

(11) Número de Publicação: **PT 1867644 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 401/04 (2007.10) **C07D 417/14** (2007.10)
A61K 31/4545 (2007.10) **A61P 29/00**
(2007.10)
A61P 13/00 (2007.10)

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

(22) Data de pedido: 2004.07.23	(73) Titular(es): EURO-CELTIQUE S.A. 2 AVENUE CHARLES DE GAULLE 1653 LUXEMBOURG	LU
(30) Prioridade(s): 2003.07.24 US 489516 P		
(43) Data de publicação do pedido: 2007.12.19	(72) Inventor(es): QUN SUN KATE WEN	US CN
(45) Data e BPI da concessão: 2009.05.20 166/2009	(74) Mandatário: JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **COMPOSTOS DE HETEROARIL-TETRA-HIDROPIPERIDILO ÚTEIS PARA O TRATAMENTO OU A PREVENÇÃO DA DOR**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

COMPOSTOS DE HETEROARIL-TETRA-HIDROPIPERIDILO ÚTEIS PARA O TRATAMENTO OU A PREVENÇÃO DA DOR

1. DOMÍNIO DA INVENÇÃO

A presente invenção tem por objecto compostos de tetra-hidropiridilo, composições que compreendem uma quantidade eficaz de um composto de tetra-hidropiridilo e processos para tratar ou prevenir um estado clínico tal como dor, compreendendo a administração a um animal que precise, de uma quantidade eficaz de um composto tetra-hidropiridilo.

2. ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A dor é o sintoma mais comum para o qual os pacientes procuram aconselhamento médico e tratamento. A dor pode ser aguda ou crónica. Embora a dor seja geralmente auto limitada, a dor crónica persiste por 3 meses ou mais e pode levar a alterações significativas na personalidade do paciente, estilo de vida, capacidade funcional e qualidade de vida de uma forma geral (K.M. Foley, Pain, em Cecil Textbook of Medicine 100-107 (J.C. Bennett e F. Plum eds., 20^a ed. 1996)).

Além disso, a dor crónica pode se classificada tanto como noniceptiva ou neuropática. A dor nociceptiva inclui dor induzida por lesão no tecido e dor inflamatória, tal como a dor associada à artrite. A dor neuropática é causada por lesão no sistema nervoso central ou periférico e é mantida por transformação somato-sensorial aberrante. Existem muitas evidências que relacionam a actividade tanto nos mGluRs do grupo I (mGluR1 e mGluR5) (M.E. Fundytus, CNS Drugs 15: 29-58 (2001)) como nos receptores de valinóides (VR1) (V. Di Marzo e outros, Current Opinion in Neurobiology 12: 372-379 (2002)) para

tratamento da dor. A inibição de mGluR1 ou de mGluR5 reduz a dor, conforme mostrado por tratamento *in vivo* com anticorpos selectivos para quer mGluR1 ou mGluR5, em que a dor neuropática em ratos foi atenuada (M.E. Fundytus e outros, *NeuroReport* 9: 731-735 (1998)). Também foi demonstrado que a inactivação do oligonucleótido anti-paralelo de mGluR1 alivia a dor neuropática e inflamatória (M.E. Fundytus e outros, *British Journal of Pharmacology* 132: 354-367 (2001); M.E. Fundytus e outros, *Pharmacology, Biochemistry & Behavior* 73: 401-410 (2002)). Antagonistas de moléculas pequenas para dor atenuada por mGluR5 em modelos de animais *in vivo* estão descritos, por exemplo, em K. Walker e outros, *Neuropharmacology* 40: 1-9 (2000) e A. Dogrul e outros, *Neuroscience Letters* 292: 115-118 (2000)).

A dor nociceptiva tem sido tradicionalmente gerida por administração de analgésicos não opióides, tais como, ácido acetilsalicílico, trisalicilato de magnésio e colina, acetaminofeno, ibuprofeno, fenoprofeno, diflusinal e naproxeno; ou opióides analgésicos, incluindo morfina, hidromorfona, metadona, levorfanol, fentanilo, oxicodona e oximorfona. *Id.* Além dos tratamentos listados antes, a dor neuropática, que pode ser difícil de ser tratada, também tem sido tratada com anti-epilépticos (por exemplo, gabapentina, carbama-zepina, ácido valpróico, topiramato, fenitoína), anta-gonistas de NMDA (por exemplo, cetamina, dextro-metorfano), lidocaína tópica (para neuralgia pós herpética) e antidepressivos tricíclicos (por exemplo, fluoxetina, sertralina e amitriptilina).

A dor vem sendo tradicionalmente gerida por administração de analgésicos não opióides, tais como, ácido acetilsalicílico, trisalicilato de magnésio e colina, acetaminofeno, ibuprofeno, fenoprofeno, diflusinal e naproxeno; ou analgésicos opióides, incluindo morfina, hidromorfona, metadona, levorfanol, fentanilo, oxicodona e

oximorfona. *Id.*

A incontinência urinária ("IU") é o acto de urinar de forma incontrolável, geralmente causado por instabilidade do músculo detrusor da bexiga. A IU afecta pessoas de todas as idades e níveis de saúde física, tanto em unidades de cuidados de saúde como na comunidade em geral. A contracção fisiológica da bexiga resulta, em grande parte, da estimulação induzida por acetilcolina de sítios receptores muscarínicos pós gangliónicos no músculo liso da bexiga. Os tratamentos da IU incluem a administração de medicamentos possuindo propriedades de relaxamento da bexiga o que ajuda a controlar a superactividade do músculo detrusor da bexiga. Por exemplo, anticolinérgicos, tais como brometo e glicopirrolato de propantelina e combinações de relaxantes do músculo liso tal como uma combinação de oxibutinina racémica e diciclamina ou um anticolinérgico, têm sido usados para tratar a IU (ver, por exemplo, A.J. Wein, *Urol. Clin. N. Am.* 22: 557-577 (1995); Levin e *outros*, *J. Urol.* 128: 396-398 (1982); Cooke e *outros*, *S. Afr. Med. J.* 63: 3 (1983); R.K. Mirakhur e *outros*, *Anaesthesia* 38: 1195-1204 (1983)). Esses fármacos, contudo, não são eficazes, em todos os pacientes que sofrem de contracções não inibidas da bexiga. A administração de medicamentos anticolinérgicos representa a base desse tipo de tratamento.

Nenhum dos tratamentos com os medicamentos comerciais existentes para a IU obteve sucesso completo em todas as classes de pacientes com IU, nem o tratamento ocorreu sem efeitos colaterais adversos significativos. Por exemplo, sonolência, boca seca, obstipação, visão obscurecida, dores de cabeça, taquicárdia e arritmia cardíaca que estão relacionados com a actividade anticolinérgica de medicamentos anti-UI tradicionais, podem ocorrer

frequentemente e afectam adversamente a tolerância do paciente. Ainda a despeito da prevalência de efeitos anticolinérgicos indesejados, em muitos pacientes, os medicamentos anticolinérgicos em muitos pacientes, os medicamentos anticolinérgicos são correntemente prescritos para pacientes com IU. The Merck Manual of Medical Information 631-634 (R. Berkow ed., 1997).

As úlceras são feridas que ocorrem onde o revestimento do tracto digestivo foi destruído pelos ácidos estomacais ou sucos digestivos. As feridas são tipicamente lesões redondas ou ovais bem definidas, que ocorrem primariamente no estômago e no duodeno. Cerca de 1 em cada 10 pessoas desenvolvem uma úlcera. As úlceras desenvolvem-se como resultado de um desequilíbrio entre os factores secretores de ácido, também conhecidos como "factores agressivos", tais como, ácido estomacal, pepsina e infecção por *Helicobacter pylori* e factores de protecção da mucosa, tais como secreção de bicarbonato, muco e prostaglandinas.

O tratamento das úlceras envolve, normalmente, a redução ou inibição de factores agressivos. Por exemplo, antiácidos tais como, hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio, bicarbonato de sódio e bicarbonato de cálcio podem ser usados para neutralizar os ácidos estomacais. Os antiácidos, contudo, podem causar alcalose, conduzindo a náuseas, dores de cabeça e fraqueza. Os antiácidos podem também interferir na absorção de outros medicamentos pela corrente sanguínea e causar diarreia.

Os antagonistas de H_2 , tais como cimetidina, ranitidina, famotidina e nizatidina são também usados para tratar úlceras. Os antagonistas de H_2 promovem a cura da úlcera por redução do ácido gástrico e secreção de enzima

digestiva extraída por histamina e outros agonistas de H_2 no estômago e no duodeno. Os antagonistas de H_2 , contudo, podem causar aumento do seio e impotência nos homens, perturbações mentais (especialmente em pessoas de idade), dores de cabeça, sonolência, náusea, mialgia, diarreia, erupções e febre.

Os inibidores de H^+ , K^+ - ATPase, tais como, omeprazole e lansoprazole são também usados para tratar úlceras. Os inibidores de H^+ , K^+ - ATPase inibem a produção de enzimas usadas pelo estomago para segregar ácido. Os efeitos colaterais associados aos inibidores de H^+ , K^+ - ATPase incluem náusea, diarreia, cólica abdominal, dor de cabeça, sonolência, erupções na pele e elevações transientes das actividades de amino-transferases no plasma .

O sucralfato também é usado para tratar úlceras. O sucralfato adere às células epiteliais e acredita-se que forme um revestimento protector na base de uma úlcera para promover a cura. O sucralfato, contudo, pode causar obstipação, boca seca e interferir na absorção de outros medicamentos.

Os antibióticos são usados quando *Helicobacter pylori* é a causa subjacente da úlcera. Frequentemente, a terapia com antibióticos está associada à administração de compostos de bismuto, tais como subsalicilato de bismuto e citrato de bismuto coloidal. Acredita-se que os compostos de bismuto melhorem a secreção de muco e HCO_3^- , inibam a actividade da pepsina e actuem como um antibacteriano contra *H. pylori*. A ingestão de compostos de bismuto, contudo, pode levar a concentrações elevadas de Bi^{+3} no plasma e podem interferir com a absorção de outros medicamentos.

Os análogos de prostaglandina, tais como misoprostal, inibem a secreção do ácido e estimulam a secreção da mucosa e bicarbonato e são também usados para tratar úlceras, especialmente úlceras em pacientes que requerem medicamentos anti-inflamatórios não esteróides. Doses orais eficazes de análogos de prostaglandina, contudo, podem causar diarreia e cólica abdominal. Além disso, alguns análogos de prostaglandina são abortivos.

A carbenoxolona, um corticóide mineral, pode também ser usada para tratar úlceras. A carbenoxolona parece alterar a composição e a quantidade de muco, melhorando assim a barreira da mucosa. A carbenoxolona, contudo, pode conduzir à retenção de Na^+ e de fluido, hipertensão, hipocalcemia e uma deficiente tolerância à glicose .

Antagonistas colinérgicos muscarínicos tais como, pirenzapina e telenzapina podem também ser usados para reduzir a secreção do ácido e tratar úlceras. Os efeitos colaterais dos antagonistas colinérgicos muscarínicos incluem boca seca, visão obscurecida 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., 9^a ed. 1996).

A doença do intestino inflamado ("DII") é um distúrbio crônico em que os intestinos ficam inflamados, frequentemente causando cólicas abdominais recorrentes e diarreia. Os dois tipos de DII são a doença de Crohn e a colite ulcerosa.

A doença de Crohn, que pode incluir enterite regional, ileíte granulomatosa e ileocolite é uma inflamação crônica

da parede do intestino. A doença de Crohn ocorre igualmente em ambos os sexos e é mais comum em judeus de ascendência da Europa oriental. A maioria dos casos de doença de Crohn começa antes dos 30 anos e a maioria começa entre as idades de 14 e 24 anos. A doença normalmente afecta toda a espessura da parede intestinal. De um modo geral, a doença afecta a porção inferior do intestino delgado (íleo) e o intestino grosso, mas pode ocorrer em qualquer parte do tracto digestivo.

Os sintomas precoces da doença de Crohn são diarreia crónica, dor da cólica abdominal, febre, perda de apetite e perda de peso. As complicações associadas à doença de Crohn incluem o desenvolvimento de obstruções intestinais, canais de conexão anormais (fístulas) e abscessos. O risco de cancro do intestino grosso é maior em pessoas que têm a doença de Crohn. A doença de Crohn frequentemente está associada muitas vezes a outros distúrbios, tais como, cálculos biliares, absorção inadequada de nutrientes, amiloidose, artrite, epiclerite, estomatite aftosa, eritema nodoso, pioderma gangrenosa, espondilite anquilosante, sacroilite, uveíte e colangite esclerosante primária. Não existe cura conhecida para a doença de Crohn.

As cólicas e a diarreia, efeitos colaterais associados à doença de Crohn, podem ser aliviadas por medicamentos anticolinérgicos, difenoxilato, loperamida, tintura de ópio desodorizada ou codeína. Geralmente, o medicamento é ingerido oralmente antes de uma refeição.

Os antibióticos de largo espectro são frequentemente administrados para tratar os sintomas da doença de Crohn. O antibiótico metronidazole é frequentemente administrado quando a doença afecta o intestino grosso ou causa abscessos

e fístulas ao redor do ânus. O uso de longo prazo do metronidazole, contudo, pode danificar os nervos, resultando em sensações de picadas de agulhas nos braços e nas pernas. A sulfasalazina e medicamentos quimicamente correlacionados podem suprimir uma inflamação ligeira, especialmente no intestino grosso. Estes medicamentos, contudo, são menos eficazes em recrudescimentos severos e repentinos. Os corticosteróides, tais como, prednisona, reduzem a febre e a diarreia e aliviam e suavizam a dor abdominal. A terapia com corticosteróide de longo prazo, contudo, resulta invariavelmente em efeitos colaterais severos, tais como, níveis elevados de açúcar no sangue, aumento do risco de infecção, osteoporose, retenção de água e fragilidade da pele. Os medicamentos, tais como, azatioprina e mercaptopurina podem comprometer o sistema imunitário e são frequentemente eficazes para doença de Crohn em pacientes que não respondem a outros medicamentos. Esses medicamentos, contudo, geralmente precisam de 3 a 6 meses antes de produzirem benefícios e podem causar efeitos colaterais sérios tais como alergia, pancreatite e contagem baixa de leucócitos .

Quando a doença de Crohn faz com que o intestino seja obstruído ou quando abscessos ou fístulas não saram, pode ser necessária cirurgia para eliminar as secções doentes do intestino. A cirurgia, contudo, não cura a doença e a inflamação tende a reaparecer onde o intestino é novamente ligado. 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 começa a inflamar e a ulcerar, levando a episódios de diarreia com sangue, cólicas abdominais e

febre. A colite ulcerosa geralmente começa entre as idades de 15 e 30 anos; contudo, um pequeno grupo de pessoas experimenta o seu primeiro ataque entre as idades de 50 e 70 anos. Ao contrário da doença de Crohn, a colite ulcerosa nunca afecta o intestino delgado e não afecta toda a espessura do intestino. A doença geralmente começa no recto e no cólon sigmóide e eventualmente alastra parcial ou completamente através do intestino grosso. A causa da colite ulcerosa é desconhecida.

O tratamento da colite ulcerosa é destinado ao controle da inflamação, à redução dos sintomas e à substituição dos fluidos e nutrientes perdidos. Os medicamentos anti-colinérgicos e doses baixas de difenoxilato ou loperamida são administrados para tratar uma diarreia ligeira. Para diarreias mais intensas, administram-se doses maiores de difenoxilato ou de loperamida ou tintura de ópio desodorizada ou codeína. Pode-se utilizar sulfasalazina, olsalazina, prednisona ou mesalamina para reduzir a inflamação. Tem-se utilizado azatioprina e mercaptopurina para manter as remissões nos pacientes com colite ulcerosa que, de outra forma, precisariam de tratamento de longo prazo com corti-coesteróides. Nos casos graves de colite ulcerosa o paciente é hospitalizado e recebe cortico-esteróides intravenosamente. Pessoas com sangramento rectal grave podem precisar de transfusões e de receber fluidos intravenosamente. Se a colite tóxica se desenvolver e os tratamentos falharem, pode ser necessária cirurgia para remover o intestino grosso. Pode realizar-se uma cirurgia sem ser de emergência se for diagnosticado cancro, lesões pré-cancerosas ou doença crónica incessante, caso contrário a pessoa torna-se inválida ou dependente de altas doses de corticosteróides. A remoção completa do intestino grosso e do recto cura permanentemente a colite ulcerosa. The Merck

Manual of Medical Information 530-532 (R. Berkow ed., 1997) e Goodman e Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (J. Hardman e L. Limbird eds., 9^aed. 1996).

A síndrome do intestino irritável ("SII") é um distúrbio de motilidade de todo o tracto gastro-intestinal, causando dor abdominal, obstipação e/ou diarreia. O SII afecta três vezes mais as mulheres do que os homens. No SII, estímulos tais como, stress, dieta, medicamentos, hormonas ou irritantes podem levar o tracto gastro-intestinal a contrair-se anormalmente. Durante um episódio de SII, as contracções do tracto gastro-intestinal tornam-se mais fortes e mais frequentes, resultando no trânsito rápido dos alimentos e das fezes através do intestino delgado, frequentemente conduzindo a diarreia. As cólicas resultam das contracções fortes do intestino grosso e do aumento da sensibilidade dos receptores da dor no intestino grosso.

Existem dois tipos principais de SII. O primeiro tipo, do tipo de cólon espástico é geralmente desencadeado pelo acto de comer e geralmente produz obstipação periódica e diarreia com dor. O muco frequentemente aparece nas fezes. A dor pode começar em episódios de dor dolorosa, contínua e atenuada ou cólicas, geralmente no abdómen inferior. A pessoa que sofre de SII do tipo cólon espástico pode também experimentar inchaço, gases, náuseas, dor de cabeça, fadiga, depressão, ansiedade e dificuldade de concentração. O segundo tipo de SII geralmente produz diarreia sem dor ou obstipação. A diarreia pode começar bruscamente e com extrema urgência. Frequentemente a diarreia ocorre logo após uma refeição e pode algumas vezes ocorrer imediatamente ao acordar.

O tratamento de SII normalmente envolve a modificação da dieta de um paciente com SII. Muitas vezes é recomendável que um paciente com SII evite feijões, repolho, sorbitol e frutose. Uma dieta de gordura baixa, com grande quantidade de fibras pode ajudar alguns pacientes com SII. A actividade física regular pode também ajudar a manter o funcionamento apropriado do tracto gastrointestinal. Os medicamentos tais como a propantelina, que tornam lenta a função do tracto gastrointestinal, geralmente não são eficazes para tratar SII. Os medicamentos antidiarreia, tais como, difenoxilato e loperamida, ajudam a tratar a diarreia. The Merck Manual of Medical Information 525-526 (R. Berkow ed., 1997).

Alguns agentes farmacêuticos foram administrados para tratar dependência. A patente US número 5.556.838 de Mayer e *outros* revela o uso de agentes de bloqueio de NMDA não tóxicos co-administrados com uma substância aditiva para prevenir o desenvolvimento de tolerância ou sintomas de dependência. A Patente US número 5.574.052 de Rose e *outros* revela a co-administração de uma substância aditiva com um antagonista para bloquear parcialmente os efeitos farmacológicos da substância aditiva. A Patente US número 5.075.341 para Mendelson e *outros* descreve o uso de um agonista/antagonista de opiato misturado para tratar dependência de cocaína e de opiato. A Patente US número 5.232.934 de Downs descreve a administração de 3-fenoxipiridina para tratar dependência. As Patentes US números 5.039.680 e 5.198.459 para Imperato e *outros* descrevem o uso de um antagonista de serotonina para tratar dependência química. A Patente US número 5.556.837 de Nestler e *outros* revela a infusão de factores de crescimento de BDNF ou de NT-4 para inibir ou reverter alterações de adaptação neurológicas que estão

correlacionadas com as alterações comportamentais em um indivíduo dependente. A Patente US número 5.762.925 de Sagan descreve a implantação de células medulares das supra-renais encapsuladas no sistema nervoso central de um animal para inibir o desenvolvimento de intolerância a opióides. A Patente US número 6.204.284 de Beer e outros descreve (\pm) -1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo-[3.1.0]-hexano racémico para uso na prevenção ou no alívio de uma síndrome de dependência resultante da dependência dos medicamentos e para o tratamento de dependências químicas.

Sem tratamento, a doença de Parkinson progride para um estado acinético rígido no qual os pacientes são incapazes de cuidar de si mesmos. A morte frequentemente é o resultado de complicações de imobilidade, incluindo pneumonia por aspiração ou embolia pulmonar. Os medicamentos geralmente usados para tratamento da doença de Parkinson incluem carbidopa/levodopa, pergolido, bromocriptina, selegilina, amantadina e cloridrato de trihexilfenidilo. Permanece, contudo, a necessidade de medicamentos úteis para o tratamento da doença de Parkinson e que possuam um perfil terapêutico aperfeiçoado.

Correntemente, as benzodiazepinas são os agentes anti-ansiedade mais comumente utilizados para distúrbio generalizado de ansiedade. As benzodiazepinas, contudo, implicam o risco de produzir debilitação da cognição e das funções motoras de várias competências em pessoas mais velhas, o que pode resultar em confusão, delírio e quedas com fracturas. Os sedativos são também geralmente prescritos para tratamento da ansiedade. As azapironas, tais como buspirona são também usadas para tratar ansiedade moderada. As azapironas, contudo, são menos úteis para tratar ansiedade grave acompanhada de ataques de pânico.

Exemplos de medicamentos para tratar ataques e epilepsia incluem carbamazepina, etossuximida, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, primidona, ácido valpróico, trimetadiona, benzo-diazepinas, γ -vinil GABA, acetazolamida e felbamato. Medicamentos anti-ataques, contudo, podem ter efeitos colaterais, tais como sonolência; hiperactividade; alucinações; incapacidade de concentração; toxicidade do sistema nervoso central e periférico, tal como, nistagmo, ataxia, diplopia e vertigo; hiperplasia gengival; distúrbios gastrointestinais, tais como náuseas, vômito, dor epigástrica e anorexia; efeitos endócrinos, tais como inibição da hormona anti-diurética, hiperglicémia, glicosúria, osteomalácia e hipersensibilidade, tal como erupções do tipo de escarlatina, erupções morbiliformes, síndrome de Stevens-Johnson, lúpus eritematoso sistémico e necrose hepática; e reacções hematológicas, tais como, aplasia das hemácias, agranulocitose, trombocitopénia, anemia aplásica e anemia megaloblástica. The Merck Manual of Medical Information 345-350 (R. Berkow ed., 1997).

Os sintomas de acidentes vasculares cerebrais (AVC) variam consoante a parte do cérebro que é afectada. Os sintomas incluem perda ou sensações anormais num braço ou numa perna ou num lado do corpo, fraqueza ou paralisia de um braço ou de uma perna ou de um lado do corpo, perda parcial da visão ou da audição, visão dupla, sonolência, fala indistinta, dificuldade de pensar na palavra apropriada ou de dizer a mesma, incapacidade de reconhecer partes do corpo, movimentos incomuns, perda do controle da bexiga, desequilíbrio e queda e fraqueza. Os sintomas podem ser permanentes e podem estar associados à letargia. Exemplos de medicamentos para tratar AVCs incluem anticoagulantes, tais como heparina, medicamentos para

desfazer os coágulos, tais como estreptocinase ou activador de plasminogénio de tecido e medicamentos que reduzem o inchaço, tais como, manitol ou corticoesteróides. The Merck Manual of Medical Information 352-355 (R. Berkow ed., 1997).

O prurido é uma sensação desagradável que estimula o acto de coçar. Convencionalmente, o prurido é tratado por fototerapia com luz ultravioleta B ou PUVA ou com agentes terapêuticos, tais como naltrexona, nalmefeno, danazole, tricíclicos e anti-depressivos.

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

Os antagonistas selectivos de receptor mGluR5 também mostraram exercer actividade ansiolítica e antidepressiva em modelos de animais *in vivo* (E. Tatarczynska e outros, *Br. J. Pharmacol.* 132 (7): 1423-1430 (2001) e P.J.M. Will e outros, *Trends in Pharmacological Sciences* 22 (7): 331-37 (2001)).

Os antagonistas selectivos do receptor mGluR5 também mostraram exercer actividade anti-Parkinson *in vivo* (K. J. Ossowska e outros, *Neuropharmacology* 41 (4): 413-20 (2001) e P.J.M. Will e outros, *Trends in Pharmacological Sciences* 22 (7): 331-37 (2001)).

Os antagonistas selectivos do receptor mGluR5 também demonstraram exercer uma actividade anti-dependência *in vivo* (C. Chiamulera e outros, *Nature Neuroscience* 4 (9):

873-74 (2001)).

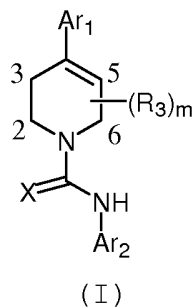
A publicação internacional número WO 97/28140 descreve uma classe de compostos de piperidina derivados de 1-(piperazin-1-il)aril(oxi/amino)carbonil-4-aril-piperidina que são úteis como antagonistas de receptor 5-HT_{1Db}.

A publicação internacional número WO 98/31677 descreve uma classe de amins aromáticas derivadas de amins cíclicas que são úteis como medicamentos anti-depressivos.

A patente US número 4.797.419 de Moos e outros descreve uma classe de compostos de ureia para estimular a liberação de acetilcolina e úteis para tratar sintomas de declínio cognitivo senil.

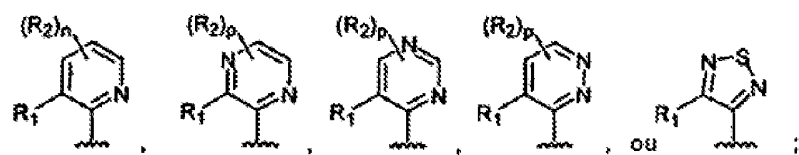
3. SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção engloba compostos da fórmula (I) tal como definidos na reivindicação independente 1. A presente invenção tem por objecto, especificamente, um composto de fórmula:

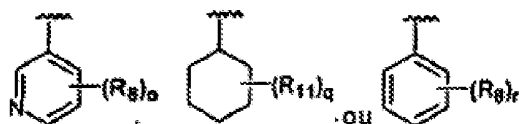
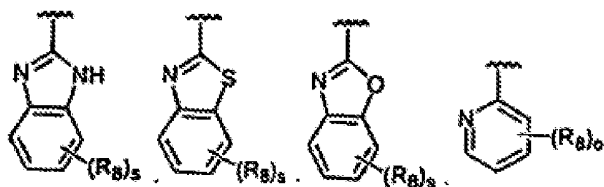


ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em que

Ar₁ representa

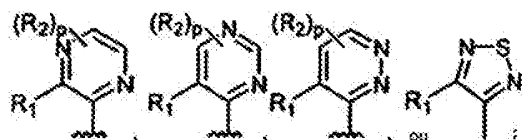


Ar₂ representa



X representa O, S, N-CN, N-OH, ou N-OR₁₀;

R₁ representa -H, -halo, -CH₃, -NO₂, -CN, -OH, -OCH₃, -NH₂, C(halo)₃, -CH(halo)₂, ou quando Ar₁₂ representa



R₁ representa -H, -halo, -CH₃, -NO₂, -CN, -OH, -OCH₃, -NH₂, C(halo)₃, -CH(halo)₂ ou -CH₂(halo); cada R₂ representa 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 de 3 a 7 átomos no núcleo ou biciclo-
heterociclo de 7 a 10 átomos no núcleo, cada um dos
quais está insubstituído ou substituído com um ou mais
grupos R₅; ou

(c) -fenilo, naftilo, -arilo (C₁₄) ou heterociclo de 5 a
10 átomos no núcleo, cada um dos quais está
insubstituído ou substituído com um ou mais grupos R₆;

cada R₃ representa independentemente:

(a) -halo, -CN, -OH, -NO₂ ou -NH₂;

(b) -alquilo (C₁-C₁₀), -alcenilo (C₂-C₁₀), -alcinilo (C₂-
C₁₀), -cicloalquilo (C₃-C₁₀), -bicicloalquilo (C₈-C₁₄),
-trícicloalquilo (C₈-C₁₄), -cicloalcenilo (C₅-C₁₀), -bi-
cicloalcenilo (C₈-C₁₄), -trícicloalcenilo (C₈-C₁₄),
heterociclo de 3 a 7 átomos no núcleo ou bi-ciclo-
heterociclo de 7 a 10 átomos no núcleo, cada um dos
quais está insubstituído ou substituído com um ou mais
grupos R₅; ou

(c) (c) -fenilo, naftilo, -arilo (C₁₄) ou heterociclo de
5 a 10 átomos no núcleo, cada um dos quais está
insubstituído ou substituído com um ou mais grupos R₆;

cada R₅ representa 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 representa independentemente -alquilo (C₁-C₆),
-alcenilo (C₂-C₆), -alcinilo (C₂-C₆), -cicloalquilo (C₃-
C₈), -cicloalcenilo (C₅-C₈), -fenilo, heterociclo de 3 a
5 átomos no núcleo, -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 representa independentemente -H, -alquilo (C₁-C₆), -alcenilo (C₂-C₆), -alcinilo (C₂-C₆), -cicloalquilo (C₃-C₈), -cicloalcenilo (C₅-C₈), -fenilo, heterociclo com 3 a 5 átomos no núcleo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, ou CH₂(halo);

cada R₈ representa, 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;

R₁₀ representa -alquilo (C₁-C₄);

cada R₁₁ representa 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 representa independentemente -F, -Cl, -Br ou -I;

m representa 0 ou 1;

o representa um número inteiro variando 0 a 4;

p representa um número inteiro variando de 0 a 2;

n representa um número inteiro variando de 0 a 3;

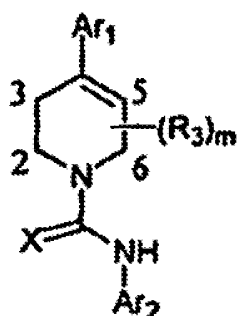
q representa um número inteiro variando de 0 a 6;

s representa um número inteiro variando de 0 a 4; e

r representa um inteiro variando de 0 a 5.

