinzento permanecem abertas e deixa-se que o rato explore todo o dispositivo durante 20 min. O tempo despendido em cada compartimento é registado. As drogas de abuso conhecidas aumentam o tempo despendido no compartimento emparelhado com droga durante a sessão de teste. Se o Composto de Piridileno bloquear ou reduzir a aquisição de uma preferência de lugar condicionada por morfina (recompensa), não haverá diferença ou haverá uma menor diferença no tempo despendido em cada local em ratos pré-tratados com um Composto de Piridileno e o grupo não será diferente do grupo de ratos a que foi dado transportador + transportador em ambos os compartimentos. Os resultados serão analisados como tempo despendido em cada compartimento (emparelhado com combinação de drogas vs emparelhado com transportador). Geralmente, a experiência é repetida com um mínimo de 3 doses de um composto de Piridileno.

O Teste de Auto-Administração de Drogas: O dispositivo para o teste de auto-administração de droga é uma câmara de condicionamento operante padrão comercialmente disponível. Antes do início dos ensaios com fármaco os ratos são treinados para pressionar uma alavanca para obter alimento como recompensa. Depois de adquirido um comportamento estável de pressionamento da alavanca, os ratos são testados quanto à aquisição de pressionamento da alavanca para obter uma recompensa de droga. Os ratos são implantados com cateteres jugulares cronicamente residentes para administração i.v. de compostos e são deixados recuperar durante 7 dias antes do início do treino. As sessões experimentais são conduzidas diariamente durante 5 dias em sessões de 3 horas. Os ratos são treinados para se auto-administrarem uma droga de abuso conhecida, tal como morfina. São então apresentadas aos ratos duas alavancas, uma alavanca "activa" e uma alavanca "inactiva". O pressionamento da alavanca activa resulta na infusão de droga num programa de razão fixa 1 (RF1) (i.e., um pressionamento da alavanca dá uma infusão) seguida de um período de tempo de 20 segundo (sinalizado por iluminação com uma luz por cima das alavancas). O pressionamento da alavanca inactiva resulta em infusão de excipiente. O treino continua

até o número total de infusões de morfina estabilizar em $\pm 10\%$ por sessão. Os ratos treinados são então utilizados para avaliar o efeito do pré-tratamento com Compostos de Piridileno sobre a auto-administração de droga. No dia do teste, os ratos são pré-tratados com um Composto de Piridileno ou excipiente e depois permite-se que se auto-administrem droga como o costume. Se o Composto de Piridileno bloquear ou reduzir os efeitos da recompensa da morfina, os ratos pré-tratados com o Composto de Piridileno mostrarão uma menor taxa de resposta em comparação com a sua anterior taxa de resposta e em comparação com os ratos pré-tratados com excipiente. Os resultados são analisados como a alteração no número de infusões de fármaco por sessão de teste (número de infusões durante a sessão de teste - número de infusões durante a sessão de treino).

5.7 EXEMPLO 7: ENSAIO FUNCIONAL PARA CARACTERIZAÇÃO DAS PROPRIEDADES ANTAGONISTAS DE mGluR1

Os ensaios funcionais para a caracterização de propriedades antagonistas de mGluR1 são conhecidos na especialidade. Por exemplo, pode ser utilizado o seguinte procedimento.

É gerada uma linha celular CHO-rat mGluR1 utilizando ADNc que codifica receptor mGluR1 de rato (M. Masu e S. Nakanishi, Nature **349**: 760-765 (1991)). O ADNc que codifica o receptor mGluR1 de rato pode ser obtido de, e.g., Prof. S. Nakanishi (Kyoto, Japão).

Plaquetam-se 40 000 células CHO-rat mGluR1/poço numa placa tratada de cultura de tecidos Costar 3409, preta, de fundo transparente, de 96 poços (comercialmente disponível de Fisher Scientific de Chicago, IL) e incubam-se em Meio de Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM, pH 7,4) suplementado com glutamina, FBS a 10%, Pen/Estrep a 1% e Geneticina a 500 µg/mL, durante cerca de 12 h. As células CHO-rat mGluR1 são então lavadas e tratadas com meio Optimem (comercialmente disponível de Invitrogen, Carlsbad, CA) e incubadas durante um período de tempo que varia de 1 a 4 horas antes da carga das células com o corante Fluo-4. Após incubação, lavam-se as placas de células 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

glucose 10 mM, pH 7,4) e incubam-se com Fluo-4 3 μ M em 0,1 mL de tampão de carga durante 90 min. As células são então lavadas duas vezes com 0,2 mL de tampão de carga, ressuspensas em 0,1 mL de tampão de carga e transferidas para um FLIPR para medição do fluxo de mobilização de cálcio na presença de glutamato e na presença ou ausência de um Composto de Piridileno.

Para medir o fluxo de mobilização de cálcio, monitora-se a fluorescência durante cerca de 15 s para estabelecer uma linha de base e adicionam-se soluções de DMSO contendo várias concentrações de um Composto de Piridileno variando de cerca de 50 μ M a cerca de 0,8 nM diluído em tampão de carga (0,05 mL de uma diluição de 4X) à placa de células e monitora-se a fluorescência durante cerca de 2 min. Adicionam-se então 0,05 mL de uma solução de Glutamato 4X (agonista) a cada poço para proporcionar uma concentração final de glutamato em cada poço de 10 μ M e monitora-se a fluorescência durante cerca de 1 min adicional. A concentração final de DMSO no ensaio é de 1%. Em cada experiência monitora-se a fluorescência em função do tempo e os resultados são analisados utilizando uma regressão não linear para determinar o valor de IC₅₀. Em cada experiência cada ponto de resultados é determinado duas vezes.

5.8 EXEMPLO 8: LIGAÇÃO DE COMPOSTOS DE PIRIDILENO A VR1

Os métodos para ensaio de compostos capazes de inibir VR1 são conhecidos dos peritos na especialidade, por exemplo, os métodos revelados na Patente U.S. 6,239,267 de Duckworth *et al.*; na Patente U.S. 6,406,908 de McIntyre *et al.*; ou na Patente U.S. 6,335,180 de Julius *et al.*

Ligação de Composto E35(a) a VR1: Protocolo de Ensaio

Clonagem de VR1 Humano: Utilizou-se ARN de medula espinal humana (comercialmente disponível de Clontech, Palo Alto, CA). Conduziu-se a transcrição inversa de 1,0 μ g de ARN total utilizando Transcritase Inversa Thermoscript (comercialmente disponível de Invitrogen) e iniciadores oligo dT como detalhado na descrição do produto. As misturas reacionais de transcrição inversa foram incubadas a 55°C durante 1 h,

inactivadas por calor a 85°C durante 5 min e tratadas com ARNase H a 37°C durante 20 min.