Na presente memória descritiva, estes compostos são referidos como compostos da fórmula (I') e de fórmula (II')

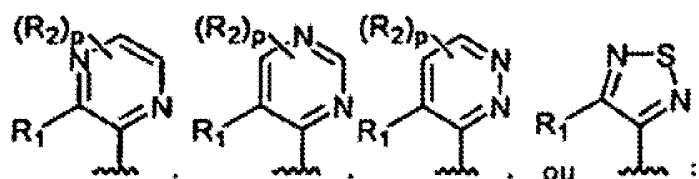
A fórmula (I') lê-se:



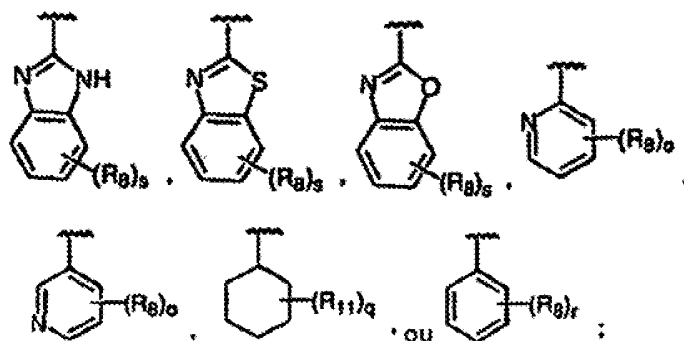
(I')

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

Ar₁ representa



Ar₂ representa



X representa O, S, N-CN, N-OH ou N-OR₁₀;

R₁ representa -H, -halo, -CH₃, -NO₂, -CN, -OH, -OCH₃, -NH₂, C(halo)₃ ou -CH(halo)₂; cada R₂ representa, independentemente:

(a) -halo, -OH, -NH₂, -CN ou -NO₂;

(b) -alquilo (C₁-C₁₀), -alcenilo (C₂-C₁₀), -alcinilo (C₂-C₁₀), -cicloalquilo (C₃-C₁₀), -bicicloalquilo (C₈-C₁₄), -trícicloalquilo (C₈-C₁₄), -cicloalcenilo (C₅-C₁₀), -bícicloalcenilo (C₈-C₁₄), -trícicloalcenilo (C₈-C₁₄), heterociclo de 3 a 7 átomos no núcleo ou bicicloheterociclo de 7 a 10 átomos no núcleo, cada um dos quais está insubstituído ou substituído com um ou mais grupos R₅; ou

(c) -fenilo, naftilo, -arilo (C₁₄) ou heterociclo de 5 a 10 átomos no núcleo, cada um dos quais está insubstituído ou substituído com um ou mais grupos R₆; cada R₅ representa 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 representa independentemente -alquilo (C₁-C₆), -alcenilo (C₂-C₆), -alcinilo (C₂-C₆), -cicloalquilo (C₃-C₈), -cicloalcenilo (C₅-C₈), -fenilo, heterociclo de 3 a 5 átomos no núcleo, -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 representa independentemente -H, -alquilo (C₁-C₆), -alcenilo (C₂-C₆), -alcinilo (C₂-C₆), -ciclo-

alquilo (C₃-C₈), -cicloalcenilo (C₅-C₈), -C(halo)₃,
-CH(halo)₂, ou CH₂(halo);
cada R₈ representa, independentemente, -alquilo (C₁-C₆),
-alcenilo (C₂-C₆), -alcinilo (C₂-C₆), -ciclo-alquilo
(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;

R₁₀ representa -alquilo (C₁-C₄);

cada R₁₁ representa independentemente -alquilo (C₁-C₆),
-alcenilo (C₂-C₆), -alcinilo (C₂-C₆), -ciclo-alquilo (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 representa independentemente
-F, -Cl, -Br ou -I;

m representa 0 ou 1;

o representa um número inteiro variando 0 a 4;

p representa um número inteiro variando de 0 a 2;

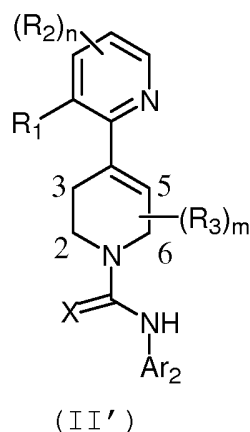
n representa um número inteiro variando de 0 a 3;

q representa um número inteiro variando de 0 a 6;

s representa um número inteiro variando de 0 a 4; e

r representa um inteiro variando de 0 a 5.

A fórmula (II') lê-se:



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

R_1 representa -halo, $-CH_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$ ou $-CH_2(halo)$;

X , R_2 , R_3 , Ar_2 e m têm os significados definidos antes para o composto da fórmula (I); e

n representa um inteiro variando de 0 a 3.

Um composto da fórmula (I') ou (II') ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico (um "Composto de ciclo-heteroalcenilo") é útil para tratamento ou a prevenção da dor, UI, úlcera, DII, SII, um distúrbio de dependência, doença de Parkinson, parkinsonismo, ansiedade, epilepsia, acidente vascular cerebral, ataque, um estado clínico prurítico, psicose, distúrbio cognitivo, déficite de memória, função restrita do cérebro, coreia de Huntington, ELA, demência, retinopatia, espasmo muscular, enxaqueca, vômito, discinésia ou depressão (sendo cada uma um "estado clínico") num mamífero.

A invenção também tem por objecto composições compreendendo uma quantidade eficaz de um composto tetra-

hidropiridilo e um veículo ou excipiente aceitável sob o ponto de vista farmacêutico. As composições são úteis para o tratamento ou a prevenção de um estado clínico num animal.

A invenção refere-se ainda aos processos para tratar um estado clínico, compreendendo a administração a um animal que precise da mesma, de uma quantidade eficaz de um composto de tetra-hidropiridilo.

A invenção refere-se ainda a processos para prevenir um estado clínico, compreendendo a administração a um animal que dela precise, de uma quantidade eficaz de um composto tetra-hidropiridilo.

A invenção ainda se refere a processos *in vitro* para inibir a função do receptor de vanilóide 1 ("VR1") numa célula, compreendendo o contacto de uma célula capaz de expressar VR1 com uma quantidade eficaz de um composto de tetra-hidropiridilo.

A invenção ainda refere-se a processos para inibir a função de mGluR5 na célula, compreendendo o contacto da célula capaz de expressar mGluR5 com uma quantidade eficaz de um composto tetra-hidropiridilo.

A invenção ainda se refere a processos para inibir a 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 tetra-hidropiridilo.

A invenção ainda se refere a processos para preparar uma composição, compreendendo a etapa de mistura de um

composto de tetra-hidropiridilo e um veículo ou excipiente aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

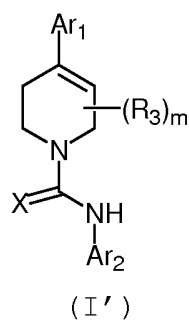
A invenção ainda se refere a um kit compreendendo um recipiente contendo uma quantidade eficaz de um composto de tetra-hidropiridilo.

A presente invenção pode ser entendida mais completamente com referência à descrição detalhada que se segue e aos exemplos ilustrativos que são destinados a exemplificar enquadramentos da presente invenção.

4. DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

4.1 COMPOSTOS DE TETRA-HIDROPIRIDILO DE FÓRMULA (I')

Conforme estabelecido antes, a presente invenção engloba compostos da fórmula (I')



e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, em que Ar₁, Ar₂, R₃, X, e m têm os significados definidos antes para os compostos de tetra-hidropiridilo da fórmula (I').

Num enquadramento, Ar₁ representa um grupo primidilo.

Noutro enquadramento, Ar₂ representa um grupo

pirazinilo.

Noutro enquadramento, Ar_1 representa um grupo piridazinilo.

Noutro enquadramento, Ar_1 representa um grupo tiadiazolilo.

Noutro enquadramento, X representa O.

Noutro enquadramento, X representa S.

Noutro enquadramento, X representa N-CN.

Noutro enquadramento, X representa N-OH.

Noutro enquadramento, X representa N-OR₁₀.

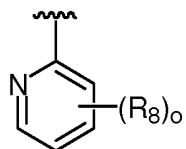
Noutro enquadramento, Ar_2 representa um grupo benzoimidazolilo.

Noutro enquadramento, Ar_2 representa um grupo benzotiazolilo

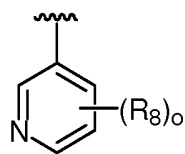
.

Noutro enquadramento, Ar_2 representa um grupo benzo-oxazolilo.

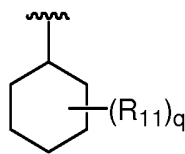
Noutro enquadramento, Ar_2 representa



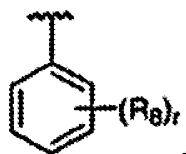
Noutro enquadramento, Ar_2 representa



Noutro enquadramento, Ar_2 representa



Noutro enquadramento, Ar_2 representa



Noutro enquadramento, m representa 0.

Noutro enquadramento, m representa 1.

Noutro enquadramento, p representa 0.

Noutro enquadramento, p representa 1.

Noutro enquadramento, o representa 0.

Noutro enquadramento, o representa 1.

Noutro enquadramento, q representa 0.

Noutro enquadramento, q representa 1.

Noutro enquadramento, r representa 0.

Noutro enquadramento, r representa 1.

Noutro enquadramento, R_1 representa -H.

Noutro enquadramento, R_1 representa -halo.

Noutro enquadramento, R_1 representa $-\text{CH}_3$.

Noutro enquadramento, R_1 representa $-\text{NO}_2$.

Noutro enquadramento, R_1 representa $-\text{CN}$.

Noutro enquadramento, R_1 representa $-\text{OH}$.

Noutro enquadramento, R_1 representa $-\text{OCH}_3$.

Noutro enquadramento, R_1 representa $-\text{NH}_2$.

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

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

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

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

Noutro enquadramento, p representa 1 e R_2 representa $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), $-\text{alcenilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$), $-\text{alcinilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$), $-\text{cicloalquilo}$ ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$), $-\text{bicicloalquilo}$ ($\text{C}_8\text{-C}_{14}$), $-\text{tricycloalquilo}$ ($\text{C}_8\text{-C}_{14}$), $-\text{cicloalcenilo}$ ($\text{C}_5\text{-C}_{10}$), $-\text{bicicloalcenilo}$ ($\text{C}_8\text{-C}_{14}$), $-\text{tricycloalcenilo}$ ($\text{C}_8\text{-C}_{14}$), heterociclo de 3 a 7 átomos no núcleo ou biciclo-heterociclo de 7 a 10 átomos no núcleo, cada um dos quais está insubstituído ou substituído com um ou mais grupos R_5 .

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

Noutro enquadramento, m representa 1 e R₃ representa -halo, -CN, -OH, -NO₂ ou -NH₂;

Noutro enquadramento, m representa 1 e R₃ representa -alquilo (C₁-C₁₀), -alcenilo (C₂-C₁₀), -alcinilo (C₂-C₁₀), -cicloalquilo (C₃-C₁₀), -bicicloalquilo (C₈-C₁₄), -tricycloalquilo (C₈-C₁₄), -cicloalcenilo (C₅-C₁₀), -bicycloalcenilo (C₈-C₁₄), -tricycloalcenilo (C₈-C₁₄), heterociclo de 3 a 7 átomos no núcleo ou bi-ciclo-heterociclo de 7 a 10 átomos no núcleo, cada um dos quais está insubstituído ou substituído com um ou mais grupos R₅.

Noutro enquadramento, m representa 1 e R₃ representa -fenilo, -naftilo, -arilo (C₁₄) ou heteroarilo com 5 a 10 átomos no núcleo, cada um dos quais está insubstituído ou substituído com um ou mais grupos R₆.

Noutro enquadramento, m representa 1 e R₃ representa -CH₃.

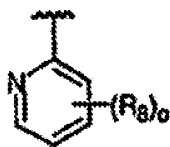
Noutro enquadramento, Ar₂ representa um grupo benzotiazolilo, grupo benzoimidazolilo ou grupo benzooxazolilo e cada R₈ representa independentemente -alquilo (C₁-C₆), -alcenilo (C₂-C₆), -alcinilo (C₂-C₆), -ciclo-alquilo (C₃-C₈), -cicloalcenilo (C₅-C₈), -fenilo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, -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.

Noutro enquadramento, Ar₂ representa um grupo benzotiazolilo e s representa 1.

Noutro enquadramento, Ar₂ representa um grupo benzoimidazolilo e s representa 1.

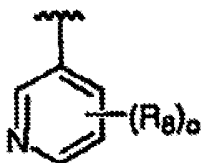
Noutro enquadramento, Ar_2 representa um grupo benzo-oxazolilo e s representa 1.

Noutro enquadramento, Ar_2 representa



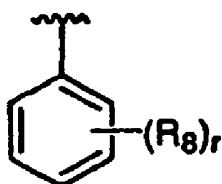
e cada R_8 representa independentemente -alquilo (C_1-C_6), -alcenilo (C_2-C_6), -alcinilo (C_2-C_6), -ciclo-alquilo (C_3-C_8), -cicloalcenilo (C_5-C_8), -fenilo, $-C(\text{halo})_3$, $-CH(\text{halo})_2$, $-CH_2(\text{halo})$, $-CN$, $-OH$, -halo, $-N_3$, $-NO_2$, $-N(R_7)_2$, $-CH=NR_7$, $-NR_7OH$, $-OR_7$, $-COR_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-SR_7$, $-S(O)R_7$ ou $-S(O)_2R_7$.

Noutro enquadramento, Ar_2 representa



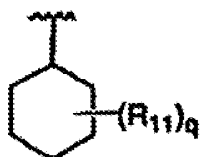
e cada R_8 representa independentemente -alquilo (C_1-C_6), -alcenilo (C_2-C_6), -alcinilo (C_2-C_6), -ciclo-alquilo (C_3-C_8), -cicloalcenilo (C_5-C_8), -fenilo, $-C(\text{halo})_3$, $-CH(\text{halo})_2$, $-CH_2(\text{halo})$, $-CN$, $-OH$, -halo, $-N_3$, $-NO_2$, $-N(R_7)_2$, $-CH=NR_7$, $-NR_7OH$, $-OR_7$, $-COR_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-SR_7$, $-S(O)R_7$, ou $-S(O)_2R_7$.

Noutro enquadramento, Ar_2 representa



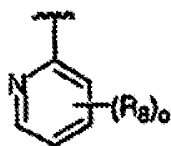
e cada R_8 representa independentemente -alquilo (C_1-C_6), -alcenilo (C_2-C_6), -alcinilo (C_2-C_6), -ciclo-alquilo (C_3-C_8), -cicloalcenilo (C_5-C_8), -fenilo, $-C(\text{halo})_3$, $-\text{CH}(\text{halo})_2$, $-\text{CH}_2(\text{halo})$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, -halo, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}_7)_2$, $-\text{CH}=\text{NR}_7$, $-\text{NR}_7\text{OH}$, $-\text{OR}_7$, $-\text{COR}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_7$, $-\text{SR}_7$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}_7$, ou $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_7$.

Noutro enquadramento, Ar_2 representa



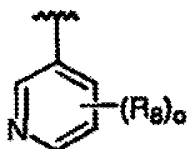
e cada R_{11} representa independentemente -alquilo (C_1-C_6), -alcenilo (C_2-C_6), -alcinilo (C_2-C_6), -ciclo-alquilo (C_3-C_8), -cicloalcenilo (C_5-C_8), -fenilo, $-C(\text{halo})_3$, $-\text{CH}(\text{halo})_2$, $-\text{CH}_2(\text{halo})$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, -halo, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}_7)_2$, $-\text{CH}=\text{NR}_7$, $-\text{NR}_7\text{OH}$, $-\text{OR}_7$, $-\text{COR}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_7$, $-\text{SR}_7$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}_7$, ou $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_7$.

Noutro enquadramento, Ar_2 representa



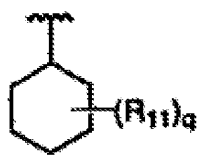
e o representa 1.

Noutro enquadramento, Ar_2 representa



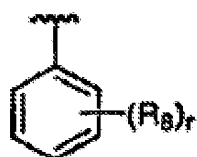
e o representa 1.

Noutro enquadramento, Ar_2 representa



e q representa 1.

Noutro enquadramento, Ar₂ representa



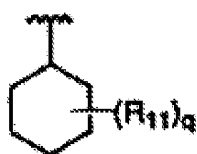
e r representa 1.

Noutro enquadramento, Ar₁ representa um grupo pirazinilo, X representa O, m representa 0, e Ar₂ representa um grupo benzotiazolilo.

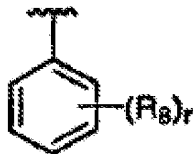
Noutro enquadramento, Ar₁ representa um grupo pirazinilo, X representa O, m representa 0, e Ar₂ representa um grupo benzooxazolilo.

Noutro enquadramento, Ar₁ representa um grupo pirazinilo, X representa O, m representa 0, e Ar₂ representa um grupo benzoimidazolilo.

Noutro enquadramento, Ar₁ representa um grupo pirazinilo, X representa O, m representa 0, e Ar₂ representa



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

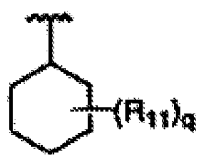


Noutro enquadramento, Ar_1 representa um grupo pirimidinilo, X representa 0, m representa 0, e Ar_2 representa um grupo benzotiazolilo.

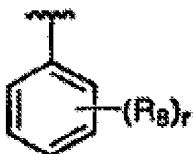
Noutro enquadramento, Ar_1 representa um grupo pirimidinilo, X representa 0, m representa 0, e Ar_2 representa um grupo benzooxazolilo.

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

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



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

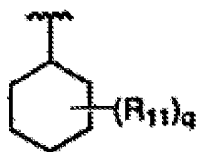


Noutro enquadramento, Ar_1 representa um grupo piridazinilo, X representa O , m representa 0 , e Ar_2 representa um grupo benzotiazolilo.

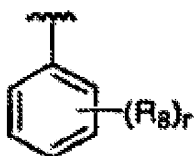
Noutro enquadramento, Ar_1 representa um grupo piridazinilo, X representa O , m representa 0 , e Ar_2 representa um grupo benzooxazolilo.

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

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



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



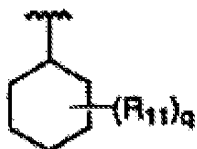
Noutro enquadramento, Ar_1 representa um grupo tiadiazolilo, X representa O , m representa 0 , e Ar_2 representa um grupo benzotiazolilo.

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

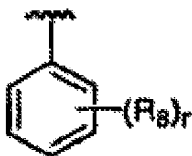
Noutro enquadramento, Ar_1 representa um grupo

tiadiazolilo, X representa O, m representa 0, e Ar₂ representa um grupo benzoimidazolilo.

Noutro enquadramento, Ar₁ representa um grupo tiadiazolilo, X representa O, m representa 0, e Ar₂ representa

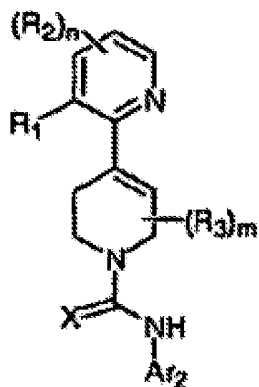


Noutro enquadramento, Ar₁ representa um grupo tiadiazolilo, X representa O, m representa 0, e Ar₂ representa



4.2 COMPOSTOS DE TETRA-HIDROPIRIDILO DA FÓRMULA (II')

A invenção também tem por objecto compostos de tetra-hidropiperidilo de fórmula (II')



(II)

e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, em que R₁, R₂, R₃, Ar₂, X, n e m têm os significados definidos antes para os compostos de tetra-hidropiridilo da fórmula (II).

Num enquadramento, X representa O.

Noutro enquadramento, X representa S.

Noutro enquadramento, X representa N-CN.

Noutro enquadramento, X representa N-OH.

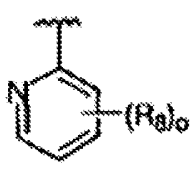
Noutro enquadramento, X representa N-OR₁₀.

Noutro enquadramento, Ar₂ representa um grupo benzoimidazolilo.

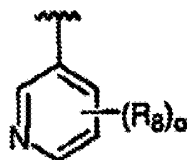
Noutro enquadramento, Ar₂ representa um grupo benzotiazolilo.

Noutro enquadramento, Ar₂ representa um grupo benzooxazolilo.

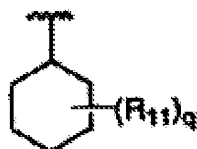
Noutro enquadramento, Ar₂ representa



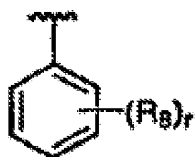
Noutro enquadramento, Ar₂ representa



Noutro enquadramento, Ar₂ representa



Noutro enquadramento, Ar_2 representa



Noutro enquadramento, m representa 0.

Noutro enquadramento, m representa 1

Noutro enquadramento, n representa 0.

Noutro enquadramento, n representa 1.

Noutro enquadramento, n representa 2.

Noutro enquadramento, n representa 3.

Noutro enquadramento, o representa 0.

Noutro enquadramento, o representa 1.

Noutro enquadramento, q representa 0.

Noutro enquadramento, q representa 1.

Noutro enquadramento, r representa 0.

Noutro enquadramento, r representa 1.

Noutro enquadramento, R_1 representa -halo.

Noutro enquadramento, R_1 -is CH_3 .

Noutro enquadramento, R_1 representa $-\text{NO}_2$.

Noutro enquadramento, R_1 representa $-\text{CN}$.

Noutro enquadramento, R_1 representa $-\text{OH}$.

Noutro enquadramento, R_1 representa $-\text{OCH}_3$.

Noutro enquadramento, R_1 representa $-\text{NH}_2$.

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

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

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

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

Noutro enquadramento, n representa 1 e R_2 representa R_2 representa $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), $-\text{alcenilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$), $-\text{alcinilo}$ ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$), $-\text{cicloalquilo}$ ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$), $-\text{biciclo-alquilo}$ ($\text{C}_8\text{-C}_{14}$), $-\text{tri-cicloalquilo}$ ($\text{C}_8\text{-C}_{14}$), $-\text{ciclo-alcenilo}$ ($\text{C}_5\text{-C}_{10}$), $-\text{bi-ciclo-alcenilo}$ ($\text{C}_8\text{-C}_{14}$), $-\text{triciclo-alcenilo}$ ($\text{C}_8\text{-C}_{14}$), heterociclo de 3 a 7 átomos no núcleo ou biciclo-heterociclo de 7 a 10 átomos no núcleo, cada um dos quais está insubstituído ou substituído com um ou mais grupos R_5 .

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

Noutro enquadramento, m representa 1 e R_3 representa -

halo, -CN, -OH, -NO₂, ou -NH₂;

Noutro enquadramento, m representa 1 e R₃ representa R₂ representa -alquilo (C₁-C₁₀), -alcenilo (C₂-C₁₀), -alcinilo (C₂-C₁₀), -cicloalquilo (C₃-C₁₀), -biciclo-alquilo (C₈-C₁₄), -tricicloalquilo (C₈-C₁₄), -cicloalcenilo (C₅-C₁₀), -biciclo-alcenilo (C₈-C₁₄), -tricicloalcenilo (C₈-C₁₄), heterociclo de 3 a 7 átomos no núcleo ou biciclo-heterociclo de 7 a 10 átomos no núcleo, cada um dos quais está insubstituído ou substituído com um ou mais grupos R₅.

Noutro enquadramento, m representa 1 e R₃ representa -fenilo, -naftilo, -arilo (C₁₄) ou heterociclo com 5 a 10 átomos no núcleo, cada um dos quais está insubstituído ou substituído com um ou mais grupos R₆.

Noutro enquadramento, m representa 1 e R₃ representa -CH₃.

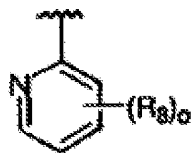
Noutro enquadramento, Ar₂ representa um grupo benzotiazolilo, grupo benzoimidazolilo, ou grupo benzo-oxazolilo e cada R₈ representa independentemente -alquilo (C₁-C₆), -alcenilo (C₂-C₆), -alcinilo (C₂-C₆), -ciclo-alquilo (C₃-C₈), -cicloalcenilo (C₅-C₈), -fenilo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, -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.

Noutro enquadramento, Ar₂ representa um grupo benzotiazolilo e s representa 1.

Noutro enquadramento, Ar₂ representa um grupo benzoimidazolilo e s representa 1.

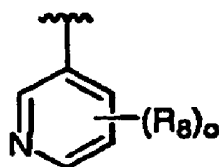
Noutro enquadramento, Ar₂ representa um grupo benzooxazolilo e s representa 1.

Noutro enquadramento, Ar₂ representa



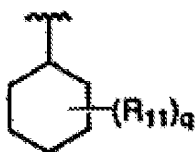
e cada R₈ representa independentemente -alquilo (C₁-C₆), -alcenilo (C₂-C₆), -alcinilo (C₂-C₆), -ciclo-alquilo (C₃-C₈), -cicloalcenilo (C₅-C₈), -fenilo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, -OH, -halo, -N₃, -NO₂, -N(R₇)₂, -CH=NR₇, -NR₇OH, -OR₇, -COR₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SR₇, -S(O)R₇, ou -S(O)₂R₇.

Noutro enquadramento, Ar₂ representa



e cada R₈ representa independentemente -alquilo (C₁-C₆), -alcenilo (C₂-C₆), -alcinilo (C₂-C₆), -ciclo-alquilo (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.