Obteve-se a sequência de ADNc de VR1 humano por comparação da sequência genómica humana, antes da anotação, com a sequência de rato publicada. Removeram-se as sequências de intrões e as sequências exónicas flanqueadoras foram unidas para gerar o ADNc humano hipotético. Desenharam-se iniciadores flanqueadores da região de codificação de VR1 humano como se segue: iniciador directo, GAAGATCTTCGCTGGTTGCACACTGGGCCACA; e iniciador inverso, GAAGATCTTCGGGGACAGTGACGGTTGGATGT.

A PCR de VR1 foi realizada com um décimo da mistura reaccional de transcrição inversa utilizando a polimerase molde Expand Long Template Polymerase e o tampão Expand Buffer 2 num volume final de 50 µL de acordo com as instruções do fabricante (Roche Applied Sciences, Indianapolis, IN). Após desnaturação a 94°C durante 2 min, realizou-se a amplificação por PCR em 25 ciclos a 94°C durante 15 s, 58°C durante 30 s e 68°C durante 3 min seguidos de uma incubação final a 72°C durante 7 min para completar a amplificação. Um produto da PCR de ~2,8 kb foi isolado em gel utilizando um gel de Tris-Acetato agarose a 1,0%, contendo 1,6 µg/mL de violeta de cristal e foi purificado com um *kit* de Purificação em Gel S.N.A.P. UV-Free (comercialmente disponível de Invitrogen). O produto da PCR de VR1 foi clonado no vector pIND/V5-His-TOPO (comercialmente disponível de Invitrogen) de acordo com as instruções do fabricante. As preparações de ADN, as digestões com enzimas de restrição e a sequenciação de ADN preliminar foram realizadas de acordo com protocolos padrão. A sequenciação do comprimento completo confirmou a identidade do VR1 humano.

Geração de Linhas Celulares Indutíveis: A menos que indicado em contrário, os reagentes da cultura celular foram adquiridos a Life Technologies de Rockville, MD. As células HEK 293-EcR que expressam o receptor ecdysone (comercialmente disponível de Invitrogen) foram cultivadas em Meio de crescimento (meio de Eagle Modificado por Dulbecco contendo 10% de soro fetal bovino (comercialmente disponível de HYCLONE, Logan, UT), penicilina/estreptomicina 1x, glutamina 1x, piruvato de sódio 1 mM e Zeocina 400 µg/mL (comercialmente

disponível de Invitrogen)). As construções VR1-pIND foram transfectadas na linha celular HEK293-EcR utilizando reagente de transfecção Eugene (comercialmente disponível de Roche Applied Sciences, Basel, Suíça). Após 48 h, as células foram transferidas para Meio de Selecção (Meio de crescimento contendo 300 µg/mL de G418 (comercialmente disponível de Invitrogen)). Aproximadamente 3 semanas mais tarde, isolaram-se as colónias individuais resistentes a Zeocina/G418 e expandiram-se. Para identificar os clones funcionais, plaquearam-se múltiplas colónias em placas de 96 poços e induziu-se a expressão durante 48 h utilizando Meio de Selecção suplementado com ponasterona A ("PonA") 5 µM (comercialmente disponível de Invitrogen). No dia do ensaio, carregaram-se as células com Fluo-4 (um corante sensível ao cálcio que está comercialmente disponível de Molecular Probes) e mediu-se o influxo de cálcio mediado por CAP utilizando um FLIPR como se descreve adiante. Os clones funcionais foram novamente ensaiados, expandidos e crioconservados.

Ensaio à base do pH: Dois dias antes de realizar este ensaio, semearam-se as células em placas pretas de fundo transparente de 96 poços revestidas com poli-D-lisina (comercialmente disponíveis de Becton-Dickinson) a 75 000 células/poço em meios de crescimento contendo PonA 5 µM para induzir a expressão. No dia do ensaio, as placas foram lavadas com 0,2 mL de Solução Salina Equilibrada de Hank 1x (comercialmente disponível de Life Technologies) contendo CaCl_2 1,6 mM e HEPES 20 mM, pH 7,4 ("tampão de lavagem") e carregaram-se utilizando 0,1 mL de tampão de lavagem contendo Fluo-4 (concentração final de 3 µM, comercialmente disponível de Molecular Probes). Após 1 h, lavaram-se as células duas vezes com 0,2 mL de tampão de lavagem e ressuspenderam-se em 0,05 mL de Solução Salina Equilibrada de Hank 1x contendo CaCl_2 3,5 mM e Citrato 10 mM, pH 7,4 ("tampão de ensaio"). As placas foram então transferidas para um FLIPR para ensaio. O Composto E35(a) foi diluído em tampão de ensaio e 50 mL da solução resultante foram adicionados às placas de células e a solução foi monitorada durante dois minutos. A concentração final de Composto **E35(a)** variou de cerca de 50 pM a cerca de 3 µM. Adicionou-se então a cada poço tampão de agonista (tampão de lavagem titulado com HCl 1N para proporcionar uma solução possuindo um pH de 5,5 quando misturada 1:1 com tampão

de ensaio) (0,1 mL) e incubaram-se as placas durante mais 1 minuto. Os resultados foram recolhidos ao longo de todo o tempo e analisados utilizando Excel e Graph Pad Prism. O Composto **E35(a)**, quando ensaiado de acordo com este protocolo, tinha uma IC_{50} de $825,5 \pm 247,8$ nM ($n = 4$).