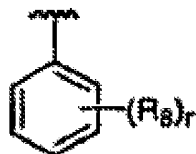
Noutro enquadramento, Ar₂ representa



e cada R₁₁ representa independentemente -alquilo (C₁-C₆),

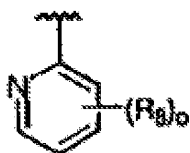
-alcenilo (C₂-C₆), -alcinilo (C₂-C₆), -ciclo-alquilo (C₃-C₈),
 -cicloalcenilo (C₅-C₈), -fenilo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂,
 -CH₂(halo), -CN, -OH, -halo, -N₃, -NO₂, -N(R₇)₂, -CH=NR₇,
 -NR₇OH, -OR₇, -COR₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SR₇,
 -S(O)R₇ ou -S(O)₂R₇.

Noutro enquadramento, Ar₂ representa



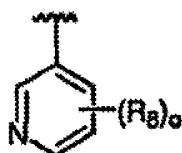
e cada R₈ representa independentemente -alquilo (C₁-C₆),
 -alcenilo (C₂-C₆), -alcinilo (C₂-C₆), -ciclo-alquilo (C₃-C₈),
 -cicloalcenilo (C₅-C₈), -fenilo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂,
 -CH₂(halo), -CN, -OH, -halo, -N₃, -NO₂, -N(R₇)₂, -CH=NR₇,
 -NR₇OH, -OR₇, -COR₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SR₇,
 -S(O)R₇, ou -S(O)₂R₇.

Noutro enquadramento, Ar₂ representa



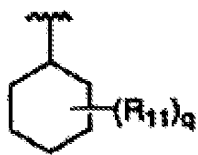
e o representa 1.

Noutro enquadramento, Ar₂ representa



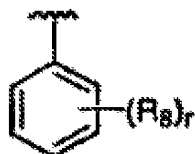
e o representa 1.

Noutro enquadramento, Ar_2 representa



e q representa 1.

Noutro enquadramento, Ar_2 representa



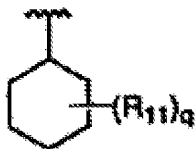
e r representa 1.

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

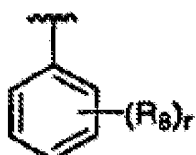
Noutro enquadramento, X representa 0, m representa 0, e Ar_2 representa um grupo benzo-oxazolilo.

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

Noutro enquadramento, X representa 0, m representa 0, e Ar_2 representa



Noutro enquadramento, X representa 0, m representa 0, e Ar_2 representa



Nos compostos de tetra-hidropiridilo que possuem um grupo R_3 , o grupo R_3 pode estar ligado ao átomo de carbono nas posições 2, 3, 5 ou 6 do anel de tetra-hidropiridilo. Num enquadramento, o grupo R_3 é anexado ao carbono na posição 2 do anel de tetra-hidropiridilo. Noutro enquadramento, o grupo R_3 é anexado ao carbono na posição 3 do anel de tetra-hidropiridilo. Noutro enquadramento, o grupo R_3 é anexado ao carbono na posição 6 do anel de tetra-hidropiridilo. Noutro enquadramento, o grupo R_3 é anexado ao carbono na posição 5 do anel de tetra-hidropiridilo.

Num enquadramento, o composto de tetra-hidropiridilo possui um grupo R_3 ; o átomo de carbono ao qual o grupo R_3 é anexado está na posição 2, 3 ou 6 do anel de tetra-hidropiridilo; e o átomo de carbono ao qual o grupo R_3 é anexado possui a configuração (R). Noutro enquadramento, o composto de tetra-hidropiridilo possui um grupo R_3 ; o átomo de carbono ao qual o grupo R_3 é anexado está na posição 2, 3 ou 6 do anel de tetra-hidropiridilo; e o átomo de carbono ao qual o grupo R_3 é anexado possui a configuração (S).

Noutro enquadramento, o composto de tetra-hidropiridilo possui um grupo R_3 , o grupo R_3 é anexado ao carbono que está na posição 2 do anel de tetra-hidropiridilo e o átomo ao qual o grupo R_3 é anexado está na configuração (R). Noutro enquadramento, o composto de tetra-hidropiridilo possui um o grupo R_3 , o grupo R_3 é anexado ao carbono que está na posição 2 do anel de tetra-hidropiridilo, o carbono ao qual o grupo R_3 é anexado na configuração (R) e R_3 representa -alquilo (C_1-C_4) insubstituído ou substituído com um ou mais grupos halo. Noutro enquadramento, o composto de tetra-hidropiridilo possui um grupo R_3 , o grupo R_3 é anexado ao carbono que está na posição 2 do anel de

tetra-hidropiridilo, o carbono ao qual o grupo R_3 é anexado está na configuração (R) e R_3 representa $-CH_3$. Noutro enquadramento, o composto de tetra-hidropiridilo possui um grupo R_3 , o grupo R_3 é anexado ao carbono que está na posição 2 do anel de tetra-hidropiridilo, o carbono ao qual o grupo R_3 é anexado está na configuração (R) e R_3 representa $-CF_3$. Noutro enquadramento, o composto de tetra-hidropiridilo possui um grupo R_3 , o grupo R_3 é anexado ao carbono que está na posição 2 do anel de tetra-hidropiridilo, o carbono ao qual o grupo R_3 é anexado está na configuração (R) e R_3 representa $-CH_2CH_3$.

Noutro enquadramento, o composto de tetra-hidropiridilo possui um grupo R_3 , o grupo R_3 é anexado ao átomo de carbono na posição 3 do anel de tetra-hidropiridilo e o átomo ao qual o grupo R_3 é anexado está na configuração (R). Noutro enquadramento, o composto de tetra-hidropiridilo possui um grupo R_3 , o grupo R_3 é anexado ao átomo de carbono na posição 3 do anel de tetra-hidropiridilo, o carbono ao qual o grupo R_3 é anexado está na configuração (R) e R_3 representa $-alquilo (C_1-C_4)$ insubstituído ou substituído com um ou mais grupos halo. Noutro enquadramento, o composto de tetra-hidropiridilo possui um grupo R_3 , o grupo R_3 é anexado ao átomo de carbono na posição 3 do anel de tetra-hidropiridilo, o carbono ao qual o grupo R_3 é anexado está na configuração (R) e o grupo R_3 representa $-CH_3$. Noutro enquadramento, o composto de tetra-hidropiridilo possui um grupo R_3 , o grupo R_3 é anexado ao átomo de carbono na posição 3 do anel de tetra-hidropiridilo, o carbono ao qual o grupo R_3 é anexado está na configuração (R) e R_3 representa $-CF_3$. Noutro enquadramento, o Composto de tetra-hidropiridilo possui um grupo R_3 , o grupo R_3 é anexado ao átomo de carbono na posição 3 do anel de tetra-hidropiridilo, o carbono ao qual

o grupo R_3 é anexado está na configuração (R) e R_3 representa $-\text{CH}_2\text{CH}_3$.

Noutro enquadramento, o composto de tetra-hidropiridilo possui um grupo R_3 , o grupo R_3 é anexado ao átomo de carbono na posição 6 do anel de tetra-hidropiridilo e o átomo ao qual o grupo R_3 é anexado está na configuração (R). Noutro enquadramento, o composto de tetra-hidropiridilo possui um grupo R_3 , o grupo R_3 é anexado ao átomo de carbono na posição 6 do anel de tetra-hidropiperidilo, o carbono ao qual o grupo R_3 é anexado está na configuração (R) e R_3 representa -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) insubstituído ou substituído com um ou mais grupos halo. Noutro enquadramento, o composto de tetra-hidropiridilo possui um grupo R_3 , o grupo R_3 é anexado ao átomo de carbono na posição 6 do anel de tetra-hidropiridilo, o carbono ao qual o grupo R_3 é anexado está na configuração (R) e R_3 representa $-\text{CH}_3$. Noutro enquadramento, o composto de tetra-hidropiridilo possui um o grupo R_3 , o grupo R_3 é anexado ao átomo de carbono na posição 6 do anel de tetra-hidropiridilo, o carbono ao qual o grupo R_3 é anexado está na configuração (R) e R_3 representa $-\text{CF}_3$. Noutro enquadramento, o composto de tetra-hidropiridilo possui um grupo R_3 , o grupo R_3 é anexado ao átomo de carbono na posição 6 do anel de tetra-hidropiridilo. O grupo R_3 está na configuração (R), e R_3 representa $-\text{CH}_2\text{CH}_3$.

Noutro enquadramento, o composto de tetra-hidropiridilo possui um grupo R_3 , o grupo R_3 é anexado ao carbono que está na posição 2 do anel de tetra-hidropiridilo e o átomo ao qual o grupo R_3 é anexado está na configuração (S). Noutro enquadramento, o composto de tetra-hidropiridilo possui um grupo R_3 , o grupo R_3 é anexado ao carbono que está na posição 2 do anel de tetra-hidropiperidilo, o

carbono ao qual o grupo R_3 é anexado está na configuração (S) e R_3 representa -alquilo (C_1-C_4) insubstituído ou substituído com um ou mais grupos halo. Noutro enquadramento, o composto de tetra-hidropiridilo possui um grupo R_3 , o grupo R_3 é anexado ao carbono que está na posição 2 do anel de tetra-hidropiridilo, o carbono ao qual o grupo R_3 é anexado está na configuração (S) e R_3 representa $-CH_3$. Noutro enquadramento, o composto de tetra-hidropiridilo possui um grupo R_3 , o grupo R_3 é anexado ao carbono que está na posição 2 do anel de tetra-hidropiridilo, o carbono ao qual o grupo R_3 é anexado está na configuração (S) e R_3 representa $-CF_3$. Noutro enquadramento, o composto de tetra-hidropiridilo possui um grupo R_3 , o grupo R_3 é anexado ao carbono que está na posição 2 do anel de tetra-hidropiridilo, o carbono ao qual o grupo R_3 é anexado está na configuração (S) e R_3 representa $-CH_2CH_3$.

Noutro enquadramento, o composto de tetra-hidropiridilo possui um grupo R_3 , o grupo R_3 é anexado ao átomo de carbono na posição 3 do anel de tetra-hidropiridilo e o átomo ao qual o grupo R_3 é anexado está na configuração (S). Noutro enquadramento, o composto de tetra-hidropiridilo possui um grupo R_3 , o grupo R_3 é anexado ao átomo de carbono na posição 3 do anel de tetra-hidropiridilo, o carbono ao qual o grupo R_3 é anexado está na configuração (S) e R_3 representa -alquilo (C_1-C_4) insubstituído ou substituído com um ou mais grupos halo. Noutro enquadramento, o composto de tetra-hidropiridilo possui um grupo R_3 , o grupo R_3 é anexado ao átomo de carbono na posição 3 do anel de tetra-hidropiridilo, o carbono ao qual o grupo R_3 é anexado está na configuração (S) e R_3 representa $-CH_3$. Noutro enquadramento, o composto de tetra-hidropiridilo possui um grupo R_3 , o grupo R_3 é

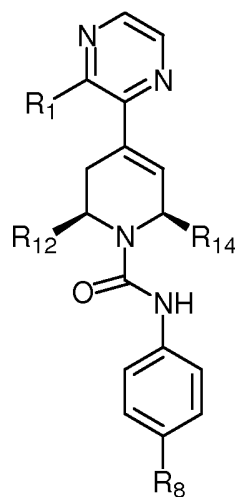
anexado ao átomo de carbono na posição 3 do anel de tetra-hidropiridilo, o carbono ao qual o grupo R_3 é anexado está na configuração (S) e R_3 representa $-CF_3$. Noutro enquadramento, o composto de tetra-hidropiridilo possui um grupo R_3 , o grupo R_3 é anexado ao átomo de carbono na posição 3 do anel de tetra-hidropiridilo, o carbono ao qual o grupo R_3 é anexado está na configuração (S) e R_3 representa $-CH_2CH_3$.

Noutro enquadramento, o composto de tetra-hidropiridilo possui um grupo R_3 , o grupo R_3 é anexado ao átomo de carbono na posição 6 do anel de tetra-hidropiridilo e o átomo ao qual o grupo R_3 é anexado está na configuração (S). Noutro enquadramento, o composto de tetra-hidropiridilo possui um grupo R_3 , o grupo R_3 é anexado ao átomo de carbono na posição 6 do anel de tetra-hidropiridilo, o carbono ao qual o grupo R_3 é anexado está na configuração (S) e R_3 representa -alquilo (C_1-C_4) insubstituído ou substituído com um ou mais grupos halo. Noutro enquadramento, o composto de tetra-hidropiridilo possui um grupo R_3 , o grupo R_3 é anexado ao átomo de carbono na posição 6 do anel de tetra-hidropiridilo, o carbono ao qual o grupo R_3 é anexado está na configuração (S) e R_3 representa $-CH_3$. Noutro enquadramento, o composto de tetra-hidropiridilo possui um grupo R_3 , o grupo R_3 é anexado ao átomo de carbono na posição 6 do anel de tetra-hidropiridilo, o carbono ao qual o grupo R_3 é anexado está na configuração (S) e R_3 representa $-CF_3$. Noutro enquadramento, o composto de tetra-hidropiridilo possui um grupo R_3 , o grupo R_3 é anexado ao átomo de carbono na posição 6 do anel de tetra-hidropiridilo, o átomo de carbono ao qual o grupo R_3 é anexado está na configuração (S) e R_3 representa $-CH_2CH_3$.

Noutro enquadramento, o composto de tetra-hidropiridilo possui um grupo R_3 , o grupo R_3 é anexado ao átomo de carbono na posição 5 do anel de tetra-hidropiridilo e R_3 representa -alquilo (C_1-C_4) insubstituído ou substituído com um ou mais grupos halo. Noutro enquadramento, o composto de tetra-hidropiridilo possui um grupo R_3 , o grupo R_3 é anexado ao átomo de carbono na posição 5 do anel de tetra-hidropiridilo e R_3 representa $-CH_3$. Noutro enquadramento, o composto de tetra-hidropiridilo possui um grupo R_3 , o grupo R_3 é anexado ao átomo de carbono na posição 5 do anel de tetra-hidropiridilo e R_3 representa $-CF_3$. Noutro enquadramento, o composto de tetra-hidropiridilo possui um grupo R_3 , o grupo R_3 é anexado ao átomo de carbono na posição 5 do anel de tetra-hidropiridilo e R_3 representa $-CH_2CH_3$.

A seguir, nos quadros 1-10, listam-se compostos ilustrativos de tetra-hidropiridilo:

Quadro 1



(Ia)

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

Composto	R ₁	R ₈
A01 (a), (b), e (c)	-H	-H
A02 (a), (b), e (c)	-H	- <i>terc</i> -butilo
A03 (a), (b), e (c)	-H	- <i>iso</i> -butilo
A04 (a), (b), e (c)	-H	- <i>sec</i> -butilo
A05 (a), (b), e (c)	-H	- <i>iso</i> -propilo
A06 (a), (b), e (c)	-H	-n-propilo
A07 (a), (b), e (c)	-H	-ciclo-hexilo
A08 (a), (b), e (c)	-H	- <i>terc</i> -butoxi
A09 (a), (b), e (c)	-H	- <i>iso</i> -propoxi
A10 (a), (b), e (c)	-H	-CF ₃
A11 (a), (b), e (c)	-H	-CH ₂ CF ₃
A12 (a), (b), e (c)	-H	-OCF ₃
A13 (a), (b), e (c)	-H	-Cl
A14 (a), (b), e (c)	-H	-Br
A15 (a), (b), e (c)	-H	-I
A16 (a), (b), e (c)	-H	-n-butilo
A17 (a), (b), e (c)	-H	-n-propilo
A18 (a), (b), e (c)	-Cl	-H
A19 (a), (b), e (c)	-Cl	- <i>terc</i> -butilo
A20 (a), (b), e (c)	-Cl	- <i>iso</i> -butilo
A21 (a), (b), e (c)	-Cl	- <i>sec</i> -butilo
A22 (a), (b), e (c)	-Cl	- <i>iso</i> -propilo
A23 (a), (b), e (c)	-Cl	-n-propilo
A24 (a), (b), e (c)	-Cl	-ciclo-hexilo
A25 (a), (b), e (c)	-Cl	- <i>terc</i> -butoxi
A26 (a), (b), e (c)	-Cl	- <i>iso</i> -propoxi
A27 (a), (b), e (c)	-Cl	-CF ₃
A28 (a), (b), e (c)	-Cl	-CH ₂ CF ₃
A29 (a), (b), e (c)	-Cl	-OCF ₃
A30 (a), (b), e (c)	-Cl	-Cl
A31 (a), (b), e (c)	-Cl	-Br
A32 (a), (b), e (c)	-Cl	-I
A33 (a), (b), e (c)	-Cl	-n-butilo
A34 (a), (b), e (c)	-Cl	-n-propilo
A35 (a), (b), e (c)	-F	-H
A36 (a), (b), e (c)	-F	- <i>terc</i> -butilo

A37 (a), (b), e (c)	-F	- <i>iso</i> -butilo
A38 (a), (b), e (c)	-F	- <i>sec</i> -butilo
A39 (a), (b), e (c)	-F	- <i>iso</i> -propilo
A40 (a), (b), e (c)	-F	-n-propilo
A41 (a), (b), e (c)	-F	-ciclo-hexilo
A42 (a), (b), e (c)	-F	- <i>terc</i> -butoxi
A43 (a), (b), e (c)	-F	- <i>iso</i> -propoxi
A44 (a), (b), e (c)	-F	-CF ₃
A45 (a), (b), e (c)	-F	-CH ₂ CF ₃
A46 (a), (b), e (c)	-F	-OCF ₃
A47 (a), (b), e (c)	-F	-Cl
A48 (a), (b), e (c)	-F	-Br
A49 (a), (b), e (c)	-F	-I
A50 (a), (b), e (c)	-F	-n-butilo
A51 (a), (b), e (c)	-F	-n-propilo
A52 (a), (b), e (c)	-CH ₃	-H
A53 (a), (b), e (c)	-CH ₃	- <i>iso</i> -butilo
A54 (a), (b), e (c)	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo
A55 (a), (b), e (c)	-CH ₃	- <i>sec</i> -butilo
A56 (a), (b), e (c)	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo
A57 (a), (b), e (c)	-CH ₃	-n-propilo
A58 (a), (b), e (c)	-CH ₃	-ciclo-hexilo
A59 (a), (b), e (c)	-CH ₃	- <i>terc</i> -butoxi
A60 (a), (b), e (c)	-CH ₃	- <i>iso</i> -propoxi
A61 (a), (b), e (c)	-CH ₃	-CF ₃
A62 (a), (b), e (c)	-CH ₃	-CH ₂ CF ₃
A63 (a), (b), e (c)	-CH ₃	-OCF ₃
A64 (a), (b), e (c)	-CH ₃	-Cl
A65 (a), (b), e (c)	-CH ₃	-Br
A66 (a), (b), e (c)	-CH ₃	-I
A67 (a), (b), e (c)	-CH ₃	-n-butilo
A68 (a), (b), e (c)	-CH ₃	-n-propilo
A69 (a), (b), e (c)	-CF ₃	-H
A70 (a), (b), e (c)	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo
A71 (a), (b), e (c)	-CF ₃	- <i>iso</i> -butilo
A72 (a), (b), e (c)	-CF ₃	- <i>sec</i> -butilo
A73 (a), (b), e (c)	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo

A74 (a), (b), e (c)	-CF ₃	-n-propilo
A75 (a), (b), e (c)	-CF ₃	-ciclo-hexilo
A76 (a), (b), e (c)	-CF ₃	- <i>terc</i> -butoxi
A77 (a), (b), e (c)	-CF ₃	- <i>iso</i> -propoxi
A78 (a), (b), e (c)	-CF ₃	-CF ₃
A79 (a), (b), e (c)	-CF ₃	-CH ₂ CF ₃
A80 (a), (b), e (c)	-CF ₃	-OCF ₃
A81 (a), (b), e (c)	-CF ₃	-Cl
A82 (a), (b), e (c)	-CF ₃	-Br
A83 (a), (b), e (c)	-CF ₃	-I
A84 (a), (b), e (c)	-CF ₃	-n-butilo
A85 (a), (b), e (c)	-CF ₃	-n-propilo
A86 (a), (b), e (c)	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butilo
A87 (a), (b), e (c)	-CHF ₂	-H
A88 (a), (b), e (c)	-CHF ₂	- <i>iso</i> -butilo
A89 (a), (b), e (c)	-CHF ₂	- <i>sec</i> -butilo
A90 (a), (b), e (c)	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo
A91 (a), (b), e (c)	-CHF ₂	-n-propilo
A92 (a), (b), e (c)	-CHF ₂	-ciclo-hexilo
A93 (a), (b), e (c)	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butoxi
A94 (a), (b), e (c)	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propoxi
A95 (a), (b), e (c)	-CHF ₂	-CF ₃
A96 (a), (b), e (c)	-CHF ₂	-CH ₂ CF ₃
A97 (a), (b), e (c)	-CHF ₂	-OCF ₃
A98 (a), (b), e (c)	-CHF ₂	-Cl
A99 (a), (b), e (c)	-CHF ₂	-Br
A100 (a), (b), e (c)	-CHF ₂	-I
A101 (a), (b), e (c)	-CHF ₂	-n-butilo
A102 (a), (b), e (c)	-CHF ₂	-n-propilo
A103 (a), (b), e (c)	-OH	-H
A104 (a), (b), e (c)	-OH	- <i>terc</i> -butilo
A105 (a), (b), e (c)	-OH	- <i>iso</i> -butilo
A106 (a), (b), e (c)	-OH	- <i>sec</i> -butilo
A107 (a), (b), e (c)	-OH	- <i>iso</i> -propilo
A108 (a), (b), e (c)	-OH	-n-propilo
A109 (a), (b), e (c)	-OH	-ciclo-hexilo
A110 (a), (b), e (c)	-OH	- <i>terc</i> -butoxi

A111(a), (b), e (c)	-OH	- <i>iso</i> -propoxi
A112(a), (b), e (c)	-OH	-CF ₃
A113(a), (b), e (c)	-OH	-CH ₂ CF ₃
A114(a), (b), e (c)	-OH	-OCF ₃
A115(a), (b), e (c)	-OH	-Cl
A116(a), (b), e (c)	-OH	-Br
A117(a), (b), e (c)	-OH	-I
A118(a), (b), e (c)	-OH	-n-butilo
A119(a), (b), e (c)	-OH	-n-propilo
A120(a), (b), e (c)	-NO ₂	-H
A121(a), (b), e (c)	-NO ₂	- <i>terc</i> -butilo
A122(a), (b), e (c)	-NO ₂	- <i>iso</i> -butilo
A123(a), (b), e (c)	-NO ₂	- <i>sec</i> -butilo
A124(a), (b), e (c)	-NO ₂	- <i>iso</i> -propilo
A125(a), (b), e (c)	-NO ₂	-n-propilo
A126(a), (b), e (c)	-NO ₂	-ciclo-hexilo
A127(a), (b), e (c)	-NO ₂	- <i>terc</i> -butoxi
A128(a), (b), e (c)	-NO ₂	- <i>iso</i> -propoxi
A129(a), (b), e (c)	-NO ₂	-CF ₃
A130(a), (b), e (c)	-NO ₂	-CH ₂ CF ₃
A131(a), (b), e (c)	-NO ₂	-OCF ₃
A132(a), (b), e (c)	-NO ₂	-Cl
A133(a), (b), e (c)	-NO ₂	-Br
A134(a), (b), e (c)	-NO ₂	-I
A135(a), (b), e (c)	-NO ₂	-n-butilo
A136(a), (b), e (c)	-NO ₂	-n-propilo
A137(a), (b), e (c)	-CN	-H
A138(a), (b), e (c)	-CN	- <i>terc</i> -butilo
A139(a), (b), e (c)	-CN	- <i>iso</i> -butilo
A140(a), (b), e (c)	-CN	- <i>sec</i> -butilo
A141(a), (b), e (c)	-CN	- <i>iso</i> -propilo
A142(a), (b), e (c)	-CN	-n-propilo
A143(a), (b), e (c)	-CN	-ciclo-hexilo
A144(a), (b), e (c)	-CN	- <i>terc</i> -butoxi
A145(a), (b), e (c)	-CN	- <i>iso</i> -propoxi
A146(a), (b), e (c)	-CN	-CF ₃
A147(a), (b), e (c)	-CN	-CH ₂ CF ₃

A148 (a), (b), e (c)	-CN	-OCF ₃
A149 (a), (b), e (c)	-CN	-Cl
A150 (a), (b), e (c)	-CN	-Br
A151 (a), (b), e (c)	-CN	-I
A152 (a), (b), e (c)	-CN	-n-butilo
A153 (a), (b), e (c)	-CN	-n-propilo
A154 (a), (b), e (c)	-Br	-H
A155 (a), (b), e (c)	-Br	- <i>terc</i> -butilo
A156 (a), (b), e (c)	-Br	- <i>iso</i> -butilo
A157 (a), (b), e (c)	-Br	- <i>sec</i> -butilo
A158 (a), (b), e (c)	-Br	- <i>iso</i> -propilo
A159 (a), (b), e (c)	-Br	-n-propilo
A160 (a), (b), e (c)	-Br	-ciclo-hexilo
A161 (a), (b), e (c)	-Br	- <i>terc</i> -butoxi
A162 (a), (b), e (c)	-Br	- <i>iso</i> -propoxi
A163 (a), (b), e (c)	-Br	-CF ₃
A164 (a), (b), e (c)	-Br	-CH ₂ CF ₃
A165 (a), (b), e (c)	-Br	-OCF ₃
A166 (a), (b), e (c)	-Br	-Cl
A167 (a), (b), e (c)	-Br	-Br
A168 (a), (b), e (c)	-Br	-I
A169 (a), (b), e (c)	-Br	-n-butilo
A170 (a), (b), e (c)	-Br	-n-propilo
A171 (a), (b), e (c)	-I	- <i>terc</i> -butilo
A172 (a), (b), e (c)	-I	-H
A173 (a), (b), e (c)	-I	- <i>iso</i> -butilo
A174 (a), (b), e (c)	-I	- <i>sec</i> -butilo
A175 (a), (b), e (c)	-I	- <i>iso</i> -propilo
A176 (a), (b), e (c)	-I	-n-propilo
A177 (a), (b), e (c)	-I	-ciclo-hexilo
A178 (a), (b), e (c)	-I	- <i>terc</i> -butoxi
A179 (a), (b), e (c)	-I	- <i>iso</i> -propoxi
A180 (a), (b), e (c)	-I	-CF ₃
A181 (a), (b), e (c)	-I	-CH ₂ CF ₃
A182 (a), (b), e (c)	-I	-OCF ₃
A183 (a), (b), e (c)	-I	-Cl
A184 (a), (b), e (c)	-I	-Br

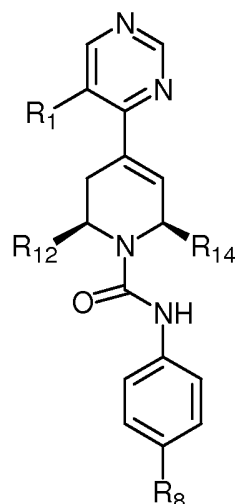
A185(a), (b), e (c)	-I	-I
A186(a), (b), e (c)	-I	-n-butilo
A187(a), (b), e (c)	-I	-n-propilo

(a) significa que R₁₂ representa -H e R₁₄ representa -CH₃.

(b) significa que R₁₂ representa -CH₃ e R₁₄ representa -H.

(c) significa que R₁₂ e R₁₄ representam, cada um, -H.

Quadro 2



(Ib)

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

Composto	R ₁	R ₈
B01(a), (b), e (c)	-H	-H
B02(a), (b), e (c)	-H	- <i>terc</i> -butilo
B03(a), (b), e (c)	-H	- <i>iso</i> -butilo
B04(a), (b), e (c)	-H	- <i>sec</i> -butilo
B05(a), (b), e (c)	-H	- <i>iso</i> -propilo
B06(a), (b), e (c)	-H	-n-propilo
B07(a), (b), e (c)	-H	-ciclo-hexilo
B08(a), (b), e (c)	-H	- <i>terc</i> -butoxi
B09(a), (b), e (c)	-H	- <i>iso</i> -propoxi
B10(a), (b), e (c)	-H	-CF ₃
B11(a), (b), e (c)	-H	-CH ₂ CF ₃
B12(a), (b), e (c)	-H	-OCF ₃

B13 (a) , (b) , e (c)	-H	-Cl
B14 (a) , (b) , e (c)	-H	-Br
B15 (a) , (b) , e (c)	-H	-I
B16 (a) , (b) , e (c)	-H	-n-butilo
B17 (a) , (b) , e (c)	-H	-n-propilo
B18 (a) , (b) , e (c)	-Cl	-H
B19 (a) , (b) , e (c)	-Cl	- <i>terc</i> -butilo
B20 (a) , (b) , e (c)	-Cl	- <i>iso</i> -butilo
B21 (a) , (b) , e (c)	-Cl	- <i>sec</i> -butilo
B22 (a) , (b) , e (c)	-Cl	- <i>iso</i> -propilo
B23 (a) , (b) , e (c)	-Cl	-n-propilo
B24 (a) , (b) , e (c)	-Cl	-ciclo-hexilo
B25 (a) , (b) , e (c)	-Cl	- <i>terc</i> -butoxi
B26 (a) , (b) , e (c)	-Cl	- <i>iso</i> -propoxi
B27 (a) , (b) , e (c)	-Cl	-CF ₃
B28 (a) , (b) , e (c)	-Cl	-CH ₂ CF ₃
B29 (a) , (b) , e (c)	-Cl	-OCF ₃
B30 (a) , (b) , e (c)	-Cl	-Cl
B31 (a) , (b) , e (c)	-Cl	-Br
B32 (a) , (b) , e (c)	-Cl	-I
B33 (a) , (b) , e (c)	-Cl	-n-butilo
B34 (a) , (b) , e (c)	-Cl	-n-propilo
B35 (a) , (b) , e (c)	-F	-H
B36 (a) , (b) , e (c)	-F	- <i>terc</i> -butilo
B37 (a) , (b) , e (c)	-F	- <i>iso</i> -butilo
B38 (a) , (b) , e (c)	-F	- <i>sec</i> -butilo
B39 (a) , (b) , e (c)	-F	- <i>iso</i> -propilo
B40 (a) , (b) , e (c)	-F	-n-propilo
B41 (a) , (b) , e (c)	-F	-ciclo-hexilo
B42 (a) , (b) , e (c)	-F	- <i>terc</i> -butoxi
B43 (a) , (b) , e (c)	-F	- <i>iso</i> -propoxi

B44 (a) , (b) , e (c)	-F	-CF ₃
B45 (a) , (b) , e (c)	-F	-CH ₂ CF ₃
B46 (a) , (b) , e (c)	-F	-OCF ₃
B47 (a) , (b) , e (c)	-F	-Cl
B48 (a) , (b) , e (c)	-F	-Br
B49 (a) , (b) , e (c)	-F	-I
B50 (a) , (b) , e (c)	-F	-n-butilo
B51 (a) , (b) , e (c)	-F	-n-propilo
B52 (a) , (b) , e (c)	-CH ₃	-H
B53 (a) , (b) , e (c)	-CH ₃	- <i>iso</i> -butilo
B54 (a) , (b) , e (c)	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo
B55 (a) , (b) , e (c)	-CH ₃	- <i>sec</i> -butilo
B56 (a) , (b) , e (c)	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo
B57 (a) , (b) , e (c)	-CH ₃	-n-propilo
B58 (a) , (b) , e (c)	-CH ₃	-ciclo-hexilo
B59 (a) , (b) , e (c)	-CH ₃	- <i>terc</i> -butoxi
B60 (a) , (b) , e (c)	-CH ₃	- <i>iso</i> -propoxi
B61 (a) , (b) , e (c)	-CH ₃	-CF ₃
B62 (a) , (b) , e (c)	-CH ₃	-CH ₂ CF ₃
B63 (a) , (b) , e (c)	-CH ₃	-OCF ₃
B64 (a) , (b) , e (c)	-CH ₃	-Cl
B65 (a) , (b) , e (c)	-CH ₃	-Br
B66 (a) , (b) , e (c)	-CH ₃	-I
B67 (a) , (b) , e (c)	-CH ₃	-n-butilo
B68 (a) , (b) , e (c)	-CH ₃	-n-propilo
B69 (a) , (b) , e (c)	-CF ₃	-H
B70 (a) , (b) , e (c)	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo
B71 (a) , (b) , e (c)	-CF ₃	- <i>iso</i> -butilo
B72 (a) , (b) , e (c)	-CF ₃	- <i>sec</i> -butilo
B73 (a) , (b) , e (c)	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo
B74 (a) , (b) , e (c)	-CF ₃	-n-propilo

B75 (a) , (b) , e (c)	-CF ₃	-ciclo-hexilo
B76 (a) , (b) , e (c)	-CF ₃	- <i>terc</i> -butoxi
B77 (a) , (b) , e (c)	-CF ₃	- <i>iso</i> -propoxi
B78 (a) , (b) , e (c)	-CF ₃	-CF ₃
B79 (a) , (b) , e (c)	-CF ₃	-CH ₂ CF ₃
B80 (a) , (b) , e (c)	-CF ₃	-OCF ₃
B81 (a) , (b) , e (c)	-CF ₃	-Cl
B82 (a) , (b) , e (c)	-CF ₃	-Br
B83 (a) , (b) , e (c)	-CF ₃	-I
B84 (a) , (b) , e (c)	-CF ₃	-n-butilo
B85 (a) , (b) , e (c)	-CF ₃	-n-propilo
B86 (a) , (b) , e (c)	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butilo
B87 (a) , (b) , e (c)	-CHF ₂	-H
B88 (a) , (b) , e (c)	-CHF ₂	- <i>iso</i> -butilo
B89 (a) , (b) , e (c)	-CHF ₂	- <i>sec</i> -butilo
B90 (a) , (b) , e (c)	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo
B91 (a) , (b) , e (c)	-CHF ₂	-n-propilo
B92 (a) , (b) , e (c)	-CHF ₂	-ciclo-hexilo
B93 (a) , (b) , e (c)	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butoxi
B94 (a) , (b) , e (c)	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propoxi
B95 (a) , (b) , e (c)	-CHF ₂	-CF ₃
B96 (a) , (b) , e (c)	-CHF ₂	-CH ₂ CF ₃
B97 (a) , (b) , e (c)	-CHF ₂	-OCF ₃
B98 (a) , (b) , e (c)	-CHF ₂	-Cl
B99 (a) , (b) , e (c)	-CHF ₂	-Br
B100 (a) , (b) , e (c)	-CHF ₂	-I
B101 (a) , (b) , e (c)	-CHF ₂	-n-butilo
B102 (a) , (b) , e (c)	-CHF ₂	-n-propilo
B103 (a) , (b) , e (c)	-OH	-H
B104 (a) , (b) , e (c)	-OH	- <i>terc</i> -butilo
B105 (a) , (b) , e (c)	-OH	- <i>iso</i> -butilo

B106 (a) , (b) , e (c)	-OH	- <i>sec</i> -butilo
B107 (a) , (b) , e (c)	-OH	- <i>iso</i> -propilo
B108 (a) , (b) , e (c)	-OH	- <i>n</i> -propilo
B109 (a) , (b) , e (c)	-OH	-ciclo-hexilo
B110 (a) , (b) , e (c)	-OH	- <i>terc</i> -butoxi
B111 (a) , (b) , e (c)	-OH	- <i>iso</i> -propoxi
B112 (a) , (b) , e (c)	-OH	-CF ₃
B113 (a) , (b) , e (c)	-OH	-CH ₂ CF ₃
B114 (a) , (b) , e (c)	-OH	-OCF ₃
B115 (a) , (b) , e (c)	-OH	-Cl
B116 (a) , (b) , e (c)	-OH	-Br
B117 (a) , (b) , e (c)	-OH	-I
B118 (a) , (b) , e (c)	-OH	- <i>n</i> -butilo
B119 (a) , (b) , e (c)	-OH	- <i>n</i> -propilo
B120 (a) , (b) , e (c)	-NO ₂	-H
B121 (a) , (b) , e (c)	-NO ₂	- <i>terc</i> -butilo
B122 (a) , (b) , e (c)	-NO ₂	- <i>iso</i> -butilo
B123 (a) , (b) , e (c)	-NO ₂	- <i>sec</i> -butilo
B124 (a) , (b) , e (c)	-NO ₂	- <i>iso</i> -propilo
B125 (a) , (b) , e (c)	-NO ₂	- <i>n</i> -propilo
B126 (a) , (b) , e (c)	-NO ₂	-ciclo-hexilo
B127 (a) , (b) , e (c)	-NO ₂	- <i>terc</i> -butoxi
B128 (a) , (b) , e (c)	-NO ₂	- <i>iso</i> -propoxi
B129 (a) , (b) , e (c)	-NO ₂	-CF ₃
B130 (a) , (b) , e (c)	-NO ₂	-CH ₂ CF ₃
B131 (a) , (b) , e (c)	-NO ₂	-OCF ₃
B132 (a) , (b) , e (c)	-NO ₂	-Cl
B133 (a) , (b) , e (c)	-NO ₂	-Br
B134 (a) , (b) , e (c)	-NO ₂	-I
B135 (a) , (b) , e (c)	-NO ₂	- <i>n</i> -butilo
B136 (a) , (b) , e (c)	-NO ₂	- <i>n</i> -propilo

B137 (a) , (b) , e (c)	-CN	-H
B138 (a) , (b) , e (c)	-CN	- <i>terc</i> -butilo
B139 (a) , (b) , e (c)	-CN	- <i>iso</i> -butilo
B140 (a) , (b) , e (c)	-CN	- <i>sec</i> -butilo
B141 (a) , (b) , e (c)	-CN	- <i>iso</i> -propilo
B142 (a) , (b) , e (c)	-CN	-n-propilo
B143 (a) , (b) , e (c)	-CN	-ciclo-hexilo
B144 (a) , (b) , e (c)	-CN	- <i>terc</i> -butoxi
B145 (a) , (b) , e (c)	-CN	- <i>iso</i> -propoxi
B146 (a) , (b) , e (c)	-CN	-CF ₃
B147 (a) , (b) , e (c)	-CN	-CH ₂ CF ₃
B148 (a) , (b) , e (c)	-CN	-OCF ₃
B149 (a) , (b) , e (c)	-CN	-Cl
B150 (a) , (b) , e (c)	-CN	-Br
B151 (a) , (b) , e (c)	-CN	-I
B152 (a) , (b) , e (c)	-CN	-n-butilo
B153 (a) , (b) , e (c)	-CN	-n-propilo
B154 (a) , (b) , e (c)	-Br	-H
B155 (a) , (b) , e (c)	-Br	- <i>terc</i> -butilo
B156 (a) , (b) , e (c)	-Br	- <i>iso</i> -butilo
B157 (a) , (b) , e (c)	-Br	- <i>sec</i> -butilo
B158 (a) , (b) , e (c)	-Br	- <i>iso</i> -propilo
B159 (a) , (b) , e (c)	-Br	-n-propilo
B160 (a) , (b) , e (c)	-Br	-ciclo-hexilo
B161 (a) , (b) , e (c)	-Br	- <i>terc</i> -butoxi
B162 (a) , (b) , e (c)	-Br	- <i>iso</i> -propoxi
B163 (a) , (b) , e (c)	-Br	-CF ₃
B164 (a) , (b) , e (c)	-Br	-CH ₂ CF ₃
B165 (a) , (b) , e (c)	-Br	-OCF ₃
B166 (a) , (b) , e (c)	-Br	-Cl
B167 (a) , (b) , e (c)	-Br	-Br

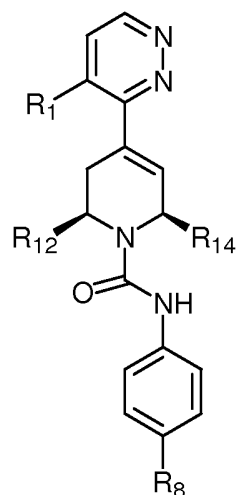
B168 (a), (b), e (c)	-Br	-I
B169 (a), (b), e (c)	-Br	-n-butilo
B170 (a), (b), e (c)	-Br	-n-propilo
B171 (a), (b), e (c)	-I	- <i>terc</i> -butilo
B172 (a), (b), e (c)	-I	-H
B173 (a), (b), e (c)	-I	- <i>iso</i> -butilo
B174 (a), (b), e (c)	-I	- <i>sec</i> -butilo
B175 (a), (b), e (c)	-I	- <i>iso</i> -propilo
B176 (a), (b), e (c)	-I	-n-propilo
B177 (a), (b), e (c)	-I	-ciclo-hexilo
B178 (a), (b), e (c)	-I	- <i>terc</i> -butoxi
B179 (a), (b), e (c)	-I	- <i>iso</i> -propoxi
B180 (a), (b), e (c)	-I	-CF ₃
B181 (a), (b), e (c)	-I	-CH ₂ CF ₃
B182 (a), (b), e (c)	-I	-OCF ₃
B183 (a), (b), e (c)	-I	-Cl
B184 (a), (b), e (c)	-I	-Br
B185 (a), (b), e (c)	-I	-I
B186 (a), (b), e (c)	-I	-n-butilo
B187 (a), (b), e (c)	-I	-n-propilo

(a) significa que R₁₂ representa -H e R₁₄ representa -CH₃.

(b) significa que R₁₂ representa -CH₃ e R₁₄ representa -H.

(c) significa que R₁₂ e R₁₄ representam, cada um, -H.

Quadro 3



(Ic)

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

Composto	R ₁	R ₈
C01(a), (b), e (c)	-H	-H
C02(a), (b), e (c)	-H	- <i>terc</i> -butilo
C03(a), (b), e (c)	-H	- <i>iso</i> -butilo
C04(a), (b), e (c)	-H	- <i>sec</i> -butilo
C05(a), (b), e (c)	-H	- <i>iso</i> -propilo
C06(a), (b), e (c)	-H	-n-propilo
C07(a), (b), e (c)	-H	-ciclo-hexilo
C08(a), (b), e (c)	-H	- <i>terc</i> -butoxi
C09(a), (b), e (c)	-H	- <i>iso</i> -propoxi
C10(a), (b), e (c)	-H	-CF ₃
C11(a), (b), e (c)	-H	-CH ₂ CF ₃
C12(a), (b), e (c)	-H	-OCF ₃
C13(a), (b), e (c)	-H	-Cl
C14(a), (b), e (c)	-H	-Br
C15(a), (b), e (c)	-H	-I
C16(a), (b), e (c)	-H	-n-butilo
C17(a), (b), e (c)	-H	-n-propilo
C18(a), (b), e (c)	-Cl	-H

C19(a), (b), e (c)	-Cl	- <i>terc</i> -butilo
C20(a), (b), e (c)	-Cl	- <i>iso</i> -butilo
C21(a), (b), e (c)	-Cl	- <i>sec</i> -butilo
C22(a), (b), e (c)	-Cl	- <i>iso</i> -propilo
C23(a), (b), e (c)	-Cl	-n-propilo
C24(a), (b), e (c)	-Cl	-ciclo-hexilo
C25(a), (b), e (c)	-Cl	- <i>terc</i> -butoxi
C26(a), (b), e (c)	-Cl	- <i>iso</i> -propoxi
C27(a), (b), e (c)	-Cl	-CF ₃
C28(a), (b), e (c)	-Cl	-CH ₂ CF ₃
C29(a), (b), e (c)	-Cl	-OCF ₃
C30(a), (b), e (c)	-Cl	-Cl
C31(a), (b), e (c)	-Cl	-Br
C32(a), (b), e (c)	-Cl	-I
C33(a), (b), e (c)	-Cl	-n-butilo
C34(a), (b), e (c)	-Cl	-n-propilo
C35(a), (b), e (c)	-F	-H
C36(a), (b), e (c)	-F	- <i>terc</i> -butilo
C37(a), (b), e (c)	-F	- <i>iso</i> -butilo
C38(a), (b), e (c)	-F	- <i>sec</i> -butilo
C39(a), (b), e (c)	-F	- <i>iso</i> -propilo
C40(a), (b), e (c)	-F	-n-propilo
C41(a), (b), e (c)	-F	-ciclo-hexilo
C42(a), (b), e (c)	-F	- <i>terc</i> -butoxi
C43(a), (b), e (c)	-F	- <i>iso</i> -propoxi
C44(a), (b), e (c)	-F	-CF ₃
C45(a), (b), e (c)	-F	-CH ₂ CF ₃
C46(a), (b), e (c)	-F	-OCF ₃
C47(a), (b), e (c)	-F	-Cl
C48(a), (b), e (c)	-F	-Br
C49(a), (b), e (c)	-F	-I
C50(a), (b), e (c)	-F	-n-butilo

C51(a), (b), e (c)	-F	-n-propilo
C52(a), (b), e (c)	-CH ₃	-H
C53(a), (b), e (c)	-CH ₃	- <i>iso</i> -butilo
C54(a), (b), e (c)	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo
C55(a), (b), e (c)	-CH ₃	- <i>sec</i> -butilo
C56(a), (b), e (c)	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo
C57(a), (b), e (c)	-CH ₃	-n-propilo
C58(a), (b), e (c)	-CH ₃	-ciclo-hexilo
C59(a), (b), e (c)	-CH ₃	- <i>terc</i> -butoxi
C60(a), (b), e (c)	-CH ₃	- <i>iso</i> -propoxi
C61(a), (b), e (c)	-CH ₃	-CF ₃
C62(a), (b), e (c)	-CH ₃	-CH ₂ CF ₃
C63(a), (b), e (c)	-CH ₃	-OCF ₃
C64(a), (b), e (c)	-CH ₃	-Cl
C65(a), (b), e (c)	-CH ₃	-Br
C66(a), (b), e (c)	-CH ₃	-I
C67(a), (b), e (c)	-CH ₃	-n-butilo
C68(a), (b), e (c)	-CH ₃	-n-propilo
C69(a), (b), e (c)	-CF ₃	-H
C70(a), (b), e (c)	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo
C71(a), (b), e (c)	-CF ₃	- <i>iso</i> -butilo
C72(a), (b), e (c)	-CF ₃	- <i>sec</i> -butilo
C73(a), (b), e (c)	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo
C74(a), (b), e (c)	-CF ₃	-n-propilo
C75(a), (b), e (c)	-CF ₃	-ciclo-hexilo
C76(a), (b), e (c)	-CF ₃	- <i>terc</i> -butoxi
C77(a), (b), e (c)	-CF ₃	- <i>iso</i> -propoxi
C78(a), (b), e (c)	-CF ₃	-CF ₃
C79(a), (b), e (c)	-CF ₃	-CH ₂ CF ₃
C80(a), (b), e (c)	-CF ₃	-OCF ₃
C81(a), (b), e (c)	-CF ₃	-Cl
C82(a), (b), e (c)	-CF ₃	-Br

C83(a), (b), e (c)	-CF ₃	-I
C84(a), (b), e (c)	-CF ₃	-n-butilo
C85(a), (b), e (c)	-CF ₃	-n-propilo
C86(a), (b), e (c)	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butilo
C87(a), (b), e (c)	-CHF ₂	-H
C88(a), (b), e (c)	-CHF ₂	- <i>iso</i> -butilo
C89(a), (b), e (c)	-CHF ₂	- <i>sec</i> -butilo
C90(a), (b), e (c)	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo
C91(a), (b), e (c)	-CHF ₂	-n-propilo
C92(a), (b), e (c)	-CHF ₂	-ciclo-hexilo
C93(a), (b), e (c)	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butoxi
C94(a), (b), e (c)	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propoxi
C95(a), (b), e (c)	-CHF ₂	-CF ₃
C96(a), (b), e (c)	-CHF ₂	-CH ₂ CF ₃
C97(a), (b), e (c)	-CHF ₂	-OCF ₃
C98(a), (b), e (c)	-CHF ₂	-Cl
C99(a), (b), e (c)	-CHF ₂	-Br
C100(a), (b), e (c)	-CHF ₂	-I
C101(a), (b), e (c)	-CHF ₂	-n-butilo
C102(a), (b), e (c)	-CHF ₂	-n-propilo
C103(a), (b), e (c)	-OH	-H
C104(a), (b), e (c)	-OH	- <i>terc</i> -butilo
C105(a), (b), e (c)	-OH	- <i>iso</i> -butilo
C106(a), (b), e (c)	-OH	- <i>sec</i> -butilo
C107(a), (b), e (c)	-OH	- <i>iso</i> -propilo
C108(a), (b), e (c)	-OH	-n-propilo
C109(a), (b), e (c)	-OH	-ciclo-hexilo
C110(a), (b), e (c)	-OH	- <i>terc</i> -butoxi
C111(a), (b), e (c)	-OH	- <i>iso</i> -propoxi
C112(a), (b), e (c)	-OH	-CF ₃
C113(a), (b), e (c)	-OH	-CH ₂ CF ₃
C114(a), (b), e (c)	-OH	-OCF ₃

C115(a), (b), e (c)	-OH	-Cl
C116(a), (b), e (c)	-OH	-Br
C117(a), (b), e (c)	-OH	-I
C118(a), (b), e (c)	-OH	-n-butilo
C119(a), (b), e (c)	-OH	-n-propilo
C120(a), (b), e (c)	-NO ₂	-H
C121(a), (b), e (c)	-NO ₂	-terc-butilo
C122(a), (b), e (c)	-NO ₂	-iso-butilo
C123(a), (b), e (c)	-NO ₂	-sec-butilo
C124(a), (b), e (c)	-NO ₂	-iso-propilo
C125(a), (b), e (c)	-NO ₂	-n-propilo
C126(a), (b), e (c)	-NO ₂	-ciclo-hexilo
C127(a), (b), e (c)	-NO ₂	-terc-butoxi
C128(a), (b), e (c)	-NO ₂	-iso-propoxi
C129(a), (b), e (c)	-NO ₂	-CF ₃
C130(a), (b), e (c)	-NO ₂	-CH ₂ CF ₃
C131(a), (b), e (c)	-NO ₂	-OCF ₃
C132(a), (b), e (c)	-NO ₂	-Cl
C133(a), (b), e (c)	-NO ₂	-Br
C134(a), (b), e (c)	-NO ₂	-I
C135(a), (b), e (c)	-NO ₂	-n-butilo
C136(a), (b), e (c)	-NO ₂	-n-propilo
C137(a), (b), e (c)	-CN	-H
C138(a), (b), e (c)	-CN	-terc-butilo
C139(a), (b), e (c)	-CN	-iso-butilo
C140(a), (b), e (c)	-CN	-sec-butilo
C141(a), (b), e (c)	-CN	-iso-propilo
C142(a), (b), e (c)	-CN	-n-propilo
C143(a), (b), e (c)	-CN	-ciclo-hexilo
C144(a), (b), e (c)	-CN	-terc-butoxi
C145(a), (b), e (c)	-CN	-iso-propoxi
C146(a), (b), e (c)	-CN	-CF ₃

C147(a), (b), e (c)	-CN	-CH ₂ CF ₃
C148(a), (b), e (c)	-CN	-OCF ₃
C149(a), (b), e (c)	-CN	-Cl
C150(a), (b), e (c)	-CN	-Br
C151(a), (b), e (c)	-CN	-I
C152(a), (b), e (c)	-CN	-n-butilo
C153(a), (b), e (c)	-CN	-n-propilo
C154(a), (b), e (c)	-Br	-H
C155(a), (b), e (c)	-Br	- <i>terc</i> -butilo
C156(a), (b), e (c)	-Br	- <i>iso</i> -butilo
C157(a), (b), e (c)	-Br	- <i>sec</i> -butilo
C158(a), (b), e (c)	-Br	- <i>iso</i> -propilo
C159(a), (b), e (c)	-Br	-n-propilo
C160(a), (b), e (c)	-Br	-ciclo-hexilo
C161(a), (b), e (c)	-Br	- <i>terc</i> -butoxi
C162(a), (b), e (c)	-Br	- <i>iso</i> -propoxi
C163(a), (b), e (c)	-Br	-CF ₃
C164(a), (b), e (c)	-Br	-CH ₂ CF ₃
C165(a), (b), e (c)	-Br	-OCF ₃
C166(a), (b), e (c)	-Br	-Cl
C167(a), (b), e (c)	-Br	-Br
C168(a), (b), e (c)	-Br	-I
C169(a), (b), e (c)	-Br	-n-butilo
C170(a), (b), e (c)	-Br	-n-propilo
C171(a), (b), e (c)	-I	- <i>terc</i> -butilo
C172(a), (b), e (c)	-I	-H
C173(a), (b), e (c)	-I	- <i>iso</i> -butilo
C174(a), (b), e (c)	-I	- <i>sec</i> -butilo
C175(a), (b), e (c)	-I	- <i>iso</i> -propilo
C176(a), (b), e (c)	-I	-n-propilo
C177(a), (b), e (c)	-I	-ciclo-hexilo
C178(a), (b), e (c)	-I	- <i>terc</i> -butoxi

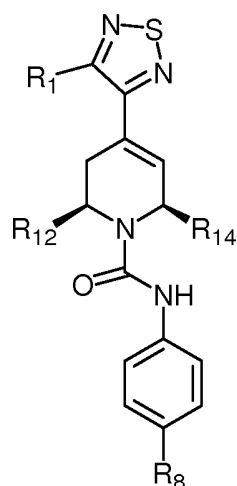
C179(a), (b), e (c)	-I	-iso-propoxi
C180(a), (b), e (c)	-I	-CF ₃
C181(a), (b), e (c)	-I	-CH ₂ CF ₃
C182(a), (b), e (c)	-I	-OCF ₃
C183(a), (b), e (c)	-I	-Cl
C184(a), (b), e (c)	-I	-Br
C185(a), (b), e (c)	-I	-I
C186(a), (b), e (c)	-I	-n-butilo
C187(a), (b), e (c)	-I	-n-propilo

(a) significa que R₁₂ representa -H e R₁₄ representa -CH₃.

(b) significa que R₁₂ representa -CH₃ e R₁₄ representa -H.

(c) significa que R₁₂ e R₁₄ representam, cada um, -H.