Ensaio à base de Capsaicina: Dois dias antes da realização deste ensaio, semearam-se as células em placas pretas de fundo transparente de 96 poços revestidas com poli-D-lisina (50 000 células/poço) em meios de crescimento contendo PonA 5 μ M para induzir a expressão. No dia do ensaio, lavaram-se as placas com 0,2 mL de Solução Salina Equilibrada de Hank 1x contendo $CaCl_2$ 1 mM e HEPES 20 mM, pH 7,4 e carregaram-se as células utilizando 0,1 mL de tampão de lavagem contendo Fluo-4 (final de 3 μ M). Após uma hora, lavaram-se as células duas vezes com 0,2 mL de tampão de lavagem e ressuspenderam-se em 0,1 mL de tampão de lavagem. Transferiram-se as placas para um FLIPR para ensaio. Adicionaram-se às placas de células 50 μ L de Composto **E35(a)** diluído com tampão de ensaio e incubaram-se durante 2 min. A concentração final de Composto **E35(a)** variou de cerca de 50 pM a cerca de 3 μ M. O VR1 humano foi activado pela adição de 50 μ L de capsaicina (400 nM) e incubaram-se as placas durante mais 3 min. Recolheram-se os resultados ao longo de todo o período de tempo e analisaram-se utilizando Excel e GraphPad Prism. O Composto **E35(a)**, quando ensaiado de acordo com este protocolo tinha uma IC_{50} de $65,5 \pm 17,3$ nM ($n = 3$).

Os resultados do ensaio baseado no pH e do ensaio baseado na capsaicina demonstram que o Composto **E35(a)**, um Composto de Piridileno ilustrativo, se liga a, e modula a actividade de, VR1 humano e desse modo é útil para o tratamento ou a prevenção da dor, da IU, de uma úlcera, de DII ou de SCI num animal.

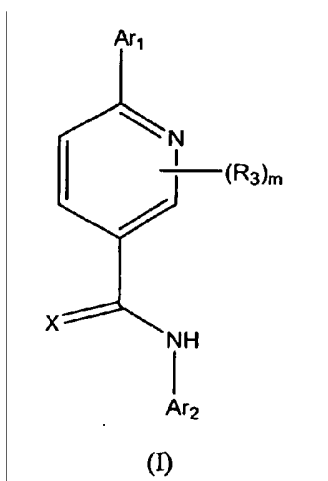
A presente invenção não está limitada em âmbito pelas concretizações específicas reveladas nos exemplos que se destinam a ilustração de alguns aspectos da invenção e quaisquer concretizações que sejam funcionalmente equivalentes estão dentro do âmbito da presente invenção. De facto, várias modificações da invenção para além das que são aqui apresentadas e descritas serão evidentes para os peritos na

especialidade e entendem-se dentro do âmbito das reivindicações anexas.

Lisboa, 2008-12-16

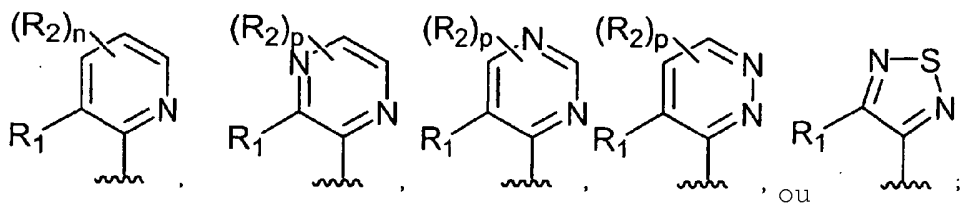
REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula:

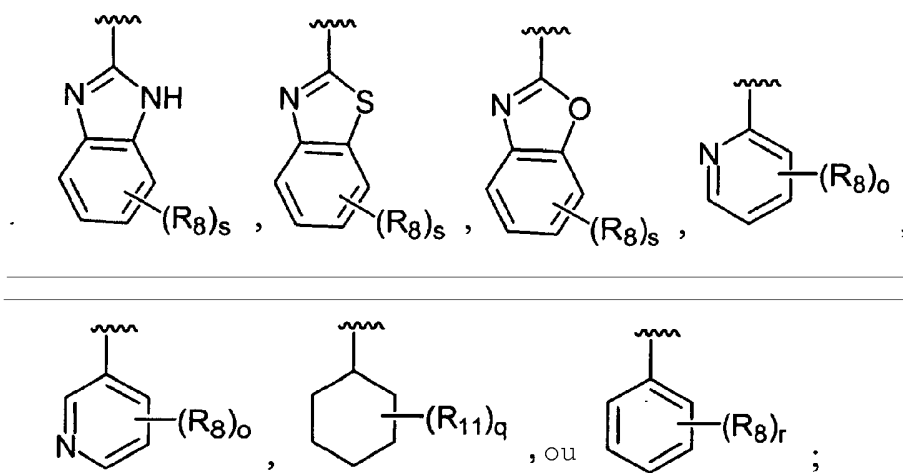


ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que:

Ar₁ é



Ar₂ é



X é O ou S;

R₁ é -halo, -CH₃, -C(halo)₃, -CH(halo)₂ ou -CH₂(halo);

cada R₂ é independentemente:

(a) -halo, -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), -tricicloalcenilo(C₈-C₁₄), -heterociclo (3 a 7 membros) ou -biciclo-heterociclo (7 a 10 membros), estando cada um não substituído ou substituído com um ou mais grupos R₅; ou

(c) -fenilo, -naftilo, -arilo(C₁₄) ou -heteroarilo (5 a 10 membros), estando cada um não substituído ou substituído com um ou mais grupos R₆;

cada R₃ é independentemente:

(a) -halo, -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), -tricicloalcenilo(C₈-C₁₄), -heterociclo (3 a 7 membros) ou -biciclo-heterociclo (7 a 10 membros), estando cada um não substituído ou substituído com um ou mais grupos R₅; ou

(c) -fenilo, -naftilo, -arilo(C₁₄) ou -heteroarilo (5 a 10 membros), estando cada um não substituído ou substituído com um ou mais grupos R₆;

cada R₅ é independentemente -CN, -OH, -alquilo(C₁-C₆), -alcenilo(C₂-C₆), -halo, -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 R₆ é independentemente -alquilo(C₁-C₆), -alcenilo(C₂-C₆), -alcinilo(C₂-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), -cicloalcenilo(C₅-C₈), -fenilo, -heterociclo (3 a 5 membros), -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, -OH, -halo, -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 R₇ é independentemente -H, -alquilo(C₁-C₆), -alcenilo(C₂-C₆), -alcinilo(C₂-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), -cicloalcenilo(C₅-C₈), -fenilo, -heterociclo (3 a 5 membros), -C(halo)₃, -CH(halo)₂ ou CH₂(halo);

cada R_8 é 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, $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, $-CH_2(halo)$, $-CN$, $-OH$, $-halo$, $-N_3$, $-NO_2$, $-N(R_7)_2$, $-CH=NR_7$, $-NR_7OH$, $-OR_7$, $-COR_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-SR_7$, $-S(O)R_7$ ou $-S(O)_2R_7$;

cada R_{11} é 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, $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, $-CH_2(halo)$, $-CN$, $-OH$, $-halo$, $-N_3$, $-NO_2$, $-N(R_7)_2$, $-CH=NR_7$, $-NR_7OH$, $-OR_7$, $-COR_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-SR_7$, $-S(O)R_7$ ou $-S(O)_2R_7$;

cada halo é independentemente $-F$, $-Cl$, $-Br$ ou $-I$;

m é um número inteiro que varia de 0 a 3;

n é um número inteiro que varia de 0 a 3;

o é um número inteiro que varia de 0 a 4;

p é um número inteiro que varia de 0 a 2;

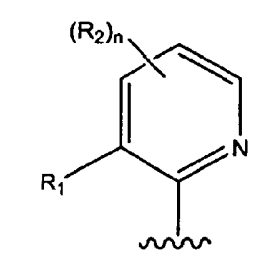
q é um número inteiro que varia de 0 a 6;

r é um número inteiro que varia de 0 a 5; e

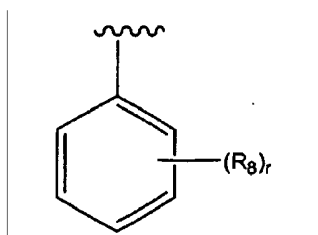
s é um número inteiro que varia de 0 a 4.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que:

Ar_1 é



Ar_2 é



X é O; e

R₁ é -CH₃.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, em que:

m é 0;

n é 0;

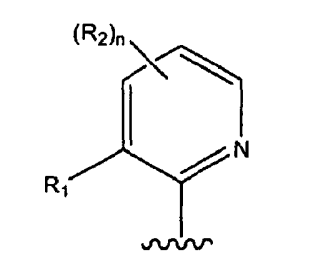
r é 1; e

R₈ é -alquilo(C₁-C₆) ou -CF₃.

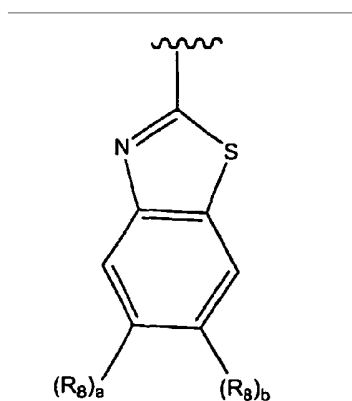
4. Composto de acordo com a reivindicação 3, em que o -alquilo(C₁-C₆) é um grupo *terc*-butilo, estando o grupo *terc*-butilo preferivelmente substituído na posição *para* de Ar₂.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que:

Ar₁ é



Ar₂ é



X é O;

R₁ é -CH₃, -CF₃, -Cl, -Br, -I ou -F;

m é 0;

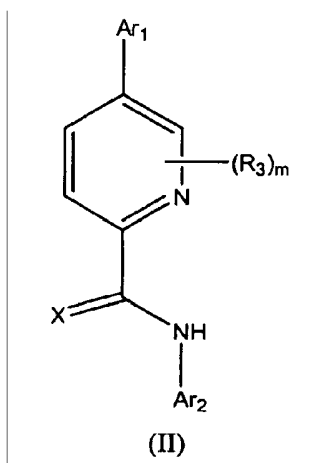
n é 0;

$(R_8)_a$ é -H; e

$(R_8)_b$ é -H, -CH₃, -CF₃, -OCH₂CH₃, *terc*-butilo, -Cl, -Br, -I ou -F.

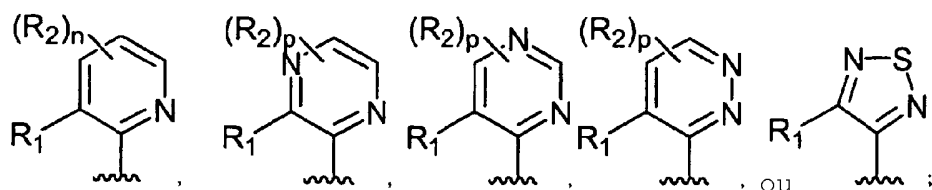
6. Composto de acordo com a reivindicação 5, em que R₁ é -CH₃, -CF₃ ou -Cl e $(R_8)_b$ é -Cl, -F, -CF₃ ou *terc*-butilo.

7. Composto de fórmula:

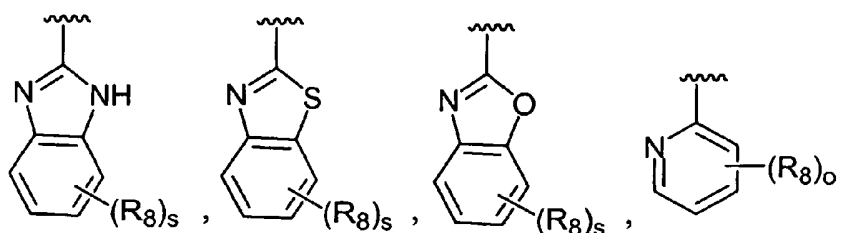


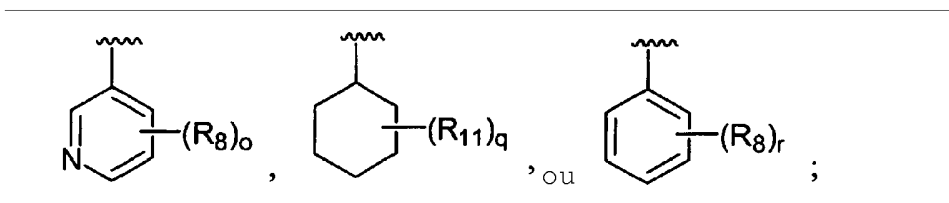
ou um seu sal farmacologicamente aceitável, em que:

Ar₁ é



Ar₂ é





X é O ou S;

R₁ é -halo, -CH₃, -C(halo)₃, -CH(halo)₂ ou -CH₂(halo);

cada R₂ é independentemente:

(a) -halo, -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), -tricicloalcenilo(C₈-C₁₄), -heterociclo (3 a 7 membros) ou -biciclo-heterociclo (7 a 10 membros), estando cada um não substituído ou substituído com um ou mais grupos R₅; ou