Quadro 4



(Id)

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

Composto	R ₁	R ₈
D01(a), (b), e (c)	-H	-H
D02(a), (b), e (c)	-H	- <i>terc</i> -butilo
D03(a), (b), e (c)	-H	- <i>iso</i> -butilo
D04(a), (b), e (c)	-H	- <i>sec</i> -butilo
D05(a), (b), e (c)	-H	- <i>iso</i> -propilo

D06(a), (b), e (c)	-H	-n-propilo
D07(a), (b), e (c)	-H	-ciclo-hexilo
D08(a), (b), e (c)	-H	- <i>terc</i> -butoxi
D09(a), (b), e (c)	-H	- <i>iso</i> -propoxi
D10(a), (b), e (c)	-H	-CF ₃
D11(a), (b), e (c)	-H	-CH ₂ CF ₃
D12(a), (b), e (c)	-H	-OCF ₃
D13(a), (b), e (c)	-H	-Cl
D14(a), (b), e (c)	-H	-Br
D15(a), (b), e (c)	-H	-I
D16(a), (b), e (c)	-H	-n-butilo
D17(a), (b), e (c)	-H	-n-propilo
D18(a), (b), e (c)	-Cl	-H
D19(a), (b), e (c)	-Cl	- <i>terc</i> -butilo
D20(a), (b), e (c)	-Cl	- <i>iso</i> -butilo
D21(a), (b), e (c)	-Cl	- <i>sec</i> -butilo
D22(a), (b), e (c)	-Cl	- <i>iso</i> -propilo
D23(a), (b), e (c)	-Cl	-n-propilo
D24(a), (b), e (c)	-Cl	-ciclo-hexilo
D25(a), (b), e (c)	-Cl	- <i>terc</i> -butoxi
D26(a), (b), e (c)	-Cl	- <i>iso</i> -propoxi
D27(a), (b), e (c)	-Cl	-CF ₃
D28(a), (b), e (c)	-Cl	-CH ₂ CF ₃
D29(a), (b), e (c)	-Cl	-OCF ₃
D30(a), (b), e (c)	-Cl	-Cl
D31(a), (b), e (c)	-Cl	-Br
D32(a), (b), e (c)	-Cl	-I
D33(a), (b), e (c)	-Cl	-n-butilo
D34(a), (b), e (c)	-Cl	-n-propilo
D35(a), (b), e (c)	-F	-H
D36(a), (b), e (c)	-F	- <i>terc</i> -butilo
D37(a), (b), e (c)	-F	- <i>iso</i> -butilo

D38 (a), (b), e (c)	-F	- <i>sec</i> -butilo
D39 (a), (b), e (c)	-F	- <i>iso</i> -propilo
D40 (a), (b), e (c)	-F	- <i>n</i> -propilo
D41 (a), (b), e (c)	-F	-ciclo-hexilo
D42 (a), (b), e (c)	-F	- <i>terc</i> -butoxi
D43 (a), (b), e (c)	-F	- <i>iso</i> -propoxi
D44 (a), (b), e (c)	-F	-CF ₃
D45 (a), (b), e (c)	-F	-CH ₂ CF ₃
D46 (a), (b), e (c)	-F	-OCF ₃
D47 (a), (b), e (c)	-F	-Cl
D48 (a), (b), e (c)	-F	-Br
D49 (a), (b), e (c)	-F	-I
D50 (a), (b), e (c)	-F	- <i>n</i> -butilo
D51 (a), (b), e (c)	-F	- <i>n</i> -propilo
D52 (a), (b), e (c)	-CH ₃	-H
D53 (a), (b), e (c)	-CH ₃	- <i>iso</i> -butilo
D54 (a), (b), e (c)	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo
D55 (a), (b), e (c)	-CH ₃	- <i>sec</i> -butilo
D56 (a), (b), e (c)	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo
D57 (a), (b), e (c)	-CH ₃	- <i>n</i> -propilo
D58 (a), (b), e (c)	-CH ₃	-ciclo-hexilo
D59 (a), (b), e (c)	-CH ₃	- <i>terc</i> -butoxi
D60 (a), (b), e (c)	-CH ₃	- <i>iso</i> -propoxi
D61 (a), (b), e (c)	-CH ₃	-CF ₃
D62 (a), (b), e (c)	-CH ₃	-CH ₂ CF ₃
D63 (a), (b), e (c)	-CH ₃	-OCF ₃
D64 (a), (b), e (c)	-CH ₃	-Cl
D65 (a), (b), e (c)	-CH ₃	-Br
D66 (a), (b), e (c)	-CH ₃	-I
D67 (a), (b), e (c)	-CH ₃	- <i>n</i> -butilo
D68 (a), (b), e (c)	-CH ₃	- <i>n</i> -propilo
D69 (a), (b), e (c)	-CF ₃	-H

D70(a), (b), e (c)	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo
D71(a), (b), e (c)	-CF ₃	- <i>iso</i> -butilo
D72(a), (b), e (c)	-CF ₃	- <i>sec</i> -butilo
D73(a), (b), e (c)	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo
D74(a), (b), e (c)	-CF ₃	-n-propilo
D75(a), (b), e (c)	-CF ₃	-ciclo-hexilo
D76(a), (b), e (c)	-CF ₃	- <i>terc</i> -butoxi
D77(a), (b), e (c)	-CF ₃	- <i>iso</i> -propoxi
D78(a), (b), e (c)	-CF ₃	-CF ₃
D79(a), (b), e (c)	-CF ₃	-CH ₂ CF ₃
D80(a), (b), e (c)	-CF ₃	-OCF ₃
D81(a), (b), e (c)	-CF ₃	-Cl
D82(a), (b), e (c)	-CF ₃	-Br
D83(a), (b), e (c)	-CF ₃	-I
D84(a), (b), e (c)	-CF ₃	-n-butilo
D85(a), (b), e (c)	-CF ₃	-n-propilo
D86(a), (b), e (c)	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butilo
D87(a), (b), e (c)	-CHF ₂	-H
D88(a), (b), e (c)	-CHF ₂	- <i>iso</i> -butilo
D89(a), (b), e (c)	-CHF ₂	- <i>sec</i> -butilo
D90(a), (b), e (c)	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo
D91(a), (b), e (c)	-CHF ₂	-n-propilo
D92(a), (b), e (c)	-CHF ₂	-ciclo-hexilo
D93(a), (b), e (c)	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butoxi
D94(a), (b), e (c)	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propoxi
D95(a), (b), e (c)	-CHF ₂	-CF ₃
D96(a), (b), e (c)	-CHF ₂	-CH ₂ CF ₃
D97(a), (b), e (c)	-CHF ₂	-OCF ₃
D98(a), (b), e (c)	-CHF ₂	-Cl
D99(a), (b), e (c)	-CHF ₂	-Br
D100(a), (b), e (c)	-CHF ₂	-I
D101(a), (b), e (c)	-CHF ₂	-n-butilo

D102(a), (b), e (c)	-CHF ₂	-n-propilo
D103(a), (b), e (c)	-OH	-H
D104(a), (b), e (c)	-OH	- <i>terc</i> -butilo
D105(a), (b), e (c)	-OH	- <i>iso</i> -butilo
D106(a), (b), e (c)	-OH	- <i>sec</i> -butilo
D107(a), (b), e (c)	-OH	- <i>iso</i> -propilo
D108(a), (b), e (c)	-OH	-n-propilo
D109(a), (b), e (c)	-OH	-ciclo-hexilo
D110(a), (b), e (c)	-OH	- <i>terc</i> -butoxi
D111(a), (b), e (c)	-OH	- <i>iso</i> -propoxi
D112(a), (b), e (c)	-OH	-CF ₃
D113(a), (b), e (c)	-OH	-CH ₂ CF ₃
D114(a), (b), e (c)	-OH	-OCF ₃
D115(a), (b), e (c)	-OH	-Cl
D116(a), (b), e (c)	-OH	-Br
D117(a), (b), e (c)	-OH	-I
D118(a), (b), e (c)	-OH	-n-butilo
D119(a), (b), e (c)	-OH	-n-propilo
D120(a), (b), e (c)	-NO ₂	-H
D121(a), (b), e (c)	-NO ₂	- <i>terc</i> -butilo
D122(a), (b), e (c)	-NO ₂	- <i>iso</i> -butilo
D123(a), (b), e (c)	-NO ₂	- <i>sec</i> -butilo
D124(a), (b), e (c)	-NO ₂	- <i>iso</i> -propilo
D125(a), (b), e (c)	-NO ₂	-n-propilo
D126(a), (b), e (c)	-NO ₂	-ciclo-hexilo
D127(a), (b), e (c)	-NO ₂	- <i>terc</i> -butoxi
D128(a), (b), e (c)	-NO ₂	- <i>iso</i> -propoxi
D129(a), (b), e (c)	-NO ₂	-CF ₃
D130(a), (b), e (c)	-NO ₂	-CH ₂ CF ₃
D131(a), (b), e (c)	-NO ₂	-OCF ₃
D132(a), (b), e (c)	-NO ₂	-Cl
D133(a), (b), e (c)	-NO ₂	-Br

D134 (a), (b), e (c)	-NO ₂	-I
D135 (a), (b), e (c)	-NO ₂	-n-butilo
D136 (a), (b), e (c)	-NO ₂	-n-propilo
D137 (a), (b), e (c)	-CN	-H
D138 (a), (b), e (c)	-CN	- <i>terc</i> -butilo
D139 (a), (b), e (c)	-CN	- <i>iso</i> -butilo
D140 (a), (b), e (c)	-CN	- <i>sec</i> -butilo
D141 (a), (b), e (c)	-CN	- <i>iso</i> -propilo
D142 (a), (b), e (c)	-CN	-n-propilo
D143 (a), (b), e (c)	-CN	-ciclo-hexilo
D144 (a), (b), e (c)	-CN	- <i>terc</i> -butoxi
D145 (a), (b), e (c)	-CN	- <i>iso</i> -propoxi
D146 (a), (b), e (c)	-CN	-CF ₃
D147 (a), (b), e (c)	-CN	-CH ₂ CF ₃
D148 (a), (b), e (c)	-CN	-OCF ₃
D149 (a), (b), e (c)	-CN	-Cl
D150 (a), (b), e (c)	-CN	-Br
D151 (a), (b), e (c)	-CN	-I
D152 (a), (b), e (c)	-CN	-n-butilo
D153 (a), (b), e (c)	-CN	-n-propilo
D154 (a), (b), e (c)	-Br	-H
D155 (a), (b), e (c)	-Br	- <i>terc</i> -butilo
D156 (a), (b), e (c)	-Br	- <i>iso</i> -butilo
D157 (a), (b), e (c)	-Br	- <i>sec</i> -butilo
D158 (a), (b), e (c)	-Br	- <i>iso</i> -propilo
D159 (a), (b), e (c)	-Br	-n-propilo
D160 (a), (b), e (c)	-Br	-ciclo-hexilo
D161 (a), (b), e (c)	-Br	- <i>terc</i> -butoxi
D162 (a), (b), e (c)	-Br	- <i>iso</i> -propoxi
D163 (a), (b), e (c)	-Br	-CF ₃
D164 (a), (b), e (c)	-Br	-CH ₂ CF ₃
D165 (a), (b), e (c)	-Br	-OCF ₃

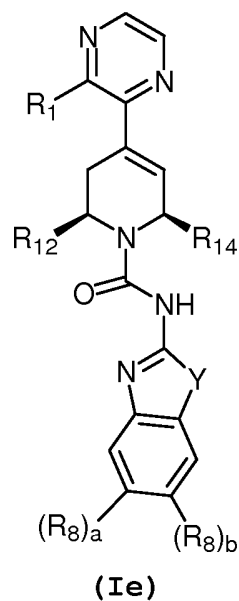
D166(a), (b), e (c)	-Br	-Cl
D167(a), (b), e (c)	-Br	-Br
D168(a), (b), e (c)	-Br	-I
D169(a), (b), e (c)	-Br	-n-butilo
D170(a), (b), e (c)	-Br	-n-propilo
D171(a), (b), e (c)	-I	- <i>terc</i> -butilo
D172(a), (b), e (c)	-I	-H
D173(a), (b), e (c)	-I	- <i>iso</i> -butilo
D174(a), (b), e (c)	-I	- <i>sec</i> -butilo
D175(a), (b), e (c)	-I	- <i>iso</i> -propilo
D176(a), (b), e (c)	-I	-n-propilo
D177(a), (b), e (c)	-I	-ciclo-hexilo
D178(a), (b), e (c)	-I	- <i>terc</i> -butoxi
D179(a), (b), e (c)	-I	- <i>iso</i> -propoxi
D180(a), (b), e (c)	-I	-CF ₃
D181(a), (b), e (c)	-I	-CH ₂ CF ₃
D182(a), (b), e (c)	-I	-OCF ₃
D183(a), (b), e (c)	-I	-Cl
D184(a), (b), e (c)	-I	-Br
D185(a), (b), e (c)	-I	-I
D186(a), (b), e (c)	-I	-n-butilo
D187(a), (b), e (c)	-I	-n-propilo

(a) significa que R₁₂ representa H e R₁₄ representa -CH₃.

(b) significa que R₁₂ representa -CH₃ e R₁₄ representa -H.

(c) significa que R₁₂ e R₁₄ representam, cada um, -H.

Quadro 5



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

Composto	Y	R ₁	(R ₈) _a	(R ₈) _b
E01 (a), (b), e (c)	S	-H	-Cl	-H
E02 (a), (b), e (c)	S	-H	-Br	-H
E03 (a), (b), e (c)	S	-H	-F	-H
E04 (a), (b), e (c)	S	-H	-CH ₃	-H
E05 (a), (b), e (c)	S	-H	-CF ₃	-H
E06 (a), (b), e (c)	S	-H	-OCH ₃	-H
E07 (a), (b), e (c)	S	-H	-OCH ₂ CH ₃	-H
E08 (a), (b), e (c)	S	-H	-OCF ₃	-H
E09 (a), (b), e (c)	S	-H	- <i>terc</i> -butilo	-H
E10 (a), (b), e (c)	S	-H	- <i>iso</i> -propilo	-H
E11 (a), (b), e (c)	S	-H	-CH ₃	-CH ₃
E12 (a), (b), e (c)	S	-H	-H	-H
E13 (a), (b), e (c)	S	-H	-H	-Cl
E14 (a), (b), e (c)	S	-H	-H	-Br
E15 (a), (b), e (c)	S	-H	-H	-F
E16 (a), (b), e (c)	S	-H	-H	-CH ₃
E17 (a), (b), e (c)	S	-H	-H	-CF ₃
E18 (a), (b), e (c)	S	-H	-H	-OCH ₃

E19(a), (b), e (c)	S	-H	-H	-OCH ₂ CH ₃
E20(a), (b), e (c)	S	-H	-H	-OCF ₃
E21(a), (b), e (c)	S	-H	-H	- <i>terc</i> -butilo
E22(a), (b), e (c)	S	-H	-H	- <i>iso</i> -propilo
E23(a), (b), e (c)	S	-Cl	-Cl	-H
E24(a), (b), e (c)	S	-Cl	-Br	-H
E25(a), (b), e (c)	S	-Cl	-F	-H
E26(a), (b), e (c)	S	-Cl	-CH ₃	-H
E27(a), (b), e (c)	S	-Cl	-CF ₃	-H
E28(a), (b), e (c)	S	-Cl	-OCH ₃	-H
E29(a), (b), e (c)	S	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
E30(a), (b), e (c)	S	-Cl	-OCF ₃	-H
E31(a), (b), e (c)	S	-Cl	- <i>terc</i> -butilo	-H
E32(a), (b), e (c)	S	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
E33(a), (b), e (c)	S	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
E34(a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-H
E35(a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-Cl
E36(a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-Br
E37(a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-F
E38(a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-CH ₃
E39(a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-CF ₃
E40(a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-OCH ₃
E41(a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
E42(a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-OCF ₃
E43(a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
E44(a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
E45(a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-OCF ₃
E46(a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
E47(a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
E48(a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-Cl	-H
E49(a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-Br	-H
E50(a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-F	-H
E51(a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-CH ₃	-H

E52(a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-CF ₃	-H
E53(a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-OCH ₃	-H
E54(a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
E55(a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-OCF ₃	-H
E56(a), (b), e (c)	S	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
E57(a), (b), e (c)	S	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
E58(a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
E59(a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	-H
E60(a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	-Cl
E61(a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	-Br
E62(a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	-F
E63(a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	-CH ₃
E64(a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	-CF ₃
E65(a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₃
E66(a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
E67(a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	-OCF ₃
E68(a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
E69(a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
E70(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-Cl	-H
E71(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-Br	-H
E72(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-F	-H
E73(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-CH ₃	-H
E74(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-CF ₃	-H
E75(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-OCH ₃	-H
E76(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
E77(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-OCF ₃	-H
E78(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
E79(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
E80(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
E81(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-H
E82(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-Cl
E83(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-Br
E84(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-F

E85(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-CH ₃
E86(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-CF ₃
E87(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₃
E88(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
E89(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-OCF ₃
E90(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
E91(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
E92(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-Cl	-H
E93(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-Br	-H
E94(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-F	-H
E95(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-H
E96(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-CF ₃	-H
E97(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
E98(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
E99(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
E100(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
E101(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
E102(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
E103(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-H
E104(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-Cl
E105(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-Br
E106(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-F
E107(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-CH ₃
E108(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-CF ₃
E109(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
E110(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
E111(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
E112(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
E113(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
E114(a), (b), e (c)	S	-OH	-Cl	-H
E115(a), (b), e (c)	S	-OH	-Br	-H
E116(a), (b), e (c)	S	-OH	-F	-H
E117(a), (b), e (c)	S	-OH	-CH ₃	-H

E118(a), (b), e (c)	S	-OH	-CF ₃	-H
E119(a), (b), e (c)	S	-OH	-OCH ₃	-H
E120(a), (b), e (c)	S	-OH	-OCH ₂ CH ₃	-H
E121(a), (b), e (c)	S	-OH	-OCF ₃	-H
E122(a), (b), e (c)	S	-OH	- <i>terc</i> -butilo	-H
E123(a), (b), e (c)	S	-OH	- <i>iso</i> -propilo	-H
E124(a), (b), e (c)	S	-OH	-CH ₃	-CH ₃
E125(a), (b), e (c)	S	-OH	-H	-H
E126(a), (b), e (c)	S	-OH	-H	-Cl
E127(a), (b), e (c)	S	-OH	-H	-Br
E128(a), (b), e (c)	S	-OH	-H	-F
E129(a), (b), e (c)	S	-OH	-H	-CH ₃
E130(a), (b), e (c)	S	-OH	-H	-CF ₃
E131(a), (b), e (c)	S	-OH	-H	-OCH ₃
E132(a), (b), e (c)	S	-OH	-H	-OCH ₂ CH ₃
E133(a), (b), e (c)	S	-OH	-H	-OCF ₃
E134(a), (b), e (c)	S	-OH	-H	- <i>terc</i> -butilo
E135(a), (b), e (c)	S	-OH	-H	- <i>iso</i> -propilo
E136(a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-Cl	-H
E137(a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-Br	-H
E138(a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-F	-H
E139(a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-CH ₃	-H
E140(a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-CF ₃	-H
E141(a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-OCH ₃	-H
E142(a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
E143(a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-OCF ₃	-H
E144(a), (b), e (c)	S	-NO ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
E145(a), (b), e (c)	S	-NO ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
E146(a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-CH ₃	-CH ₃
E147(a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	-H
E148(a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	-Cl
E149(a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	-Br
E150(a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	-F

E151(a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	-CH ₃
E152(a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	-CF ₃
E153(a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	-OCH ₃
E154(a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
E155(a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	-OCF ₃
E156(a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
E157(a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
E158(a), (b), e (c)	S	-CN	-Br	-H
E159(a), (b), e (c)	S	-CN	-Cl	-H
E160(a), (b), e (c)	S	-CN	-F	-H
E161(a), (b), e (c)	S	-CN	-CH ₃	-H
E162(a), (b), e (c)	S	-CN	-CF ₃	-H
E163(a), (b), e (c)	S	-CN	-OCH ₃	-H
E164(a), (b), e (c)	S	-CN	-OCH ₂ CH ₃	-H
E165(a), (b), e (c)	S	-CN	-OCF ₃	-H
E166(a), (b), e (c)	S	-CN	- <i>terc</i> -butilo	-H
E167(a), (b), e (c)	S	-CN	- <i>iso</i> -propilo	-H
E168(a), (b), e (c)	S	-CN	-CH ₃	-CH ₃
E169(a), (b), e (c)	S	-CN	-H	-H
E170(a), (b), e (c)	S	-CN	-H	-Cl
E171(a), (b), e (c)	S	-CN	-H	-Br
E172(a), (b), e (c)	S	-CN	-H	-F
E173(a), (b), e (c)	S	-CN	-H	-CH ₃
E174(a), (b), e (c)	S	-CN	-H	-CF ₃
E175(a), (b), e (c)	S	-CN	-H	-OCH ₃
E176(a), (b), e (c)	S	-CN	-H	-OCH ₂ CH ₃
E177(a), (b), e (c)	S	-CN	-H	-OCF ₃
E178(a), (b), e (c)	S	-CN	-H	- <i>terc</i> -butilo
E179(a), (b), e (c)	S	-CN	-H	- <i>iso</i> -propilo
E180(a), (b), e (c)	S	-Br	-Br	-H
E181(a), (b), e (c)	S	-Br	-Cl	-H
E182(a), (b), e (c)	S	-Br	-F	-H
E183(a), (b), e (c)	S	-Br	-CH ₃	-H

E184(a), (b), e (c)	S	-Br	-CF ₃	-H
E185(a), (b), e (c)	S	-Br	-OCH ₃	-H
E186(a), (b), e (c)	S	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
E187(a), (b), e (c)	S	-Br	-OCF ₃	-H
E188(a), (b), e (c)	S	-Br	- <i>terc</i> -butilo	-H
E189(a), (b), e (c)	S	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
E190(a), (b), e (c)	S	-Br	-CH ₃	-CH ₃
E191(a), (b), e (c)	S	-Br	-H	-H
E192(a), (b), e (c)	S	-Br	-H	-Cl
E193(a), (b), e (c)	S	-Br	-H	-Br
E194(a), (b), e (c)	S	-Br	-H	-F
E195(a), (b), e (c)	S	-Br	-H	-CH ₃
E196(a), (b), e (c)	S	-Br	-H	-CF ₃
E197(a), (b), e (c)	S	-Br	-H	-OCH ₃
E198(a), (b), e (c)	S	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
E199(a), (b), e (c)	S	-Br	-H	-OCF ₃
E200(a), (b), e (c)	S	-Br	-H	- <i>terc</i> -butilo
E201(a), (b), e (c)	S	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
E202(a), (b), e (c)	S	-I	-Cl	-H
E203(a), (b), e (c)	S	-I	-Br	-H
E204(a), (b), e (c)	S	-I	-F	-H
E205(a), (b), e (c)	S	-I	-CH ₃	-H
E206(a), (b), e (c)	S	-I	-CF ₃	-H
E207(a), (b), e (c)	S	-I	-OCH ₃	-H
E208(a), (b), e (c)	S	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
E209(a), (b), e (c)	S	-I	-OCF ₃	-H
E210(a), (b), e (c)	S	-I	- <i>terc</i> -butilo	-H
E211(a), (b), e (c)	S	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
E212(a), (b), e (c)	S	-I	-CH ₃	-CH ₃
E213(a), (b), e (c)	S	-I	-H	-H
E214(a), (b), e (c)	S	-I	-H	-Cl
E215(a), (b), e (c)	S	-I	-H	-Br
E216(a), (b), e (c)	S	-I	-H	-F

E217(a), (b), e (c)	S	-I	-H	-CH ₃
E218(a), (b), e (c)	S	-I	-H	-CF ₃
E219(a), (b), e (c)	S	-I	-H	-OCH ₃
E220(a), (b), e (c)	S	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
E221(a), (b), e (c)	S	-I	-H	-OCF ₃
E222(a), (b), e (c)	S	-I	-H	- <i>terc</i> -butilo
E223(a), (b), e (c)	S	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo
E224(a), (b), e (c)	O	-H	-Cl	-H
E225(a), (b), e (c)	O	-H	-Br	-H
E226(a), (b), e (c)	O	-H	-F	-H
E227(a), (b), e (c)	O	-H	-CH ₃	-H
E228(a), (b), e (c)	O	-H	-CF ₃	-H
E229(a), (b), e (c)	O	-H	-OCH ₃	-H
E230(a), (b), e (c)	O	-H	-OCH ₂ CH ₃	-H
E231(a), (b), e (c)	O	-H	-OCF ₃	-H
E232(a), (b), e (c)	O	-H	- <i>terc</i> -butilo	-H
E233(a), (b), e (c)	O	-H	- <i>iso</i> -propilo	-H
E234(a), (b), e (c)	O	-H	-CH ₃	-CH ₃
E235(a), (b), e (c)	O	-H	-H	-H
E236(a), (b), e (c)	O	-H	-H	-Cl
E237(a), (b), e (c)	O	-H	-H	-Br
E238(a), (b), e (c)	O	-H	-H	-F
E239(a), (b), e (c)	O	-H	-H	-CH ₃
E240(a), (b), e (c)	O	-H	-H	-CF ₃
E241(a), (b), e (c)	O	-H	-H	-OCH ₃
E242(a), (b), e (c)	O	-H	-H	-OCH ₂ CH ₃
E243(a), (b), e (c)	O	-H	-H	-OCF ₃
E244(a), (b), e (c)	O	-H	-H	- <i>terc</i> -butilo
E245(a), (b), e (c)	O	-H	-H	- <i>iso</i> -propilo
E246(a), (b), e (c)	O	-Cl	-Cl	-H
E247(a), (b), e (c)	O	-Cl	-Br	-H
E248(a), (b), e (c)	O	-Cl	-F	-H
E249(a), (b), e (c)	O	-Cl	-CH ₃	-H

E250(a), (b), e (c)	0	-Cl	-CF ₃	-H
E251(a), (b), e (c)	0	-Cl	-OCH ₃	-H
E252(a), (b), e (c)	0	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
E253(a), (b), e (c)	0	-Cl	-OCF ₃	-H
E254(a), (b), e (c)	0	-Cl	- <i>terc</i> -butilo	-H
E255(a), (b), e (c)	0	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
E256(a), (b), e (c)	0	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
E257(a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	-H
E258(a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	-CH ₃
E259(a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	-Cl
E260(a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	-Br
E261(a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	-F
E262(a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	-CF ₃
E263(a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	-OCH ₃
E264(a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
E265(a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	-OCF ₃
E266(a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
E267(a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
E268(a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	-OCF ₃
E269(a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
E270(a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
E271(a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-Cl	-H
E272(a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-Br	-H
E273(a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-F	-H
E274(a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-CH ₃	-H
E275(a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-CF ₃	-H
E276(a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-OCH ₃	-H
E277(a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
E278(a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-OCF ₃	-H
E279(a), (b), e (c)	0	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
E280(a), (b), e (c)	0	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
E281(a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
E282(a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	-H

E283 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	-Cl
E284 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	-Br
E285 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	-F
E286 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	-CH ₃
E287 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	-CF ₃
E288 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	-OCH ₃
E289 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
E290 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	-OCF ₃
E291 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
E292 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
E293 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-Cl	-H
E294 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-Br	-H
E295 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-F	-H
E296 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-CH ₃	-H
E297 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-CF ₃	-H
E298 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-OCH ₃	-H
E299 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
E300 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-OCF ₃	-H
E301 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
E302 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
E303 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
E304 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	-H
E305 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	-Cl
E306 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	-Br
E307 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	-F
E308 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	-CH ₃
E309 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	-CF ₃
E310 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	-OCH ₃
E311 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
E312 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	-OCF ₃
E313 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
E314 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
E315 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-Cl	-H

E316(a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-Br	-H
E317(a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-F	-H
E318(a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-CH ₃	-H
E319(a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-CF ₃	-H
E320(a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
E321(a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
E322(a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
E323(a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
E324(a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
E325(a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
E326(a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-H
E327(a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-Cl
E328(a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-Br
E329(a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-F
E330(a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-CH ₃
E331(a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-CF ₃
E332(a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
E333(a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
E334(a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
E335(a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
E336(a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
E337(a), (b), e (c)	0	-OH	-Cl	-H
E338(a), (b), e (c)	0	-OH	-Br	-H
E339(a), (b), e (c)	0	-OH	-F	-H
E340(a), (b), e (c)	0	-OH	-CH ₃	-H
E341(a), (b), e (c)	0	-OH	-CF ₃	-H
E342(a), (b), e (c)	0	-OH	-OCH ₃	-H
E343(a), (b), e (c)	0	-OH	-OCH ₂ CH ₃	-H
E344(a), (b), e (c)	0	-OH	-OCF ₃	-H
E345(a), (b), e (c)	0	-OH	- <i>terc</i> -butilo	-H
E346(a), (b), e (c)	0	-OH	- <i>iso</i> -propilo	-H
E347(a), (b), e (c)	0	-OH	-CH ₃	-CH ₃
E348(a), (b), e (c)	0	-OH	-H	-H