(c) -fenilo, -naftilo, -arilo(C₁₄) ou -heteroarilo (5 a 10 membros), estando cada um não substituído ou substituído com um ou mais grupos R₆;

cada R₃ é independentemente:

(a) -halo, -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), -tricicloalcenilo(C₈-C₁₄), -heterociclo (3 a 7 membros) ou -biciclo-heterociclo (7 a 10 membros), estando cada um não substituído ou substituído com um ou mais grupos R₅; ou

(c) -fenilo, -naftilo, -arilo(C₁₄) ou -heteroarilo (5 a 10 membros), estando cada um não substituído ou substituído com um ou mais grupos R₆;

cada R₅ é independentemente -CN, -OH, -alquilo(C₁-C₆), -alcenilo(C₂-C₆), -halo, -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 é 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, -heterociclo (3 a 5 membros), $-C(\text{halo})_3$, $-CH(\text{halo})_2$, $-CH_2(\text{halo})$, $-CN$, $-OH$, $-\text{halo}$, $-N_3$, $-NO_2$, $N(R_7)_2$, $-CH=NR_7$, $-NR_7OH$, $-OR_7$, $-COR_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-SR_7$, $-S(O)R_7$ ou $-S(O)_2R_7$;

cada R_7 é independentemente $-H$, -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, -heterociclo (3 a 5 membros), $-C(\text{halo})_3$, $-CH(\text{halo})_2$ ou $CH_2(\text{halo})$;

cada R_8 é 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, $-C(\text{halo})_3$, $-CH(\text{halo})_2$, $-CH_2(\text{halo})$, $-CN$, $-OH$, $-\text{halo}$, $-N_3$, $-NO_2$, $-N(R_7)_2$, $-CH=NR_7$, $-NR_7OH$, $-OR_7$, $-COR_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-SR_7$, $-S(O)R_7$ ou $-S(O)_2R_7$;

cada R_{11} é 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, $-C(\text{halo})_3$, $-CH(\text{halo})_2$, $-CH_2(\text{halo})$, $-CN$, $-OH$, $-\text{halo}$, $-N_3$, $-NO_2$, $-N(R_7)_2$, $-CH=NR_7$, $-NR_7OH$, $-OR_7$, $-COR_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-SR_7$, $-S(O)R_7$ ou $-S(O)_2R_7$;

cada halo é independentemente $-F$, $-Cl$, $-Br$ ou $-I$;

m é um número inteiro que varia de 0 a 3;

n é um número inteiro que varia de 0 a 3;

o é um número inteiro que varia de 0 a 4;

p é um número inteiro que varia de 0 a 2;

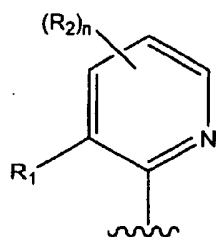
q é um número inteiro que varia de 0 a 6;

r é um número inteiro que varia de 0 a 5; e

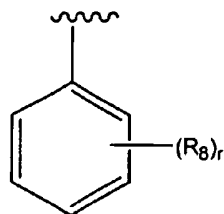
s é um número inteiro que varia de 0 a 4.

8. Composto de acordo com a reivindicação 7, em que:

Ar_1 é



Ar₂ é



X é O; e

R₁ é -CH₃.

9. Composto de acordo com a reivindicação 8, em que:

m é 0;

n é 0;

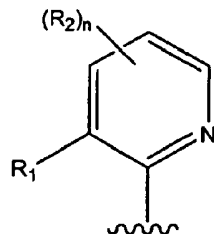
r é 1; e

R₈ é -alquilo(C₁-C₆) ou -CF₃.

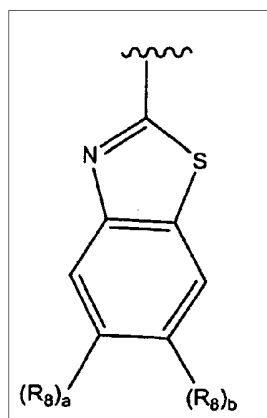
10. Composto de acordo com a reivindicação 9, em que o -alquilo(C₁-C₆) é um grupo *terc*-butilo, estando o grupo *terc*-butilo preferivelmente substituído na posição *para* de Ar₂.

11. Composto de acordo com a reivindicação 7, em que:

Ar₁ é



Ar₂ é



X é O;

R₁ é -CH₃, -CF₃, -Cl, -Br, -I ou -F;

m é 0;

n é 0;

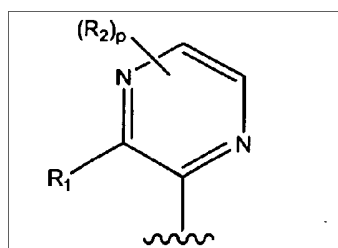
(R₈)_a é -H; e

(R₈)_b é -H, -CH₃, -CF₃, -OCH₂CH₃, *terc*-butilo, -Cl, -Br, -I ou -F.

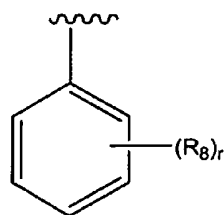
12. Composto de acordo com a reivindicação 11, em que R₁ é -CH₃, -CF₃ ou -Cl e (R₈)_b é -Cl, -F, -CF₃ ou *terc*-butilo.

13. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que:

Ar₁ é



Ar₂ é



X é O; e

R₁ é -CH₃.

14. Composto de acordo com a reivindicação 13, em que:

m é 0;

p é 0;

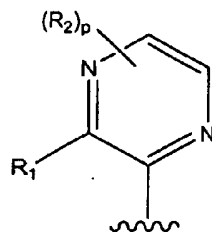
r é 1; e

R_8 é -alquilo(C_1 - C_6) ou $-CF_3$.

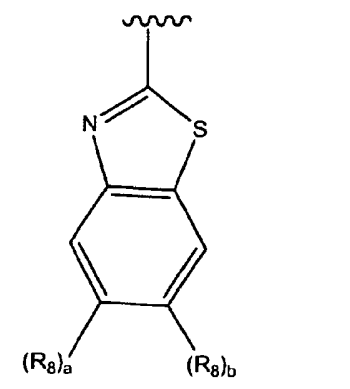
15. Composto de acordo com a reivindicação 14, em que o -alquilo(C_1 - C_6) é um grupo *terc*-butilo, estando o grupo *terc*-butilo preferivelmente substituído na posição *para* de Ar_2 .

16. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que:

Ar_1 é



Ar_2 é



X é O;

R_1 é $-CH_3$, $-CF_3$, $-Cl$, $-Br$, $-I$ ou $-F$;

m é 0;

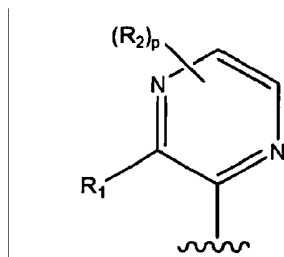
p é 0;

$(R_8)_a$ é $-H$; e

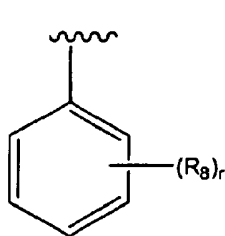
$(R_8)_b$ é $-H$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_2CH_3$, *terc*-butilo, $-Cl$, $-Br$, $-I$ ou $-F$.

17. Composto de acordo com a reivindicação 16, em que R_1 é $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ ou $-\text{Cl}$ e $(R_8)_b$ é $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$ ou *terc*-butilo.

18. Composto de acordo com a reivindicação 7, em que:
 Ar_1 é



Ar_2 é



X é O ; e

R_1 é $-\text{CH}_3$.

19. Composto de acordo com a reivindicação 18, em que:

m é 0;

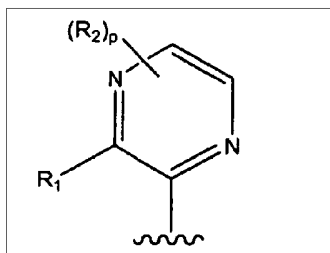
p é 0;

r é 1; e

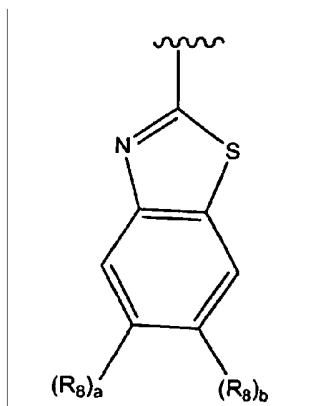
R_8 é $-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ ou $-\text{CF}_3$.

20. Composto de acordo com a reivindicação 19, em que o $-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ é um grupo *terc*-butilo, estando o grupo *terc*-butilo preferivelmente substituído na posição *para* de Ar_2 .

21. Composto de acordo com a reivindicação 7, em que:
 Ar_1 é



Ar₂ é



X é O;

R₁ é -CH₃, -CF₃, -Cl, -Br, -I ou -F;

m é 0;

p é 0;

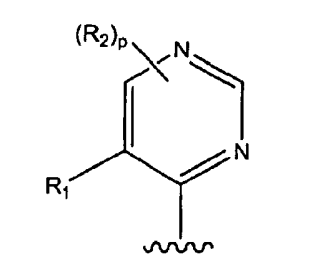
(R₈)_a é -H; e

(R₈)_b é -H, -CH₃, -CF₃, -OCH₂CH₃, *terc*-butilo, -Cl, -Br, -I ou -F.

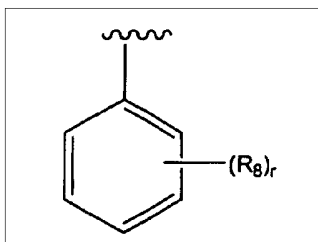
22. Composto de acordo com a reivindicação 21, em que R₁ é -CH₃, -CF₃ ou -Cl e (R₈)_b é -Cl, -F, -CF₃ ou *terc*-butilo.

23. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que:

Ar₁ é



Ar₂ é



X é 0; e

R_1 é $-\text{CH}_3$.

24. Composto de acordo com a reivindicação 23, em que:

m é 0;

p é 0;

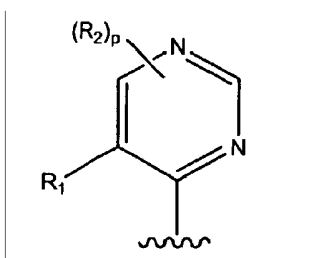
r é 1; e

R_8 é $-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ ou $-\text{CF}_3$.

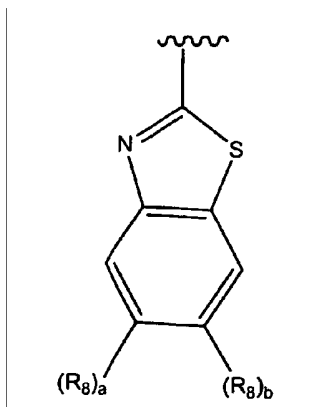
25. Composto de acordo com a reivindicação 24, em que o $-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ é um grupo *terc*-butilo, estando o grupo *terc*-butilo preferivelmente substituído na posição *para* de Ar_2 .

26. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que:

Ar_1 é



Ar_2 é



X é O;

R_1 é $-CH_3$, $-CF_3$, $-Cl$, $-Br$, $-I$ ou $-F$;

m é 0;

p é 0;

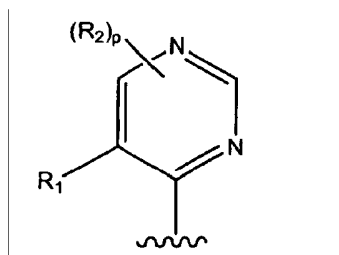
$(R_8)_a$ é $-H$; e

$(R_8)_b$ é $-H$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_2CH_3$, *terc*-butilo, $-Cl$, $-Br$, $-I$ ou $-F$.

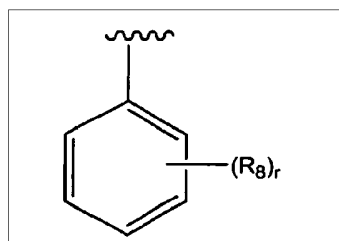
27. Composto de acordo com a reivindicação 26, em que R_1 é $-CH_3$, $-CF_3$ ou $-Cl$ e $(R_8)_b$ é $-Cl$, $-F$, $-CF_3$ ou *terc*-butilo.

28. Composto de acordo com a reivindicação 7, em que:

Ar_1 é



Ar_2 é



X é O; e

R_1 é $-CH_3$.