E349 (a), (b), e (c)	O	-OH	-H	-Cl
E350 (a), (b), e (c)	O	-OH	-H	-Br
E351 (a), (b), e (c)	O	-OH	-H	-F
E352 (a), (b), e (c)	O	-OH	-H	-CH ₃
E353 (a), (b), e (c)	O	-OH	-H	-CF ₃
E354 (a), (b), e (c)	O	-OH	-H	-OCH ₃
E355 (a), (b), e (c)	O	-OH	-H	-OCH ₂ CH ₃
E356 (a), (b), e (c)	O	-OH	-H	-OCF ₃
E357 (a), (b), e (c)	O	-OH	-H	- <i>terc</i> -butilo
E358 (a), (b), e (c)	O	-OH	-H	- <i>iso</i> -propilo
E359 (a), (b), e (c)	O	-NO ₂	-Cl	-H
E360 (a), (b), e (c)	O	-NO ₂	-Br	-H
E361 (a), (b), e (c)	O	-NO ₂	-F	-H
E362 (a), (b), e (c)	O	-NO ₂	-CH ₃	-H
E363 (a), (b), e (c)	O	-NO ₂	-CF ₃	-H
E364 (a), (b), e (c)	O	-NO ₂	-OCH ₃	-H
E365 (a), (b), e (c)	O	-NO ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
E366 (a), (b), e (c)	O	-NO ₂	-OCF ₃	-H
E367 (a), (b), e (c)	O	-NO ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
E368 (a), (b), e (c)	O	-NO ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
E369 (a), (b), e (c)	O	-NO ₂	-CH ₃	-CH ₃
E370 (a), (b), e (c)	O	-NO ₂	-H	-H
E371 (a), (b), e (c)	O	-NO ₂	-H	-Cl
E372 (a), (b), e (c)	O	-NO ₂	-H	-Br
E373 (a), (b), e (c)	O	-NO ₂	-H	-F
E374 (a), (b), e (c)	O	-NO ₂	-H	-CH ₃
E375 (a), (b), e (c)	O	-NO ₂	-H	-CF ₃
E376 (a), (b), e (c)	O	-NO ₂	-H	-OCH ₃
E377 (a), (b), e (c)	O	-NO ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
E378 (a), (b), e (c)	O	-NO ₂	-H	-OCF ₃
E379 (a), (b), e (c)	O	-NO ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
E380 (a), (b), e (c)	O	-NO ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
E381 (a), (b), e (c)	O	-CN	-Br	-H

E382(a), (b), e (c)	0	-CN	-Cl	-H
E383(a), (b), e (c)	0	-CN	-F	-H
E384(a), (b), e (c)	0	-CN	-CH ₃	-H
E385(a), (b), e (c)	0	-CN	-CF ₃	-H
E386(a), (b), e (c)	0	-CN	-OCH ₃	-H
E387(a), (b), e (c)	0	-CN	-OCH ₂ CH ₃	-H
E388(a), (b), e (c)	0	-CN	-OCF ₃	-H
E389(a), (b), e (c)	0	-CN	- <i>terc</i> -butilo	-H
E390(a), (b), e (c)	0	-CN	- <i>iso</i> -propilo	-H
E391(a), (b), e (c)	0	-CN	-CH ₃	-CH ₃
E392(a), (b), e (c)	0	-CN	-H	-H
E393(a), (b), e (c)	0	-CN	-H	-Cl
E394(a), (b), e (c)	0	-CN	-H	-Br
E395(a), (b), e (c)	0	-CN	-H	-F
E396(a), (b), e (c)	0	-CN	-H	-CH ₃
E397(a), (b), e (c)	0	-CN	-H	-CF ₃
E398(a), (b), e (c)	0	-CN	-H	-OCH ₃
E399(a), (b), e (c)	0	-CN	-H	-OCH ₂ CH ₃
E400(a), (b), e (c)	0	-CN	-H	-OCF ₃
E401(a), (b), e (c)	0	-CN	-H	- <i>terc</i> -butilo
E402(a), (b), e (c)	0	-CN	-H	- <i>iso</i> -propilo
E403(a), (b), e (c)	0	-Br	-Br	-H
E404(a), (b), e (c)	0	-Br	-Cl	-H
E405(a), (b), e (c)	0	-Br	-F	-H
E406(a), (b), e (c)	0	-Br	-CH ₃	-H
E407(a), (b), e (c)	0	-Br	-CF ₃	-H
E408(a), (b), e (c)	0	-Br	-OCH ₃	-H
E409(a), (b), e (c)	0	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
E410(a), (b), e (c)	0	-Br	-OCF ₃	-H
E411(a), (b), e (c)	0	-Br	- <i>terc</i> -butilo	-H
E412(a), (b), e (c)	0	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
E413(a), (b), e (c)	0	-Br	-CH ₃	-CH ₃
E414(a), (b), e (c)	0	-Br	-H	-H

E415 (a), (b), e (c)	O	-Br	-H	-Cl
E416 (a), (b), e (c)	O	-Br	-H	-Br
E417 (a), (b), e (c)	O	-Br	-H	-F
E418 (a), (b), e (c)	O	-Br	-H	-CH ₃
E419 (a), (b), e (c)	O	-Br	-H	-CF ₃
E420 (a), (b), e (c)	O	-Br	-H	-OCH ₃
E421 (a), (b), e (c)	O	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
E422 (a), (b), e (c)	O	-Br	-H	-OCF ₃
E423 (a), (b), e (c)	O	-Br	-H	- <i>terc</i> -butilo
E424 (a), (b), e (c)	O	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
E425 (a), (b), e (c)	O	-I	-Cl	-H
E426 (a), (b), e (c)	O	-I	-Br	-H
E427 (a), (b), e (c)	O	-I	-F	-H
E428 (a), (b), e (c)	O	-I	-CH ₃	-H
E429 (a), (b), e (c)	O	-I	-CF ₃	-H
E430 (a), (b), e (c)	O	-I	-OCH ₃	-H
E431 (a), (b), e (c)	O	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
E432 (a), (b), e (c)	O	-I	-OCF ₃	-H
E433 (a), (b), e (c)	O	-I	- <i>terc</i> -butilo	-H
E434 (a), (b), e (c)	O	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
E435 (a), (b), e (c)	O	-I	-CH ₃	-CH ₃
E436 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	-H
E437 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	-Cl
E438 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	-Br
E439 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	-F
E440 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	-CH ₃
E441 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	-CF ₃
E442 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	-OCH ₃
E443 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
E444 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	-OCF ₃
E445 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	- <i>terc</i> -butilo
E446 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo
E447 (a), (b), e (c)	NH	-H	-Cl	-H

E448 (a), (b), e (c)	NH	-H	-Br	-H
E449 (a), (b), e (c)	NH	-H	-F	-H
E450 (a), (b), e (c)	NH	-H	-CH ₃	-H
E451 (a), (b), e (c)	NH	-H	-CF ₃	-H
E452 (a), (b), e (c)	NH	-H	-OCH ₃	-H
E453 (a), (b), e (c)	NH	-H	-OCH ₂ CH ₃	-H
E454 (a), (b), e (c)	NH	-H	-OCF ₃	-H
E455 (a), (b), e (c)	NH	-H	- <i>terc</i> -butilo	-H
E456 (a), (b), e (c)	NH	-H	- <i>iso</i> -propilo	-H
E457 (a), (b), e (c)	NH	-H	-CH ₃	-CH ₃
E458 (a), (b), e (c)	NH	-H	-H	-H
E459 (a), (b), e (c)	NH	-H	-H	-Cl
E460 (a), (b), e (c)	NH	-H	-H	-Br
E461 (a), (b), e (c)	NH	-H	-H	-F
E462 (a), (b), e (c)	NH	-H	-H	-CH ₃
E463 (a), (b), e (c)	NH	-H	-H	-CF ₃
E464 (a), (b), e (c)	NH	-H	-H	-OCH ₃
E465 (a), (b), e (c)	NH	-H	-H	-OCH ₂ CH ₃
E466 (a), (b), e (c)	NH	-H	-H	-OCF ₃
E467 (a), (b), e (c)	NH	-H	-H	- <i>terc</i> -butilo
E468 (a), (b), e (c)	NH	-H	-H	- <i>iso</i> -propilo
E469 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-Cl	-H
E470 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-Br	-H
E471 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-F	-H
E472 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-CH ₃	-H
E473 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-CF ₃	-H
E474 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-OCH ₃	-H
E475 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
E476 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-OCF ₃	-H
E477 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	- <i>terc</i> -butilo	-H
E478 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
E479 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
E480 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-H

E481 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-CH ₃
E482 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-Cl
E483 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-Br
E484 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-F
E485 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-CF ₃
E486 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-OCH ₃
E487 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
E488 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-OCF ₃
E489 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
E490 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
E491 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-OCF ₃
E492 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
E493 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
E494 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-Cl	-H
E495 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-Br	-H
E496 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-F	-H
E497 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-H
E498 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-CF ₃	-H
E499 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-OCH ₃	-H
E500 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
E501 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-OCF ₃	-H
E502 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
E503 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
E504 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
E505 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	-H
E506 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	-Cl
E507 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	-Br
E508 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	-F
E509 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	-CH ₃
E510 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	-CF ₃
E511 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₃
E512 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
E513 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	-OCF ₃

E514(a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
E515(a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
E516(a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-Cl	-H
E517(a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-Br	-H
E518(a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-F	-H
E519(a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-H
E520(a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-CF ₃	-H
E521(a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-OCH ₃	-H
E522(a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
E523(a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-OCF ₃	-H
E524(a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
E525(a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
E526(a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
E527(a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	-H
E528(a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	-Cl
E529(a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	-Br
E530(a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	-F
E531(a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	-CH ₃
E532(a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	-CF ₃
E533(a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₃
E534(a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
E535(a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	-OCF ₃
E536(a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
E537(a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
E538(a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-Cl	-H
E539(a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-Br	-H
E540(a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-F	-H
E541(a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-H
E542(a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-CF ₃	-H
E543(a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
E544(a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
E545(a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
E546(a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H

E547 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
E548 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
E549 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	-H
E550 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	-Cl
E551 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	-Br
E552 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	-F
E553 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	-CH ₃
E554 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	-CF ₃
E555 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
E556 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
E557 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
E558 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
E559 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
E560 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-Cl	-H
E561 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-Br	-H
E562 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-F	-H
E563 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-CH ₃	-H
E564 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-CF ₃	-H
E565 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-OCH ₃	-H
E566 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-OCH ₂ CH ₃	-H
E567 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-OCF ₃	-H
E568 (a), (b), e (c)	NH	-OH	- <i>terc</i> -butilo	-H
E569 (a), (b), e (c)	NH	-OH	- <i>iso</i> -propilo	-H
E570 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-CH ₃	-CH ₃
E571 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-H
E572 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-Cl
E573 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-Br
E574 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-F
E575 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-CH ₃
E576 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-CF ₃
E577 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-OCH ₃
E578 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-OCH ₂ CH ₃
E579 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-OCF ₃

E580(a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	- <i>terc</i> -butilo
E581(a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	- <i>iso</i> -propilo
E582(a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-Cl	-H
E583(a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-Br	-H
E584(a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-F	-H
E585(a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-CH ₃	-H
E586(a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-CF ₃	-H
E587(a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-OCH ₃	-H
E588(a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
E589(a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-OCF ₃	-H
E590(a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
E591(a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
E592(a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-CH ₃	-CH ₃
E593(a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-H
E594(a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-Cl
E595(a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-Br
E596(a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-F
E597(a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-CH ₃
E598(a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-CF ₃
E599(a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-OCH ₃
E600(a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
E601(a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-OCF ₃
E602(a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
E603(a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
E604(a), (b), e (c)	NH	-CN	-Br	-H
E605(a), (b), e (c)	NH	-CN	-Cl	-H
E606(a), (b), e (c)	NH	-CN	-F	-H
E607(a), (b), e (c)	NH	-CN	-CH ₃	-H
E608(a), (b), e (c)	NH	-CN	-CF ₃	-H
E609(a), (b), e (c)	NH	-CN	-OCH ₃	-H
E610(a), (b), e (c)	NH	-CN	-OCH ₂ CH ₃	-H
E611(a), (b), e (c)	NH	-CN	-OCF ₃	-H
E612(a), (b), e (c)	NH	-CN	- <i>terc</i> -butilo	-H

E613 (a), (b), e (c)	NH	-CN	- <i>iso</i> -propilo	-H
E614 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-CH ₃	-CH ₃
E615 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	-H
E616 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	-Cl
E617 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	-Br
E618 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	-F
E619 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	-CH ₃
E620 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	-CF ₃
E621 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	-OCH ₃
E622 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	-OCH ₂ CH ₃
E623 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	-OCF ₃
E624 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	- <i>terc</i> -butilo
E625 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	- <i>iso</i> -propilo
E626 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-Br	-H
E627 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-Cl	-H
E628 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-F	-H
E629 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-CH ₃	-H
E630 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-CF ₃	-H
E631 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-OCH ₃	-H
E632 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
E633 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-OCF ₃	-H
E634 (a), (b), e (c)	NH	-Br	- <i>terc</i> -butilo	-H
E635 (a), (b), e (c)	NH	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
E636 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-CH ₃	-CH ₃
E637 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	-H
E638 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	-Cl
E639 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	-Br
E640 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	-F
E641 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	-CH ₃
E642 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	-CF ₃
E643 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	-OCH ₃
E644 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
E645 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	-OCF ₃

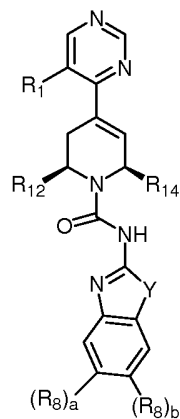
E646(a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	- <i>terc</i> -butilo
E647(a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
E648(a), (b), e (c)	NH	-I	-Cl	-H
E649(a), (b), e (c)	NH	-I	-Br	-H
E650(a), (b), e (c)	NH	-I	-F	-H
E651(a), (b), e (c)	NH	-I	-CH ₃	-H
E652(a), (b), e (c)	NH	-I	-CF ₃	-H
E653(a), (b), e (c)	NH	-I	-OCH ₃	-H
E654(a), (b), e (c)	NH	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
E655(a), (b), e (c)	NH	-I	-OCF ₃	-H
E656(a), (b), e (c)	NH	-I	- <i>terc</i> -butilo	-H
E657(a), (b), e (c)	NH	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
E658(a), (b), e (c)	NH	-I	-CH ₃	-CH ₃
E659(a), (b), e (c)	NH	-I	-H	-H
E660(a), (b), e (c)	NH	-I	-H	-Cl
E661(a), (b), e (c)	NH	-I	-H	-Br
E662(a), (b), e (c)	NH	-I	-H	-F
E663(a), (b), e (c)	NH	-I	-H	-CH ₃
E664(a), (b), e (c)	NH	-I	-H	-CF ₃
E665(a), (b), e (c)	NH	-I	-H	-OCH ₃
E666(a), (b), e (c)	NH	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
E667(a), (b), e (c)	NH	-I	-H	-OCF ₃
E668(a), (b), e (c)	NH	-I	-H	- <i>terc</i> -butilo
E669(a), (b), e (c)	NH	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo

(a) significa que R₁₂ representa -H e R₁₄ representa -CH₃.

(b) significa que R₁₂ representa -CH₃ e R₁₄ representa -H.

(c) significa que R₁₂ e R₁₄ representam, cada um, -H.

Quadro 6



(If)

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

Composto	Y	R ₁	(R ₈) _a	(R ₈) _b
F01 (a), (b), e (c)	S	-H	-Cl	-H
F02 (a), (b), e (c)	S	-H	-Br	-H
F03 (a), (b), e (c)	S	-H	-F	-H
F04 (a), (b), e (c)	S	-H	-CH ₃	-H
F05 (a), (b), e (c)	S	-H	-CF ₃	-H
F06 (a), (b), e (c)	S	-H	-OCH ₃	-H
F07 (a), (b), e (c)	S	-H	-OCH ₂ CH ₃	-H
F08 (a), (b), e (c)	S	-H	-OCF ₃	-H
F09 (a), (b), e (c)	S	-H	- <i>terc</i> -butilo	-H
F10 (a), (b), e (c)	S	-H	- <i>iso</i> -propilo	-H
F11 (a), (b), e (c)	S	-H	-CH ₃	-CH ₃
F12 (a), (b), e (c)	S	-H	-H	-H
F13 (a), (b), e (c)	S	-H	-H	-Cl
F14 (a), (b), e (c)	S	-H	-H	-Br
F15 (a), (b), e (c)	S	-H	-H	-F
F16 (a), (b), e (c)	S	-H	-H	-CH ₃
F17 (a), (b), e (c)	S	-H	-H	-CF ₃
F18 (a), (b), e (c)	S	-H	-H	-OCH ₃
F19 (a), (b), e (c)	S	-H	-H	-OCH ₂ CH ₃
F20 (a), (b), e (c)	S	-H	-H	-OCF ₃

F21 (a), (b), e (c)	S	-H	-H	- <i>terc</i> -butilo
F22 (a), (b), e (c)	S	-H	-H	- <i>iso</i> -propilo
F23 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-Cl	-H
F24 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-Br	-H
F25 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-F	-H
F26 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-CH ₃	-H
F27 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-CF ₃	-H
F28 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-OCH ₃	-H
F29 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
F30 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-OCF ₃	-H
F31 (a), (b), e (c)	S	-Cl	- <i>terc</i> -butilo	-H
F32 (a), (b), e (c)	S	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
F33 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
F34 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-H
F35 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-Cl
F36 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-Br
F37 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-F
F38 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-CH ₃
F39 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-CF ₃
F40 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-OCH ₃
F41 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
F42 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-OCF ₃
F43 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
F44 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
F45 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-OCF ₃
F46 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
F47 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
F48 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-Cl	-H
F49 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-Br	-H
F50 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-F	-H
F51 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-CH ₃	-H
F52 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-CF ₃	-H
F53 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-OCH ₃	-H
F54 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
F55 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-OCF ₃	-H

F56(a), (b), e (c)	S	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
F57(a), (b), e (c)	S	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
F58(a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
F59(a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	-H
F60(a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	-Cl
F61(a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	-Br
F62(a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	-F
F63(a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	-CH ₃
F64(a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	-CF ₃
F65(a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₃
F66(a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
F67(a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	-OCF ₃
F68(a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
F69(a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
F70(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-Cl	-H
F71(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-Br	-H
F72(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-F	-H
F73(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-CH ₃	-H
F74(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-CF ₃	-H
F75(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-OCH ₃	-H
F76(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
F77(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-OCF ₃	-H
F78(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
F79(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
F80(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
F81(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-H
F82(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-Cl
F83(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-Br
F84(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-F
F85(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-CH ₃
F86(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-CF ₃
F87(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₃
F88(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
F89(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-OCF ₃
F90(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo

F91(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-iso-propilo
F92(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-Cl	-H
F93(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-Br	-H
F94(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-F	-H
F95(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-H
F96(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-CF ₃	-H
F97(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
F98(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
F99(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
F100(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-terc-butilo	-H
F101(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-iso-propilo	-H
F102(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
F103(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-H
F104(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-Cl
F105(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-Br
F106(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-F
F107(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-CH ₃
F108(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-CF ₃
F109(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
F110(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
F111(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
F112(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-terc-butilo
F113(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-iso-propilo
F114(a), (b), e (c)	S	-OH	-Cl	-H
F115(a), (b), e (c)	S	-OH	-Br	-H
F116(a), (b), e (c)	S	-OH	-F	-H
F117(a), (b), e (c)	S	-OH	-CH ₃	-H
F118(a), (b), e (c)	S	-OH	-CF ₃	-H
F119(a), (b), e (c)	S	-OH	-OCH ₃	-H
F120(a), (b), e (c)	S	-OH	-OCH ₂ CH ₃	-H
F121(a), (b), e (c)	S	-OH	-OCF ₃	-H
F122(a), (b), e (c)	S	-OH	-terc-butilo	-H
F123(a), (b), e (c)	S	-OH	-iso-propilo	-H
F124(a), (b), e (c)	S	-OH	-CH ₃	-CH ₃
F125(a), (b), e (c)	S	-OH	-H	-H

F126(a), (b), e (c)	S	-OH	-H	-Cl
F127(a), (b), e (c)	S	-OH	-H	-Br
F128(a), (b), e (c)	S	-OH	-H	-F
F129(a), (b), e (c)	S	-OH	-H	-CH ₃
F130(a), (b), e (c)	S	-OH	-H	-CF ₃
F131(a), (b), e (c)	S	-OH	-H	-OCH ₃
F132(a), (b), e (c)	S	-OH	-H	-OCH ₂ CH ₃
F133(a), (b), e (c)	S	-OH	-H	-OCF ₃
F134(a), (b), e (c)	S	-OH	-H	- <i>terc</i> -butilo
F135(a), (b), e (c)	S	-OH	-H	- <i>iso</i> -propilo
F136(a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-Cl	-H
F137(a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-Br	-H
F138(a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-F	-H
F139(a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-CH ₃	-H
F140(a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-CF ₃	-H
F141(a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-OCH ₃	-H
F142(a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
F143(a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-OCF ₃	-H
F144(a), (b), e (c)	S	-NO ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
F145(a), (b), e (c)	S	-NO ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
F146(a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-CH ₃	-CH ₃
F147(a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	-H
F148(a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	-Cl
F149(a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	-Br
F150(a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	-F
F151(a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	-CH ₃
F152(a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	-CF ₃
F153(a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	-OCH ₃
F154(a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
F155(a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	-OCF ₃
F156(a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
F157(a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
F158(a), (b), e (c)	S	-CN	-Br	-H
F159(a), (b), e (c)	S	-CN	-Cl	-H
F160(a), (b), e (c)	S	-CN	-F	-H

F161 (a), (b), e (c)	S	-CN	-CH ₃	-H
F162 (a), (b), e (c)	S	-CN	-CF ₃	-H
F163 (a), (b), e (c)	S	-CN	-OCH ₃	-H
F164 (a), (b), e (c)	S	-CN	-OCH ₂ CH ₃	-H
F165 (a), (b), e (c)	S	-CN	-OCF ₃	-H
F166 (a), (b), e (c)	S	-CN	- <i>terc</i> -butilo	-H
F167 (a), (b), e (c)	S	-CN	- <i>iso</i> -propilo	-H
F168 (a), (b), e (c)	S	-CN	-CH ₃	-CH ₃
F169 (a), (b), e (c)	S	-CN	-H	-H
F170 (a), (b), e (c)	S	-CN	-H	-Cl
F171 (a), (b), e (c)	S	-CN	-H	-Br
F172 (a), (b), e (c)	S	-CN	-H	-F
F173 (a), (b), e (c)	S	-CN	-H	-CH ₃
F174 (a), (b), e (c)	S	-CN	-H	-CF ₃
F175 (a), (b), e (c)	S	-CN	-H	-OCH ₃
F176 (a), (b), e (c)	S	-CN	-H	-OCH ₂ CH ₃
F177 (a), (b), e (c)	S	-CN	-H	-OCF ₃
F178 (a), (b), e (c)	S	-CN	-H	- <i>terc</i> -butilo
F179 (a), (b), e (c)	S	-CN	-H	- <i>iso</i> -propilo
F180 (a), (b), e (c)	S	-Br	-Br	-H
F181 (a), (b), e (c)	S	-Br	-Cl	-H
F182 (a), (b), e (c)	S	-Br	-F	-H
F183 (a), (b), e (c)	S	-Br	-CH ₃	-H
F184 (a), (b), e (c)	S	-Br	-CF ₃	-H
F185 (a), (b), e (c)	S	-Br	-OCH ₃	-H
F186 (a), (b), e (c)	S	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
F187 (a), (b), e (c)	S	-Br	-OCF ₃	-H
F188 (a), (b), e (c)	S	-Br	- <i>terc</i> -butilo	-H
F189 (a), (b), e (c)	S	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
F190 (a), (b), e (c)	S	-Br	-CH ₃	-CH ₃
F191 (a), (b), e (c)	S	-Br	-H	-H
F192 (a), (b), e (c)	S	-Br	-H	-Cl
F193 (a), (b), e (c)	S	-Br	-H	-Br
F194 (a), (b), e (c)	S	-Br	-H	-F
F195 (a), (b), e (c)	S	-Br	-H	-CH ₃

F196(a), (b), e (c)	S	-Br	-H	-CF ₃
F197(a), (b), e (c)	S	-Br	-H	-OCH ₃
F198(a), (b), e (c)	S	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
F199(a), (b), e (c)	S	-Br	-H	-OCF ₃
F200(a), (b), e (c)	S	-Br	-H	- <i>terc</i> -butilo
F201(a), (b), e (c)	S	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
F202(a), (b), e (c)	S	-I	-Cl	-H
F203(a), (b), e (c)	S	-I	-Br	-H
F204(a), (b), e (c)	S	-I	-F	-H
F205(a), (b), e (c)	S	-I	-CH ₃	-H
F206(a), (b), e (c)	S	-I	-CF ₃	-H
F207(a), (b), e (c)	S	-I	-OCH ₃	-H
F208(a), (b), e (c)	S	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
F209(a), (b), e (c)	S	-I	-OCF ₃	-H
F210(a), (b), e (c)	S	-I	- <i>terc</i> -butilo	-H
F211(a), (b), e (c)	S	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
F212(a), (b), e (c)	S	-I	-CH ₃	-CH ₃
F213(a), (b), e (c)	S	-I	-H	-H
F214(a), (b), e (c)	S	-I	-H	-Cl
F215(a), (b), e (c)	S	-I	-H	-Br
F216(a), (b), e (c)	S	-I	-H	-F
F217(a), (b), e (c)	S	-I	-H	-CH ₃
F218(a), (b), e (c)	S	-I	-H	-CF ₃
F219(a), (b), e (c)	S	-I	-H	-OCH ₃
F220(a), (b), e (c)	S	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
F221(a), (b), e (c)	S	-I	-H	-OCF ₃
F222(a), (b), e (c)	S	-I	-H	- <i>terc</i> -butilo
F223(a), (b), e (c)	S	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo
F224(a), (b), e (c)	O	-H	-Cl	-H
F225(a), (b), e (c)	O	-H	-Br	-H
F226(a), (b), e (c)	O	-H	-F	-H
F227(a), (b), e (c)	O	-H	-CH ₃	-H
F228(a), (b), e (c)	O	-H	-CF ₃	-H
F229(a), (b), e (c)	O	-H	-OCH ₃	-H
F230(a), (b), e (c)	O	-H	-OCH ₂ CH ₃	-H

F231 (a), (b), e (c)	0	-H	-OCF ₃	-H
F232 (a), (b), e (c)	0	-H	- <i>terc</i> -butilo	-H
F233 (a), (b), e (c)	0	-H	- <i>iso</i> -propilo	-H
F234 (a), (b), e (c)	0	-H	-CH ₃	-CH ₃
F235 (a), (b), e (c)	0	-H	-H	-H
F236 (a), (b), e (c)	0	-H	-H	-Cl
F237 (a), (b), e (c)	0	-H	-H	-Br
F238 (a), (b), e (c)	0	-H	-H	-F
F239 (a), (b), e (c)	0	-H	-H	-CH ₃
F240 (a), (b), e (c)	0	-H	-H	-CF ₃
F241 (a), (b), e (c)	0	-H	-H	-OCH ₃
F242 (a), (b), e (c)	0	-H	-H	-OCH ₂ CH ₃
F243 (a), (b), e (c)	0	-H	-H	-OCF ₃
F244 (a), (b), e (c)	0	-H	-H	- <i>terc</i> -butilo
F245 (a), (b), e (c)	0	-H	-H	- <i>iso</i> -propilo
F246 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-Cl	-H
F247 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-Br	-H
F248 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-F	-H
F249 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-CH ₃	-H
F250 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-CF ₃	-H
F251 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-OCH ₃	-H
F252 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
F253 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-OCF ₃	-H
F254 (a), (b), e (c)	0	-Cl	- <i>terc</i> -butilo	-H
F255 (a), (b), e (c)	0	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
F256 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
F257 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	-H
F258 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	-CH ₃
F259 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	-Cl
F260 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	-Br
F261 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	-F
F262 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	-CF ₃
F263 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	-OCH ₃
F264 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
F265 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	-OCF ₃

F266 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
F267 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
F268 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	-OCF ₃
F269 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
F270 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
F271 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-Cl	-H
F272 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-Br	-H
F273 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-F	-H
F274 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-CH ₃	-H
F275 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-CF ₃	-H
F276 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-OCH ₃	-H
F277 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
F278 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-OCF ₃	-H
F279 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
F280 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
F281 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
F282 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	-H
F283 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	-Cl
F284 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	-Br
F285 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	-F
F286 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	-CH ₃
F287 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	-CF ₃
F288 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	-OCH ₃
F289 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
F290 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	-OCF ₃
F291 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
F292 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
F293 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-Cl	-H
F294 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-Br	-H
F295 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-F	-H
F296 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-CH ₃	-H
F297 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-CF ₃	-H
F298 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-OCH ₃	-H
F299 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
F300 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-OCF ₃	-H

F301 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
F302 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
F303 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
F304 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	-H
F305 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	-Cl
F306 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	-Br
F307 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	-F
F308 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	-CH ₃
F309 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	-CF ₃
F310 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	-OCH ₃
F311 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
F312 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	-OCF ₃
F313 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
F314 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
F315 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-Cl	-H
F316 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-Br	-H
F317 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-F	-H
F318 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-CH ₃	-H
F319 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-CF ₃	-H
F320 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
F321 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
F322 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
F323 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
F324 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
F325 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
F326 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-H
F327 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-Cl
F328 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-Br
F329 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-F
F330 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-CH ₃
F331 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-CF ₃
F332 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
F333 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
F334 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
F335 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo

F336 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-iso-propilo
F337 (a), (b), e (c)	0	-OH	-Cl	-H
F338 (a), (b), e (c)	0	-OH	-Br	-H
F339 (a), (b), e (c)	0	-OH	-F	-H
F340 (a), (b), e (c)	0	-OH	-CH ₃	-H
F341 (a), (b), e (c)	0	-OH	-CF ₃	-H
F342 (a), (b), e (c)	0	-OH	-OCH ₃	-H
F343 (a), (b), e (c)	0	-OH	-OCH ₂ CH ₃	-H
F344 (a), (b), e (c)	0	-OH	-OCF ₃	-H
F345 (a), (b), e (c)	0	-OH	-terc-butilo	-H
F346 (a), (b), e (c)	0	-OH	-iso-propilo	-H
F347 (a), (b), e (c)	0	-OH	-CH ₃	-CH ₃
F348 (a), (b), e (c)	0	-OH	-H	-H
F349 (a), (b), e (c)	0	-OH	-H	-Cl
F350 (a), (b), e (c)	0	-OH	-H	-Br
F351 (a), (b), e (c)	0	-OH	-H	-F
F352 (a), (b), e (c)	0	-OH	-H	-CH ₃
F353 (a), (b), e (c)	0	-OH	-H	-CF ₃
F354 (a), (b), e (c)	0	-OH	-H	-OCH ₃
F355 (a), (b), e (c)	0	-OH	-H	-OCH ₂ CH ₃
F356 (a), (b), e (c)	0	-OH	-H	-OCF ₃
F357 (a), (b), e (c)	0	-OH	-H	-terc-butilo
F358 (a), (b), e (c)	0	-OH	-H	-iso-propilo
F359 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-Cl	-H
F360 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-Br	-H
F361 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-F	-H
F362 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-CH ₃	-H
F363 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-CF ₃	-H
F364 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-OCH ₃	-H
F365 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
F366 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-OCF ₃	-H
F367 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-terc-butilo	-H
F368 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-iso-propilo	-H
F369 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-CH ₃	-CH ₃
F370 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-H	-H

F371 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-H	-Cl
F372 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-H	-Br
F373 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-H	-F
F374 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-H	-CH ₃
F375 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-H	-CF ₃
F376 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-H	-OCH ₃
F377 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
F378 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-H	-OCF ₃
F379 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
F380 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
F381 (a), (b), e (c)	0	-CN	-Br	-H
F382 (a), (b), e (c)	0	-CN	-Cl	-H
F383 (a), (b), e (c)	0	-CN	-F	-H
F384 (a), (b), e (c)	0	-CN	-CH ₃	-H
F385 (a), (b), e (c)	0	-CN	-CF ₃	-H
F386 (a), (b), e (c)	0	-CN	-OCH ₃	-H
F387 (a), (b), e (c)	0	-CN	-OCH ₂ CH ₃	-H
F388 (a), (b), e (c)	0	-CN	-OCF ₃	-H
F389 (a), (b), e (c)	0	-CN	- <i>terc</i> -butilo	-H
F390 (a), (b), e (c)	0	-CN	- <i>iso</i> -propilo	-H
F391 (a), (b), e (c)	0	-CN	-CH ₃	-CH ₃
F392 (a), (b), e (c)	0	-CN	-H	-H
F393 (a), (b), e (c)	0	-CN	-H	-Cl
F394 (a), (b), e (c)	0	-CN	-H	-Br
F395 (a), (b), e (c)	0	-CN	-H	-F
F396 (a), (b), e (c)	0	-CN	-H	-CH ₃
F397 (a), (b), e (c)	0	-CN	-H	-CF ₃
F398 (a), (b), e (c)	0	-CN	-H	-OCH ₃
F399 (a), (b), e (c)	0	-CN	-H	-OCH ₂ CH ₃
F400 (a), (b), e (c)	0	-CN	-H	-OCF ₃
F401 (a), (b), e (c)	0	-CN	-H	- <i>terc</i> -butilo
F402 (a), (b), e (c)	0	-CN	-H	- <i>iso</i> -propilo
F403 (a), (b), e (c)	0	-Br	-Br	-H
F404 (a), (b), e (c)	0	-Br	-Cl	-H
F405 (a), (b), e (c)	0	-Br	-F	-H

F406 (a), (b), e (c)	O	-Br	-CH ₃	-H
F407 (a), (b), e (c)	O	-Br	-CF ₃	-H
F408 (a), (b), e (c)	O	-Br	-OCH ₃	-H
F409 (a), (b), e (c)	O	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
F410 (a), (b), e (c)	O	-Br	-OCF ₃	-H
F411 (a), (b), e (c)	O	-Br	- <i>terc</i> -butilo	-H
F412 (a), (b), e (c)	O	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
F413 (a), (b), e (c)	O	-Br	-CH ₃	-CH ₃
F414 (a), (b), e (c)	O	-Br	-H	-H
F415 (a), (b), e (c)	O	-Br	-H	-Cl
F416 (a), (b), e (c)	O	-Br	-H	-Br
F417 (a), (b), e (c)	O	-Br	-H	-F
F418 (a), (b), e (c)	O	-Br	-H	-CH ₃
F419 (a), (b), e (c)	O	-Br	-H	-CF ₃
F420 (a), (b), e (c)	O	-Br	-H	-OCH ₃
F421 (a), (b), e (c)	O	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
F422 (a), (b), e (c)	O	-Br	-H	-OCF ₃
F423 (a), (b), e (c)	O	-Br	-H	- <i>terc</i> -butilo
F424 (a), (b), e (c)	O	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
F425 (a), (b), e (c)	O	-I	-Cl	-H
F426 (a), (b), e (c)	O	-I	-Br	-H
F427 (a), (b), e (c)	O	-I	-F	-H
F428 (a), (b), e (c)	O	-I	-CH ₃	-H
F429 (a), (b), e (c)	O	-I	-CF ₃	-H
F430 (a), (b), e (c)	O	-I	-OCH ₃	-H
F431 (a), (b), e (c)	O	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
F432 (a), (b), e (c)	O	-I	-OCF ₃	-H
F433 (a), (b), e (c)	O	-I	- <i>terc</i> -butilo	-H
F434 (a), (b), e (c)	O	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
F435 (a), (b), e (c)	O	-I	-CH ₃	-CH ₃
F436 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	-H
F437 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	-Cl
F438 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	-Br
F439 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	-F
F440 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	-CH ₃

F441 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	-CF ₃
F442 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	-OCH ₃
F443 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
F444 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	-OCF ₃
F445 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	- <i>terc</i> -butilo
F446 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo
F447 (a), (b), e (c)	NH	-H	-Cl	-H
F448 (a), (b), e (c)	NH	-H	-Br	-H
F449 (a), (b), e (c)	NH	-H	-F	-H
F450 (a), (b), e (c)	NH	-H	-CH ₃	-H
F451 (a), (b), e (c)	NH	-H	-CF ₃	-H
F452 (a), (b), e (c)	NH	-H	-OCH ₃	-H
F453 (a), (b), e (c)	NH	-H	-OCH ₂ CH ₃	-H
F454 (a), (b), e (c)	NH	-H	-OCF ₃	-H
F455 (a), (b), e (c)	NH	-H	- <i>terc</i> -butilo	-H
F456 (a), (b), e (c)	NH	-H	- <i>iso</i> -propilo	-H
F457 (a), (b), e (c)	NH	-H	-CH ₃	-CH ₃
F458 (a), (b), e (c)	NH	-H	-H	-H
F459 (a), (b), e (c)	NH	-H	-H	-Cl
F460 (a), (b), e (c)	NH	-H	-H	-Br
F461 (a), (b), e (c)	NH	-H	-H	-F
F462 (a), (b), e (c)	NH	-H	-H	-CH ₃
F463 (a), (b), e (c)	NH	-H	-H	-CF ₃
F464 (a), (b), e (c)	NH	-H	-H	-OCH ₃
F465 (a), (b), e (c)	NH	-H	-H	-OCH ₂ CH ₃
F466 (a), (b), e (c)	NH	-H	-H	-OCF ₃
F467 (a), (b), e (c)	NH	-H	-H	- <i>terc</i> -butilo
F468 (a), (b), e (c)	NH	-H	-H	- <i>iso</i> -propilo
F469 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-Cl	-H
F470 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-Br	-H
F471 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-F	-H
F472 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-CH ₃	-H
F473 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-CF ₃	-H
F474 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-OCH ₃	-H
F475 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H

F476 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-OCF ₃	-H
F477 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	- <i>terc</i> -butilo	-H
F478 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
F479 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
F480 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-H
F481 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-CH ₃
F482 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-Cl
F483 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-Br
F484 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-F
F485 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-CF ₃
F486 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-OCH ₃
F487 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
F488 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-OCF ₃
F489 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
F490 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
F491 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-OCF ₃
F492 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
F493 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
F494 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-Cl	-H
F495 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-Br	-H
F496 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-F	-H
F497 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-H
F498 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-CF ₃	-H
F499 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-OCH ₃	-H
F500 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
F501 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-OCF ₃	-H
F502 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
F503 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
F504 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
F505 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	-H
F506 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	-Cl
F507 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	-Br
F508 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	-F
F509 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	-CH ₃
F510 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	-CF ₃

F511 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₃
F512 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
F513 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	-OCF ₃
F514 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
F515 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
F516 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-Cl	-H
F517 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-Br	-H
F518 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-F	-H
F519 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-H
F520 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-CF ₃	-H
F521 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-OCH ₃	-H
F522 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
F523 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-OCF ₃	-H
F524 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
F525 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
F526 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
F527 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	-H
F528 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	-Cl
F529 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	-Br
F530 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	-F
F531 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	-CH ₃
F532 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	-CF ₃
F533 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₃
F534 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
F535 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	-OCF ₃
F536 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
F537 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
F538 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-Cl	-H
F539 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-Br	-H
F540 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-F	-H
F541 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-H
F542 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-CF ₃	-H
F543 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
F544 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
F545 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-OCF ₃	-H

F546 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
F547 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
F548 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
F549 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	-H
F550 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	-Cl
F551 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	-Br
F552 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	-F
F553 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	-CH ₃
F554 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	-CF ₃
F555 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
F556 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
F557 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
F558 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
F559 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
F560 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-Cl	-H
F561 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-Br	-H
F562 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-F	-H
F563 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-CH ₃	-H
F564 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-CF ₃	-H
F565 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-OCH ₃	-H
F566 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-OCH ₂ CH ₃	-H
F567 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-OCF ₃	-H
F568 (a), (b), e (c)	NH	-OH	- <i>terc</i> -butilo	-H
F569 (a), (b), e (c)	NH	-OH	- <i>iso</i> -propilo	-H
F570 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-CH ₃	-CH ₃
F571 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-H
F572 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-Cl
F573 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-Br
F574 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-F
F575 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-CH ₃
F576 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-CF ₃
F577 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-OCH ₃
F578 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-OCH ₂ CH ₃
F579 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-OCF ₃
F580 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	- <i>terc</i> -butilo

F581 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-iso-propilo
F582 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-Cl	-H
F583 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-Br	-H
F584 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-F	-H
F585 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-CH ₃	-H
F586 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-CF ₃	-H
F587 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-OCH ₃	-H
F588 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
F589 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-OCF ₃	-H
F590 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-terc-butilo	-H
F591 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-iso-propilo	-H
F592 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-CH ₃	-CH ₃
F593 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-H
F594 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-Cl
F595 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-Br
F596 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-F
F597 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-CH ₃
F598 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-CF ₃
F599 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-OCH ₃
F600 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
F601 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-OCF ₃
F602 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-terc-butilo
F603 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-iso-propilo
F604 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-Br	-H
F605 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-Cl	-H
F606 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-F	-H
F607 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-CH ₃	-H
F608 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-CF ₃	-H
F609 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-OCH ₃	-H
F610 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-OCH ₂ CH ₃	-H
F611 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-OCF ₃	-H
F612 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-terc-butilo	-H
F613 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-iso-propilo	-H
F614 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-CH ₃	-CH ₃
F615 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	-H

F616 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	-Cl
F617 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	-Br
F618 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	-F
F619 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	-CH ₃
F620 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	-CF ₃
F621 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	-OCH ₃
F622 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	-OCH ₂ CH ₃
F623 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	-OCF ₃
F624 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	- <i>terc</i> -butilo
F625 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	- <i>iso</i> -propilo
F626 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-Br	-H
F627 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-Cl	-H
F628 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-F	-H
F629 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-CH ₃	-H
F630 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-CF ₃	-H
F631 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-OCH ₃	-H
F632 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
F633 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-OCF ₃	-H
F634 (a), (b), e (c)	NH	-Br	- <i>terc</i> -butilo	-H
F635 (a), (b), e (c)	NH	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
F636 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-CH ₃	-CH ₃
F637 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	-H
F638 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	-Cl
F639 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	-Br
F640 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	-F
F641 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	-CH ₃
F642 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	-CF ₃
F643 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	-OCH ₃
F644 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
F645 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	-OCF ₃
F646 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	- <i>terc</i> -butilo
F647 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
F648 (a), (b), e (c)	NH	-I	-Cl	-H
F649 (a), (b), e (c)	NH	-I	-Br	-H
F650 (a), (b), e (c)	NH	-I	-F	-H

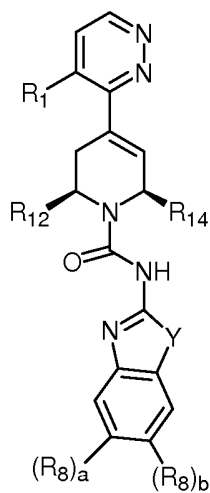
F651 (a), (b), e (c)	NH	-I	-CH ₃	-H
F652 (a), (b), e (c)	NH	-I	-CF ₃	-H
F653 (a), (b), e (c)	NH	-I	-OCH ₃	-H
F654 (a), (b), e (c)	NH	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
F655 (a), (b), e (c)	NH	-I	-OCF ₃	-H
F656 (a), (b), e (c)	NH	-I	- <i>terc</i> -butilo	-H
F657 (a), (b), e (c)	NH	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
F658 (a), (b), e (c)	NH	-I	-CH ₃	-CH ₃
F659 (a), (b), e (c)	NH	-I	-H	-H
F660 (a), (b), e (c)	NH	-I	-H	-Cl
F661 (a), (b), e (c)	NH	-I	-H	-Br
F662 (a), (b), e (c)	NH	-I	-H	-F
F663 (a), (b), e (c)	NH	-I	-H	-CH ₃
F664 (a), (b), e (c)	NH	-I	-H	-CF ₃
F665 (a), (b), e (c)	NH	-I	-H	-OCH ₃
F666 (a), (b), e (c)	NH	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
F667 (a), (b), e (c)	NH	-I	-H	-OCF ₃
F668 (a), (b), e (c)	NH	-I	-H	- <i>terc</i> -butilo
F669 (a), (b), e (c)	NH	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo

(a) significa que R₁₂ representa -H e R₁₄ representa -CH₃.

(b) significa que R₁₂ representa -CH₃ e R₁₄ representa -H.

(c) significa que R₁₂ e R₁₄ representam, cada um, -H.

Quadro 7



(Ig)

e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista

farmacêutico, em que:

Composto	Y	R ₁	(R ₈) _a	(R ₈) _b
G01 (a), (b), e (c)	S	-H	-Cl	-H
G02 (a), (b), e (c)	S	-H	-Br	-H
G03 (a), (b), e (c)	S	-H	-F	-H
G04 (a), (b), e (c)	S	-H	-CH ₃	-H
G05 (a), (b), e (c)	S	-H	-CF ₃	-H
G06 (a), (b), e (c)	S	-H	-OCH ₃	-H
G07 (a), (b), e (c)	S	-H	-OCH ₂ CH ₃	-H
G08 (a), (b), e (c)	S	-H	-OCF ₃	-H
G09 (a), (b), e (c)	S	-H	- <i>terc</i> -butilo	-H
G10 (a), (b), e (c)	S	-H	- <i>iso</i> -propilo	-H
G11 (a), (b), e (c)	S	-H	-CH ₃	-CH ₃
G12 (a), (b), e (c)	S	-H	-H	-H
G13 (a), (b), e (c)	S	-H	-H	-Cl
G14 (a), (b), e (c)	S	-H	-H	-Br
G15 (a), (b), e (c)	S	-H	-H	-F
G16 (a), (b), e (c)	S	-H	-H	-CH ₃
G17 (a), (b), e (c)	S	-H	-H	-CF ₃
G18 (a), (b), e (c)	S	-H	-H	-OCH ₃
G19 (a), (b), e (c)	S	-H	-H	-OCH ₂ CH ₃
G20 (a), (b), e (c)	S	-H	-H	-OCF ₃
G21 (a), (b), e (c)	S	-H	-H	- <i>terc</i> -butilo
G22 (a), (b), e (c)	S	-H	-H	- <i>iso</i> -propilo
G23 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-Cl	-H
G24 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-Br	-H
G25 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-F	-H
G26 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-CH ₃	-H
G27 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-CF ₃	-H
G28 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-OCH ₃	-H
G29 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
G30 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-OCF ₃	-H
G31 (a), (b), e (c)	S	-Cl	- <i>terc</i> -butilo	-H
G32 (a), (b), e (c)	S	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
G33 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
G34 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-H

G35 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-Cl
G36 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-Br
G37 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-F
G38 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-CH ₃
G39 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-CF ₃
G40 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-OCH ₃
G41 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
G42 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-OCF ₃
G43 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
G44 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
G45 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-OCF ₃
G46 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
G47 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
G48 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-Cl	-H
G49 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-Br	-H
G50 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-F	-H
G51 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-CH ₃	-H
G52 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-CF ₃	-H
G53 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-OCH ₃	-H
G54 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
G55 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-OCF ₃	-H
G56 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
G57 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
G58 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
G59 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	-H
G60 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	-Cl
G61 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	-Br
G62 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	-F
G63 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	-CH ₃
G64 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	-CF ₃
G65 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₃
G66 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
G67 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	-OCF ₃
G68 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
G69 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
G70 (a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-Cl	-H
G71 (a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-Br	-H

G72(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-F	-H
G73(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-CH ₃	-H
G74(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-CF ₃	-H
G75(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-OCH ₃	-H
G76(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
G77(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-OCF ₃	-H
G78(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
G79(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
G80(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
G81(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-H
G82(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-Cl
G83(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-Br
G84(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-F
G85(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-CH ₃
G86(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-CF ₃
G87(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₃
G88(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
G89(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-OCF ₃
G90(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
G91(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
G92(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-Cl	-H
G93(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-Br	-H
G94(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-F	-H
G95(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-H
G96(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-CF ₃	-H
G97(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
G98(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
G99(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
G100(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
G101(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
G102(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
G103(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-H
G104(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-Cl
G105(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-Br
G106(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-F
G107(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-CH ₃
G108(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-CF ₃

G109 (a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
G110 (a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
G111 (a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
G112 (a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
G113 (a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
G114 (a), (b), e (c)	S	-OH	-Cl	-H
G115 (a), (b), e (c)	S	-OH	-Br	-H
G116 (a), (b), e (c)	S	-OH	-F	-H
G117 (a), (b), e (c)	S	-OH	-CH ₃	-H
G118 (a), (b), e (c)	S	-OH	-CF ₃	-H
G119 (a), (b), e (c)	S	-OH	-OCH ₃	-H
G120 (a), (b), e (c)	S	-OH	-OCH ₂ CH ₃	-H
G121 (a), (b), e (c)	S	-OH	-OCF ₃	-H
G122 (a), (b), e (c)	S	-OH	- <i>terc</i> -butilo	-H
G123 (a), (b), e (c)	S	-OH	- <i>iso</i> -propilo	-H
G124 (a), (b), e (c)	S	-OH	-CH ₃	-CH ₃
G125 (a), (b), e (c)	S	-OH	-H	-H
G126 (a), (b), e (c)	S	-OH	-H	-Cl
G127 (a), (b), e (c)	S	-OH	-H	-Br
G128 (a), (b), e (c)	S	-OH	-H	-F
G129 (a), (b), e (c)	S	-OH	-H	-CH ₃
G130 (a), (b), e (c)	S	-OH	-H	-CF ₃
G131 (a), (b), e (c)	S	-OH	-H	-OCH ₃
G132 (a), (b), e (c)	S	-OH	-H	-OCH ₂ CH ₃
G133 (a), (b), e (c)	S	-OH	-H	-OCF ₃
G134 (a), (b), e (c)	S	-OH	-H	- <i>terc</i> -butilo
G135 (a), (b), e (c)	S	-OH	-H	- <i>iso</i> -propilo
G136 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-Cl	-H
G137 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-Br	-H
G138 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-F	-H
G139 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-CH ₃	-H
G140 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-CF ₃	-H
G141 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-OCH ₃	-H
G142 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
G143 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-OCF ₃	-H
G144 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
G145 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H

G146 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-CH ₃	-CH ₃
G147 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	-H
G148 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	-Cl
G149 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	-Br
G150 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	-F
G151 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	-CH ₃
G152 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	-CF ₃
G153 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	-OCH ₃
G154 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
G155 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	-OCF ₃
G156 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
G157 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
G158 (a), (b), e (c)	S	-CN	-Br	-H
G159 (a), (b), e (c)	S	-CN	-Cl	-H
G160 (a), (b), e (c)	S	-CN	-F	-H
G161 (a), (b), e (c)	S	-CN	-CH ₃	-H
G162 (a), (b), e (c)	S	-CN	-CF ₃	-H
G163 (a), (b), e (c)	S	-CN	-OCH ₃	-H
G164 (a), (b), e (c)	S	-CN	-OCH ₂ CH ₃	-H
G165 (a), (b), e (c)	S	-CN	-OCF ₃	-H
G166 (a), (b), e (c)	S	-CN	- <i>terc</i> -butilo	-H
G167 (a), (b), e (c)	S	-CN	- <i>iso</i> -propilo	-H
G168 (a), (b), e (c)	S	-CN	-CH ₃	-CH ₃
G169 (a), (b), e (c)	S	-CN	-H	-H
G170 (a), (b), e (c)	S	-CN	-H	-Cl
G171 (a), (b), e (c)	S	-CN	-H	-Br
G172 (a), (b), e (c)	S	-CN	-H	-F
G173 (a), (b), e (c)	S	-CN	-H	-CH ₃
G174 (a), (b), e (c)	S	-CN	-H	-CF ₃
G175 (a), (b), e (c)	S	-CN	-H	-OCH ₃
G176 (a), (b), e (c)	S	-CN	-H	-OCH ₂ CH ₃
G177 (a), (b), e (c)	S	-CN	-H	-OCF ₃
G178 (a), (b), e (c)	S	-CN	-H	- <i>terc</i> -butilo
G179 (a), (b), e (c)	S	-CN	-H	- <i>iso</i> -propilo
G180 (a), (b), e (c)	S	-Br	-Br	-H
G181 (a), (b), e (c)	S	-Br	-Cl	-H
G182 (a), (b), e (c)	S	-Br	-F	-H

G183 (a), (b), e (c)	S	-Br	-CH ₃	-H
G184 (a), (b), e (c)	S	-Br	-CF ₃	-H
G185 (a), (b), e (c)	S	-Br	-OCH ₃	-H
G186 (a), (b), e (c)	S	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
G187 (a), (b), e (c)	S	-Br	-OCF ₃	-H
G188 (a), (b), e (c)	S	-Br	- <i>terc</i> -butilo	-H
G189 (a), (b), e (c)	S	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
G190 (a), (b), e (c)	S	-Br	-CH ₃	-CH ₃
G191 (a), (b), e (c)	S	-Br	-H	-H
G192 (a), (b), e (c)	S	-Br	-H	-Cl
G193 (a), (b), e (c)	S	-Br	-H	-Br
G194 (a), (b), e (c)	S	-Br	-H	-F
G195 (a), (b), e (c)	S	-Br	-H	-CH ₃
G196 (a), (b), e (c)	S	-Br	-H	-CF ₃
G197 (a), (b), e (c)	S	-Br	-H	-OCH ₃
G198 (a), (b), e (c)	S	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
G199 (a), (b), e (c)	S	-Br	-H	-OCF ₃
G200 (a), (b), e (c)	S	-Br	-H	- <i>terc</i> -butilo
G201 (a), (b), e (c)	S	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
G202 (a), (b), e (c)	S	-I	-Cl	-H
G203 (a), (b), e (c)	S	-I	-Br	-H
G204 (a), (b), e (c)	S	-I	-F	-H
G205 (a), (b), e (c)	S	-I	-CH ₃	-H
G206 (a), (b), e (c)	S	-I	-CF ₃	-H
G207 (a), (b), e (c)	S	-I	-OCH ₃	-H
G208 (a), (b), e (c)	S	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
G209 (a), (b), e (c)	S	-I	-OCF ₃	-H
G210 (a), (b), e (c)	S	-I	- <i>terc</i> -butilo	-H
G211 (a), (b), e (c)	S	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
G212 (a), (b), e (c)	S	-I	-CH ₃	-CH ₃
G213 (a), (b), e (c)	S	-I	-H	-H
G214 (a), (b), e (c)	S	-I	-H	-Cl
G215 (a), (b), e (c)	S	-I	-H	-Br
G216 (a), (b), e (c)	S	-I	-H	-F
G217 (a), (b), e (c)	S	-I	-H	-CH ₃
G218 (a), (b), e (c)	S	-I	-H	-CF ₃
G219 (a), (b), e (c)	S	-I	-H	-OCH ₃