29. Composto de acordo com a reivindicação 28, em que:

m é 0;

p é 0;

r é 1; e

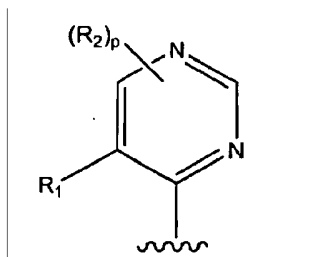
R_8 é $-alquilo(C_1-C_6)$ ou $-CF_3$.

30. Composto de acordo com a reivindicação 29, em que o $-alquilo(C_1-C_6)$ é um grupo *terc*-butilo, estando o grupo

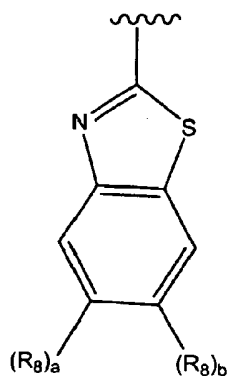
terc-butilo preferivelmente substituído na posição *para* de Ar_2 .

31. Composto de acordo com a reivindicação 7, em que:

Ar_1 é



Ar_2 é



X é O;

R_1 é $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$ ou $-\text{F}$;

m é 0;

p é 0;

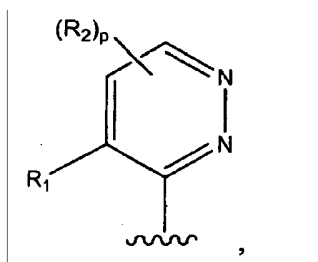
$(\text{R}_8)_a$ é $-\text{H}$; e

$(\text{R}_8)_b$ é $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, *terc*-butilo, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$ ou $-\text{F}$.

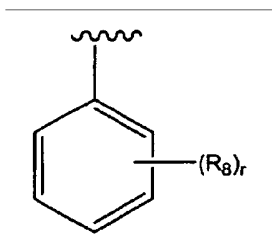
32. Composto de acordo com a reivindicação 31, em que R_1 é $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ ou $-\text{Cl}$ e $(\text{R}_8)_b$ é $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$ ou *terc*-butilo.

33. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que:

Ar_1 é



Ar_2 é



X é O ; e

R_1 é $-CH_3$.

34. Composto de acordo com a reivindicação 33, em que:

m é 0;

p é 0;

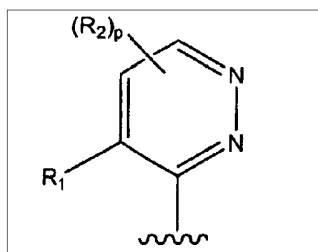
r é 1; e

R_8 é $-alquilo(C_1-C_6)$ ou $-CF_3$.

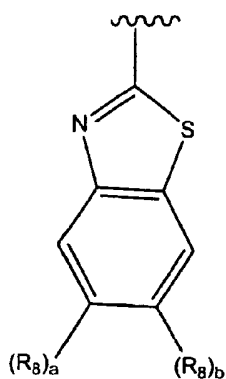
35. Composto de acordo com a reivindicação 34, em que o $-alquilo(C_1-C_6)$ é um grupo *terc*-butilo, estando o grupo *terc*-butilo preferivelmente substituído na posição *para* de Ar_2 .

36. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que:

Ar_1 é



Ar_2 é



X é 0;

R_1 é $-CH_3$, $-CF_3$, $-Cl$, $-Br$, $-I$ ou $-F$;

m é 0;

p é 0;

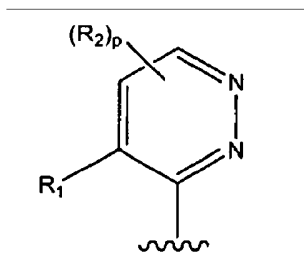
$(R_8)_a$ é $-H$; e

$(R_8)_b$ é $-H$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_2CH_3$, *terc*-butilo, $-Cl$, $-Br$, $-I$ ou $-F$.

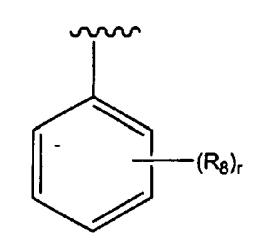
37. Composto de acordo com a reivindicação 36, em que R_1 é $-CH_3$, $-CF_3$ ou $-Cl$ e $(R_8)_b$ é $-Cl$, $-F$, $-CF_3$ ou *terc*-butilo.

38. Composto de acordo com a reivindicação 7, em que:

Ar_1 é



Ar_2 é



X é 0; e

R_1 é $-CH_3$.

39. Composto de acordo com a reivindicação 38, em que:

m é 0;

p é 0;

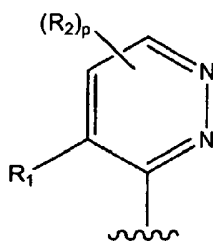
r é 1; e

R_8 é -alquilo(C_1 - C_6) ou $-CF_3$.

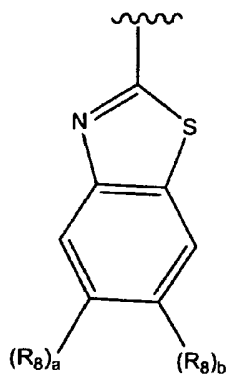
40. Composto de acordo com a reivindicação 39, em que o -alquilo(C_1 - C_6) é um grupo *terc*-butilo, estando o grupo *terc*-butilo preferivelmente substituído na posição *para* de Ar_2 .

41. Composto de acordo com a reivindicação 7, em que:

Ar_1 é



Ar_2 é



X é 0;

R_1 é $-CH_3$, $-CF_3$, $-Cl$, $-Br$, $-I$ ou $-F$;

m é 0;

p é 0;

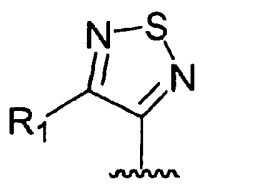
$(R_8)_a$ é $-H$; e

$(R_8)_b$ é $-H$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_2CH_3$, *terc*-butilo, $-Cl$, $-Br$, $-I$ ou $-F$.

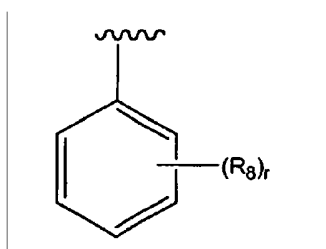
42. Composto de acordo com a reivindicação 41, em que R_1 é $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ ou $-\text{Cl}$ e $(R_8)_b$ é $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$ ou *terc*-butilo.

43. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que:

Ar_1 é



Ar_2 é



X é O ; e

R_1 é $-\text{CH}_3$.

44. Composto de acordo com a reivindicação 43, em que:

m é 0 ;

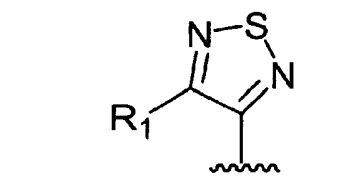
r é 1 ; e

R_8 é $-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ ou $-\text{CF}_3$.

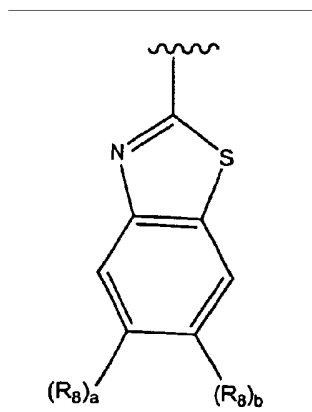
45. Composto de acordo com a reivindicação 44, em que o $-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ é um grupo *terc*-butilo, estando o grupo *terc*-butilo preferivelmente substituído na posição *para* de Ar_2 .

46. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que:

Ar_1 é



Ar_2 é



X é O;

R₁ é -CH₃, -CF₃, -Cl, -Br, -I ou -F;

m é 0;

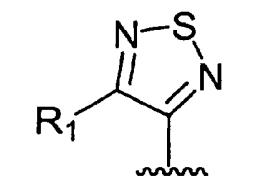
(R₈)_a é -H; e

(R₈)_b é -H, -CH₃, -CF₃, -OCH₂CH₃, *terc*-butilo, -Cl, -Br, -I ou -F.

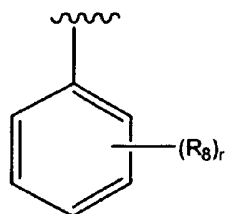
47. Composto de acordo com a reivindicação 46, em que R₁ é -CH₃, -CF₃ ou -Cl e (R₈)_b é -Cl, -F, -CF₃ ou *terc*-butilo.

48. Composto de acordo com a reivindicação 7, em que:

Ar₁ é



Ar₂ é



X é O; e

R₁ é -CH₃.

49. Composto de acordo com a reivindicação 48, em que:

m é 0;

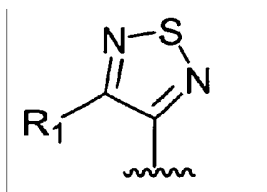
r é 1; e

R_8 é -alquilo(C_1 - C_6) ou $-CF_3$.

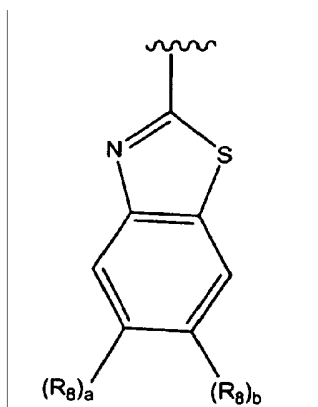
50. Composto de acordo com a reivindicação 49, em que o -alquilo(C_1 - C_6) é um grupo *terc*-butilo, estando o grupo *terc*-butilo preferivelmente substituído na posição *para* de Ar_2 .

51. Composto de acordo com a reivindicação 7, em que:

Ar_1 é



Ar_2 é



X é O;

R_1 é $-CH_3$, $-CF_3$, $-Cl$, $-Br$, $-I$ ou $-F$;

m é 0;

$(R_8)_a$ é $-H$; e

$(R_8)_b$ é $-H$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_2CH_3$, *terc*-butilo, $-Cl$, $-Br$, $-I$ ou $-F$.

52. Composto de acordo com a reivindicação 51, em que R_1 é $-CH_3$, $-CF_3$ ou $-Cl$ e $(R_8)_b$ é $-Cl$, $-F$, $-CF_3$ ou *terc*-butilo.

53. Composição compreendendo o composto de acordo com a reivindicação 1 ou a reivindicação 7 ou um seu sal farmacologicamente aceitável e um transportador ou um excipiente farmacologicamente aceitáveis.

54. Utilização de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 1 ou a reivindicação 7 ou um seu sal farmacologicamente aceitável, no fabrico de um medicamento para tratamento da dor, da incontinência urinária, de uma úlcera, de síndrome do cólon irritável ou de doença inflamatória do intestino num animal.

55. Utilização de um composto de acordo com a reivindicação 1 ou a reivindicação 7 ou de um seu sal farmacologicamente aceitável, para o fabrico de um medicamento para inibição da função de VR1 numa célula.

56. Método de inibição da função de VR1 numa célula compreendendo o contacto de uma célula capaz de expressar VR1 com uma quantidade eficaz do composto de acordo com a reivindicação 1 ou a reivindicação 7 ou um seu sal farmacologicamente aceitável, em que a célula não está em contacto directo com o corpo humano ou animal.

57. *Kit* compreendendo um recipiente contendo uma quantidade eficaz do composto de acordo com a reivindicação 1 ou a reivindicação 7 ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

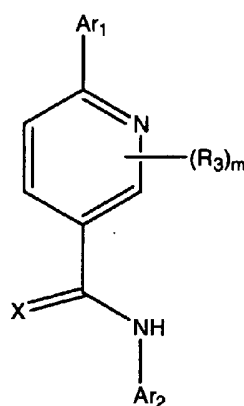
58. Método para preparação de uma composição, compreendendo o passo de mistura de um composto de acordo com a reivindicação 1 ou a reivindicação 7 ou um seu sal farmacologicamente aceitável e um transportador ou excipiente farmacologicamente aceitáveis.

Lisboa, 2008-12-16

RESUMO

"Agentes terapêuticos úteis para tratamento da dor"

A presente invenção revela um composto de fórmula:



(I)

onde Ar₁, Ar₂, X, Z₁, Z₂, R₃ e m são como aqui revelado, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável (um "Composto de Piridileno"); composições compreendendo uma quantidade eficaz de um Composto de Piridileno; e métodos para tratamento ou prevenção da dor ou outras condições num animal compreendendo a administração a um animal disso necessitado de uma quantidade eficaz de um Composto de Piridileno.