G220 (a), (b), e (c)	S	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
G221 (a), (b), e (c)	S	-I	-H	-OCF ₃
G222 (a), (b), e (c)	S	-I	-H	- <i>terc</i> -butilo
G223 (a), (b), e (c)	S	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo
G224 (a), (b), e (c)	O	-H	-Cl	-H
G225 (a), (b), e (c)	O	-H	-Br	-H
G226 (a), (b), e (c)	O	-H	-F	-H
G227 (a), (b), e (c)	O	-H	-CH ₃	-H
G228 (a), (b), e (c)	O	-H	-CF ₃	-H
G229 (a), (b), e (c)	O	-H	-OCH ₃	-H
G230 (a), (b), e (c)	O	-H	-OCH ₂ CH ₃	-H
G231 (a), (b), e (c)	O	-H	-OCF ₃	-H
G232 (a), (b), e (c)	O	-H	- <i>terc</i> -butilo	-H
G233 (a), (b), e (c)	O	-H	- <i>iso</i> -propilo	-H
G234 (a), (b), e (c)	O	-H	-CH ₃	-CH ₃
G235 (a), (b), e (c)	O	-H	-H	-H
G236 (a), (b), e (c)	O	-H	-H	-Cl
G237 (a), (b), e (c)	O	-H	-H	-Br
G238 (a), (b), e (c)	O	-H	-H	-F
G239 (a), (b), e (c)	O	-H	-H	-CH ₃
G240 (a), (b), e (c)	O	-H	-H	-CF ₃
G241 (a), (b), e (c)	O	-H	-H	-OCH ₃
G242 (a), (b), e (c)	O	-H	-H	-OCH ₂ CH ₃
G243 (a), (b), e (c)	O	-H	-H	-OCF ₃
G244 (a), (b), e (c)	O	-H	-H	- <i>terc</i> -butilo
G245 (a), (b), e (c)	O	-H	-H	- <i>iso</i> -propilo
G246 (a), (b), e (c)	O	-Cl	-Cl	-H
G247 (a), (b), e (c)	O	-Cl	-Br	-H
G248 (a), (b), e (c)	O	-Cl	-F	-H
G249 (a), (b), e (c)	O	-Cl	-CH ₃	-H
G250 (a), (b), e (c)	O	-Cl	-CF ₃	-H
G251 (a), (b), e (c)	O	-Cl	-OCH ₃	-H
G252 (a), (b), e (c)	O	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
G253 (a), (b), e (c)	O	-Cl	-OCF ₃	-H
G254 (a), (b), e (c)	O	-Cl	- <i>terc</i> -butilo	-H
G255 (a), (b), e (c)	O	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
G256 (a), (b), e (c)	O	-Cl	-CH ₃	-CH ₃

G257 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	-H
G258 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	-CH ₃
G259 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	-Cl
G260 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	-Br
G261 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	-F
G262 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	-CF ₃
G263 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	-OCH ₃
G264 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
G265 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	-OCF ₃
G266 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
G267 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
G268 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	-OCF ₃
G269 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
G270 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
G271 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-Cl	-H
G272 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-Br	-H
G273 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-F	-H
G274 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-CH ₃	-H
G275 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-CF ₃	-H
G276 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-OCH ₃	-H
G277 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
G278 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-OCF ₃	-H
G279 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
G280 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
G281 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
G282 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	-H
G283 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	-Cl
G284 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	-Br
G285 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	-F
G286 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	-CH ₃
G287 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	-CF ₃
G288 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	-OCH ₃
G289 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
G290 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	-OCF ₃
G291 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
G292 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
G293 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-Cl	-H

G294 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-Br	-H
G295 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-F	-H
G296 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-CH ₃	-H
G297 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-CF ₃	-H
G298 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-OCH ₃	-H
G299 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
G300 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-OCF ₃	-H
G301 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
G302 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
G303 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
G304 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	-H
G305 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	-Cl
G306 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	-Br
G307 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	-F
G308 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	-CH ₃
G309 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	-CF ₃
G310 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	-OCH ₃
G311 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
G312 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	-OCF ₃
G313 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
G314 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
G315 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-Cl	-H
G316 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-Br	-H
G317 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-F	-H
G318 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-CH ₃	-H
G319 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-CF ₃	-H
G320 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
G321 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
G322 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
G323 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
G324 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
G325 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
G326 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-H
G327 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-Cl
G328 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-Br
G329 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-F
G330 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-CH ₃

G331 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-CF ₃
G332 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
G333 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
G334 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
G335 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
G336 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
G337 (a), (b), e (c)	0	-OH	-Cl	-H
G338 (a), (b), e (c)	0	-OH	-Br	-H
G339 (a), (b), e (c)	0	-OH	-F	-H
G340 (a), (b), e (c)	0	-OH	-CH ₃	-H
G341 (a), (b), e (c)	0	-OH	-CF ₃	-H
G342 (a), (b), e (c)	0	-OH	-OCH ₃	-H
G343 (a), (b), e (c)	0	-OH	-OCH ₂ CH ₃	-H
G344 (a), (b), e (c)	0	-OH	-OCF ₃	-H
G345 (a), (b), e (c)	0	-OH	- <i>terc</i> -butilo	-H
G346 (a), (b), e (c)	0	-OH	- <i>iso</i> -propilo	-H
G347 (a), (b), e (c)	0	-OH	-CH ₃	-CH ₃
G348 (a), (b), e (c)	0	-OH	-H	-H
G349 (a), (b), e (c)	0	-OH	-H	-Cl
G350 (a), (b), e (c)	0	-OH	-H	-Br
G351 (a), (b), e (c)	0	-OH	-H	-F
G352 (a), (b), e (c)	0	-OH	-H	-CH ₃
G353 (a), (b), e (c)	0	-OH	-H	-CF ₃
G354 (a), (b), e (c)	0	-OH	-H	-OCH ₃
G355 (a), (b), e (c)	0	-OH	-H	-OCH ₂ CH ₃
G356 (a), (b), e (c)	0	-OH	-H	-OCF ₃
G357 (a), (b), e (c)	0	-OH	-H	- <i>terc</i> -butilo
G358 (a), (b), e (c)	0	-OH	-H	- <i>iso</i> -propilo
G359 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-Cl	-H
G360 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-Br	-H
G361 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-F	-H
G362 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-CH ₃	-H
G363 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-CF ₃	-H
G364 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-OCH ₃	-H
G365 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
G366 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-OCF ₃	-H
G367 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H

G368 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
G369 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-CH ₃	-CH ₃
G370 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-H	-H
G371 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-H	-Cl
G372 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-H	-Br
G373 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-H	-F
G374 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-H	-CH ₃
G375 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-H	-CF ₃
G376 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-H	-OCH ₃
G377 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
G378 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-H	-OCF ₃
G379 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
G380 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
G381 (a), (b), e (c)	0	-CN	-Br	-H
G382 (a), (b), e (c)	0	-CN	-Cl	-H
G383 (a), (b), e (c)	0	-CN	-F	-H
G384 (a), (b), e (c)	0	-CN	-CH ₃	-H
G385 (a), (b), e (c)	0	-CN	-CF ₃	-H
G386 (a), (b), e (c)	0	-CN	-OCH ₃	-H
G387 (a), (b), e (c)	0	-CN	-OCH ₂ CH ₃	-H
G388 (a), (b), e (c)	0	-CN	-OCF ₃	-H
G389 (a), (b), e (c)	0	-CN	- <i>terc</i> -butilo	-H
G390 (a), (b), e (c)	0	-CN	- <i>iso</i> -propilo	-H
G391 (a), (b), e (c)	0	-CN	-CH ₃	-CH ₃
G392 (a), (b), e (c)	0	-CN	-H	-H
G393 (a), (b), e (c)	0	-CN	-H	-Cl
G394 (a), (b), e (c)	0	-CN	-H	-Br
G395 (a), (b), e (c)	0	-CN	-H	-F
G396 (a), (b), e (c)	0	-CN	-H	-CH ₃
G397 (a), (b), e (c)	0	-CN	-H	-CF ₃
G398 (a), (b), e (c)	0	-CN	-H	-OCH ₃
G399 (a), (b), e (c)	0	-CN	-H	-OCH ₂ CH ₃
G400 (a), (b), e (c)	0	-CN	-H	-OCF ₃
G401 (a), (b), e (c)	0	-CN	-H	- <i>terc</i> -butilo
G402 (a), (b), e (c)	0	-CN	-H	- <i>iso</i> -propilo
G403 (a), (b), e (c)	0	-Br	-Br	-H
G404 (a), (b), e (c)	0	-Br	-Cl	-H

G405 (a), (b), e (c)	0	-Br	-F	-H
G406 (a), (b), e (c)	0	-Br	-CH ₃	-H
G407 (a), (b), e (c)	0	-Br	-CF ₃	-H
G408 (a), (b), e (c)	0	-Br	-OCH ₃	-H
G409 (a), (b), e (c)	0	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
G410 (a), (b), e (c)	0	-Br	-OCF ₃	-H
G411 (a), (b), e (c)	0	-Br	- <i>terc</i> -butilo	-H
G412 (a), (b), e (c)	0	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
G413 (a), (b), e (c)	0	-Br	-CH ₃	-CH ₃
G414 (a), (b), e (c)	0	-Br	-H	-H
G415 (a), (b), e (c)	0	-Br	-H	-Cl
G416 (a), (b), e (c)	0	-Br	-H	-Br
G417 (a), (b), e (c)	0	-Br	-H	-F
G418 (a), (b), e (c)	0	-Br	-H	-CH ₃
G419 (a), (b), e (c)	0	-Br	-H	-CF ₃
G420 (a), (b), e (c)	0	-Br	-H	-OCH ₃
G421 (a), (b), e (c)	0	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
G422 (a), (b), e (c)	0	-Br	-H	-OCF ₃
G423 (a), (b), e (c)	0	-Br	-H	- <i>terc</i> -butilo
G424 (a), (b), e (c)	0	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
G425 (a), (b), e (c)	0	-I	-Cl	-H
G426 (a), (b), e (c)	0	-I	-Br	-H
G427 (a), (b), e (c)	0	-I	-F	-H
G428 (a), (b), e (c)	0	-I	-CH ₃	-H
G429 (a), (b), e (c)	0	-I	-CF ₃	-H
G430 (a), (b), e (c)	0	-I	-OCH ₃	-H
G431 (a), (b), e (c)	0	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
G432 (a), (b), e (c)	0	-I	-OCF ₃	-H
G433 (a), (b), e (c)	0	-I	- <i>terc</i> -butilo	-H
G434 (a), (b), e (c)	0	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
G435 (a), (b), e (c)	0	-I	-CH ₃	-CH ₃
G436 (a), (b), e (c)	0	-I	-H	-H
G437 (a), (b), e (c)	0	-I	-H	-Cl
G438 (a), (b), e (c)	0	-I	-H	-Br
G439 (a), (b), e (c)	0	-I	-H	-F
G440 (a), (b), e (c)	0	-I	-H	-CH ₃
G441 (a), (b), e (c)	0	-I	-H	-CF ₃

G442 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	-OCH ₃
G443 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
G444 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	-OCF ₃
G445 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	- <i>terc</i> -butilo
G446 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo
G447 (a), (b), e (c)	NH	-H	-Cl	-H
G448 (a), (b), e (c)	NH	-H	-Br	-H
G449 (a), (b), e (c)	NH	-H	-F	-H
G450 (a), (b), e (c)	NH	-H	-CH ₃	-H
G451 (a), (b), e (c)	NH	-H	-CF ₃	-H
G452 (a), (b), e (c)	NH	-H	-OCH ₃	-H
G453 (a), (b), e (c)	NH	-H	-OCH ₂ CH ₃	-H
G454 (a), (b), e (c)	NH	-H	-OCF ₃	-H
G455 (a), (b), e (c)	NH	-H	- <i>terc</i> -butilo	-H
G456 (a), (b), e (c)	NH	-H	- <i>iso</i> -propilo	-H
G457 (a), (b), e (c)	NH	-H	-CH ₃	-CH ₃
G458 (a), (b), e (c)	NH	-H	-H	-H
G459 (a), (b), e (c)	NH	-H	-H	-Cl
G460 (a), (b), e (c)	NH	-H	-H	-Br
G461 (a), (b), e (c)	NH	-H	-H	-F
G462 (a), (b), e (c)	NH	-H	-H	-CH ₃
G463 (a), (b), e (c)	NH	-H	-H	-CF ₃
G464 (a), (b), e (c)	NH	-H	-H	-OCH ₃
G465 (a), (b), e (c)	NH	-H	-H	-OCH ₂ CH ₃
G466 (a), (b), e (c)	NH	-H	-H	-OCF ₃
G467 (a), (b), e (c)	NH	-H	-H	- <i>terc</i> -butilo
G468 (a), (b), e (c)	NH	-H	-H	- <i>iso</i> -propilo
G469 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-Cl	-H
G470 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-Br	-H
G471 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-F	-H
G472 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-CH ₃	-H
G473 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-CF ₃	-H
G474 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-OCH ₃	-H
G475 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
G476 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-OCF ₃	-H
G477 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	- <i>terc</i> -butilo	-H
G478 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H

G479 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
G480 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-H
G481 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-CH ₃
G482 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-Cl
G483 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-Br
G484 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-F
G485 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-CF ₃
G486 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-OCH ₃
G487 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
G488 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-OCF ₃
G489 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
G490 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
G491 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-OCF ₃
G492 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
G493 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
G494 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-Cl	-H
G495 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-Br	-H
G496 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-F	-H
G497 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-H
G498 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-CF ₃	-H
G499 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-OCH ₃	-H
G500 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
G501 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-OCF ₃	-H
G502 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
G503 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
G504 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
G505 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	-H
G506 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	-Cl
G507 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	-Br
G508 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	-F
G509 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	-CH ₃
G510 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	-CF ₃
G511 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₃
G512 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
G513 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	-OCF ₃
G514 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
G515 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo

G516 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-Cl	-H
G517 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-Br	-H
G518 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-F	-H
G519 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-H
G520 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-CF ₃	-H
G521 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-OCH ₃	-H
G522 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
G523 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-OCF ₃	-H
G524 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
G525 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
G526 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
G527 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	-H
G528 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	-Cl
G529 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	-Br
G530 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	-F
G531 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	-CH ₃
G532 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	-CF ₃
G533 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₃
G534 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
G535 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	-OCF ₃
G536 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
G537 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
G538 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-Cl	-H
G539 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-Br	-H
G540 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-F	-H
G541 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-H
G542 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-CF ₃	-H
G543 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
G544 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
G545 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
G546 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
G547 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
G548 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
G549 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	-H
G550 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	-Cl
G551 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	-Br
G552 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	-F

G553 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	-CH ₃
G554 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	-CF ₃
G555 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
G556 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
G557 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
G558 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
G559 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
G560 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-Cl	-H
G561 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-Br	-H
G562 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-F	-H
G563 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-CH ₃	-H
G564 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-CF ₃	-H
G565 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-OCH ₃	-H
G566 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-OCH ₂ CH ₃	-H
G567 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-OCF ₃	-H
G568 (a), (b), e (c)	NH	-OH	- <i>terc</i> -butilo	-H
G569 (a), (b), e (c)	NH	-OH	- <i>iso</i> -propilo	-H
G570 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-CH ₃	-CH ₃
G571 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-H
G572 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-Cl
G573 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-Br
G574 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-F
G575 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-CH ₃
G576 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-CF ₃
G577 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-OCH ₃
G578 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-OCH ₂ CH ₃
G579 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-OCF ₃
G580 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	- <i>terc</i> -butilo
G581 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	- <i>iso</i> -propilo
G582 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-Cl	-H
G583 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-Br	-H
G584 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-F	-H
G585 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-CH ₃	-H
G586 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-CF ₃	-H
G587 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-OCH ₃	-H
G588 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
G589 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-OCF ₃	-H

G590 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
G591 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
G592 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-CH ₃	-CH ₃
G593 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-H
G594 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-Cl
G595 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-Br
G596 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-F
G597 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-CH ₃
G598 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-CF ₃
G599 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-OCH ₃
G600 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
G601 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-OCF ₃
G602 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
G603 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
G604 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-Br	-H
G605 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-Cl	-H
G606 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-F	-H
G607 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-CH ₃	-H
G608 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-CF ₃	-H
G609 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-OCH ₃	-H
G610 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-OCH ₂ CH ₃	-H
G611 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-OCF ₃	-H
G612 (a), (b), e (c)	NH	-CN	- <i>terc</i> -butilo	-H
G613 (a), (b), e (c)	NH	-CN	- <i>iso</i> -propilo	-H
G614 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-CH ₃	-CH ₃
G615 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	-H
G616 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	-Cl
G617 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	-Br
G618 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	-F
G619 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	-CH ₃
G620 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	-CF ₃
G621 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	-OCH ₃
G622 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	-OCH ₂ CH ₃
G623 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	-OCF ₃
G624 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	- <i>terc</i> -butilo
G625 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	- <i>iso</i> -propilo
G626 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-Br	-H

G627 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-Cl	-H
G628 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-F	-H
G629 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-CH ₃	-H
G630 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-CF ₃	-H
G631 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-OCH ₃	-H
G632 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
G633 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-OCF ₃	-H
G634 (a), (b), e (c)	NH	-Br	- <i>terc</i> -butilo	-H
G635 (a), (b), e (c)	NH	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
G636 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-CH ₃	-CH ₃
G637 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	-H
G638 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	-Cl
G639 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	-Br
G640 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	-F
G641 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	-CH ₃
G642 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	-CF ₃
G643 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	-OCH ₃
G644 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
G645 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	-OCF ₃
G646 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	- <i>terc</i> -butilo
G647 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
G648 (a), (b), e (c)	NH	-I	-Cl	-H
G649 (a), (b), e (c)	NH	-I	-Br	-H
G650 (a), (b), e (c)	NH	-I	-F	-H
G651 (a), (b), e (c)	NH	-I	-CH ₃	-H
G652 (a), (b), e (c)	NH	-I	-CF ₃	-H
G653 (a), (b), e (c)	NH	-I	-OCH ₃	-H
G654 (a), (b), e (c)	NH	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
G655 (a), (b), e (c)	NH	-I	-OCF ₃	-H
G656 (a), (b), e (c)	NH	-I	- <i>terc</i> -butilo	-H
G657 (a), (b), e (c)	NH	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
G658 (a), (b), e (c)	NH	-I	-CH ₃	-CH ₃
G659 (a), (b), e (c)	NH	-I	-H	-H
G660 (a), (b), e (c)	NH	-I	-H	-Cl
G661 (a), (b), e (c)	NH	-I	-H	-Br
G662 (a), (b), e (c)	NH	-I	-H	-F
G663 (a), (b), e (c)	NH	-I	-H	-CH ₃

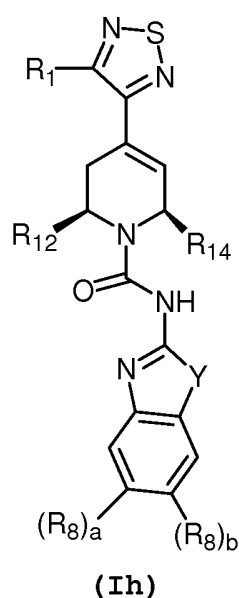
G664 (a), (b), e (c)	NH	-I	-H	-CF ₃
G665 (a), (b), e (c)	NH	-I	-H	-OCH ₃
G666 (a), (b), e (c)	NH	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
G667 (a), (b), e (c)	NH	-I	-H	-OCF ₃
G668 (a), (b), e (c)	NH	-I	-H	- <i>terc</i> -butilo
G669 (a), (b), e (c)	NH	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo

(a) significa que R₁₂ representa -H e R₁₄ representa -CH₃.

(b) significa que R₁₂ representa -CH₃ e R₁₄ representa -H.

(c) significa que R₁₂ e R₁₄ representam, cada um, -H.

Quadro 8



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

Composto	Y	R ₁	(R ₈) _a	(R ₈) _b
H01 (a), (b), e (c)	S	-H	-Cl	-H
H02 (a), (b), e (c)	S	-H	-Br	-H
H03 (a), (b), e (c)	S	-H	-F	-H
H04 (a), (b), e (c)	S	-H	-CH ₃	-H
H05 (a), (b), e (c)	S	-H	-CF ₃	-H
H06 (a), (b), e (c)	S	-H	-OCH ₃	-H
H07 (a), (b), e (c)	S	-H	-OCH ₂ CH ₃	-H
H08 (a), (b), e (c)	S	-H	-OCF ₃	-H

H09(a), (b), e (c)	S	-H	- <i>terc</i> -butilo	-H
H10(a), (b), e (c)	S	-H	- <i>iso</i> -propilo	-H
H11(a), (b), e (c)	S	-H	-CH ₃	-CH ₃
H12(a), (b), e (c)	S	-H	-H	-H
H13(a), (b), e (c)	S	-H	-H	-Cl
H14(a), (b), e (c)	S	-H	-H	-Br
H15(a), (b), e (c)	S	-H	-H	-F
H16(a), (b), e (c)	S	-H	-H	-CH ₃
H17(a), (b), e (c)	S	-H	-H	-CF ₃
H18(a), (b), e (c)	S	-H	-H	-OCH ₃
H19(a), (b), e (c)	S	-H	-H	-OCH ₂ CH ₃
H20(a), (b), e (c)	S	-H	-H	-OCF ₃
H21(a), (b), e (c)	S	-H	-H	- <i>terc</i> -butilo
H22(a), (b), e (c)	S	-H	-H	- <i>iso</i> -propilo
H23(a), (b), e (c)	S	-Cl	-Cl	-H
H24(a), (b), e (c)	S	-Cl	-Br	-H
H25(a), (b), e (c)	S	-Cl	-F	-H
H26(a), (b), e (c)	S	-Cl	-CH ₃	-H
H27(a), (b), e (c)	S	-Cl	-CF ₃	-H
H28(a), (b), e (c)	S	-Cl	-OCH ₃	-H
H29(a), (b), e (c)	S	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
H30(a), (b), e (c)	S	-Cl	-OCF ₃	-H
H31(a), (b), e (c)	S	-Cl	- <i>terc</i> -butilo	-H
H32(a), (b), e (c)	S	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
H33(a), (b), e (c)	S	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
H34(a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-H
H35(a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-Cl
H36(a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-Br
H37(a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-F
H38(a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-CH ₃
H39(a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-CF ₃
H40(a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-OCH ₃
H41(a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
H42(a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-OCF ₃
H43(a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
H44(a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
H45(a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-OCF ₃

H46 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
H47 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
H48 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-Cl	-H
H49 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-Br	-H
H50 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-F	-H
H51 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-CH ₃	-H
H52 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-CF ₃	-H
H53 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-OCH ₃	-H
H54 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
H55 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-OCF ₃	-H
H56 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
H57 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
H58 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
H59 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	-H
H60 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	-Cl
H61 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	-Br
H62 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	-F
H63 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	-CH ₃
H64 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	-CF ₃
H65 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₃
H66 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
H67 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	-OCF ₃
H68 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
H69 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
H70 (a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-Cl	-H
H71 (a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-Br	-H
H72 (a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-F	-H
H73 (a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-CH ₃	-H
H74 (a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-CF ₃	-H
H75 (a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-OCH ₃	-H
H76 (a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
H77 (a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-OCF ₃	-H
H78 (a), (b), e (c)	S	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
H79 (a), (b), e (c)	S	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
H80 (a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
H81 (a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-H
H82 (a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-Cl

H83(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-Br
H84(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-F
H85(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-CH ₃
H86(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-CF ₃
H87(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₃
H88(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
H89(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-OCF ₃
H90(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
H91(a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
H92(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-Cl	-H
H93(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-Br	-H
H94(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-F	-H
H95(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-H
H96(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-CF ₃	-H
H97(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
H98(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
H99(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
H100(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
H101(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
H102(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
H103(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-H
H104(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-Cl
H105(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-Br
H106(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-F
H107(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-CH ₃
H108(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-CF ₃
H109(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
H110(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
H111(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
H112(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
H113(a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
H114(a), (b), e (c)	S	-OH	-Cl	-H
H115(a), (b), e (c)	S	-OH	-Br	-H
H116(a), (b), e (c)	S	-OH	-F	-H
H117(a), (b), e (c)	S	-OH	-CH ₃	-H
H118(a), (b), e (c)	S	-OH	-CF ₃	-H
H119(a), (b), e (c)	S	-OH	-OCH ₃	-H

H120 (a), (b), e (c)	S	-OH	-OCH ₂ CH ₃	-H
H121 (a), (b), e (c)	S	-OH	-OCF ₃	-H
H122 (a), (b), e (c)	S	-OH	- <i>terc</i> -butilo	-H
H123 (a), (b), e (c)	S	-OH	- <i>iso</i> -propilo	-H
H124 (a), (b), e (c)	S	-OH	-CH ₃	-CH ₃
H125 (a), (b), e (c)	S	-OH	-H	-H
H126 (a), (b), e (c)	S	-OH	-H	-Cl
H127 (a), (b), e (c)	S	-OH	-H	-Br
H128 (a), (b), e (c)	S	-OH	-H	-F
H129 (a), (b), e (c)	S	-OH	-H	-CH ₃
H130 (a), (b), e (c)	S	-OH	-H	-CF ₃
H131 (a), (b), e (c)	S	-OH	-H	-OCH ₃
H132 (a), (b), e (c)	S	-OH	-H	-OCH ₂ CH ₃
H133 (a), (b), e (c)	S	-OH	-H	-OCF ₃
H134 (a), (b), e (c)	S	-OH	-H	- <i>terc</i> -butilo
H135 (a), (b), e (c)	S	-OH	-H	- <i>iso</i> -propilo
H136 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-Cl	-H
H137 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-Br	-H
H138 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-F	-H
H139 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-CH ₃	-H
H140 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-CF ₃	-H
H141 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-OCH ₃	-H
H142 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
H143 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-OCF ₃	-H
H144 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
H145 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
H146 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-CH ₃	-CH ₃
H147 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	-H
H148 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	-Cl
H149 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	-Br
H150 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	-F
H151 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	-CH ₃
H152 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	-CF ₃
H153 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	-OCH ₃
H154 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
H155 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	-OCF ₃
H156 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo

H157 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
H158 (a), (b), e (c)	S	-CN	-Br	-H
H159 (a), (b), e (c)	S	-CN	-Cl	-H
H160 (a), (b), e (c)	S	-CN	-F	-H
H161 (a), (b), e (c)	S	-CN	-CH ₃	-H
H162 (a), (b), e (c)	S	-CN	-CF ₃	-H
H163 (a), (b), e (c)	S	-CN	-OCH ₃	-H
H164 (a), (b), e (c)	S	-CN	-OCH ₂ CH ₃	-H
H165 (a), (b), e (c)	S	-CN	-OCF ₃	-H
H166 (a), (b), e (c)	S	-CN	- <i>terc</i> -butilo	-H
H167 (a), (b), e (c)	S	-CN	- <i>iso</i> -propilo	-H
H168 (a), (b), e (c)	S	-CN	-CH ₃	-CH ₃
H169 (a), (b), e (c)	S	-CN	-H	-H
H170 (a), (b), e (c)	S	-CN	-H	-Cl
H171 (a), (b), e (c)	S	-CN	-H	-Br
H172 (a), (b), e (c)	S	-CN	-H	-F
H173 (a), (b), e (c)	S	-CN	-H	-CH ₃
H174 (a), (b), e (c)	S	-CN	-H	-CF ₃
H175 (a), (b), e (c)	S	-CN	-H	-OCH ₃
H176 (a), (b), e (c)	S	-CN	-H	-OCH ₂ CH ₃
H177 (a), (b), e (c)	S	-CN	-H	-OCF ₃
H178 (a), (b), e (c)	S	-CN	-H	- <i>terc</i> -butilo
H179 (a), (b), e (c)	S	-CN	-H	- <i>iso</i> -propilo
H180 (a), (b), e (c)	S	-Br	-Br	-H
H181 (a), (b), e (c)	S	-Br	-Cl	-H
H182 (a), (b), e (c)	S	-Br	-F	-H
H183 (a), (b), e (c)	S	-Br	-CH ₃	-H
H184 (a), (b), e (c)	S	-Br	-CF ₃	-H
H185 (a), (b), e (c)	S	-Br	-OCH ₃	-H
H186 (a), (b), e (c)	S	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
H187 (a), (b), e (c)	S	-Br	-OCF ₃	-H
H188 (a), (b), e (c)	S	-Br	- <i>terc</i> -butilo	-H
H189 (a), (b), e (c)	S	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
H190 (a), (b), e (c)	S	-Br	-CH ₃	-CH ₃
H191 (a), (b), e (c)	S	-Br	-H	-H
H192 (a), (b), e (c)	S	-Br	-H	-Cl
H193 (a), (b), e (c)	S	-Br	-H	-Br

H194 (a), (b), e (c)	S	-Br	-H	-F
H195 (a), (b), e (c)	S	-Br	-H	-CH ₃
H196 (a), (b), e (c)	S	-Br	-H	-CF ₃
H197 (a), (b), e (c)	S	-Br	-H	-OCH ₃
H198 (a), (b), e (c)	S	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
H199 (a), (b), e (c)	S	-Br	-H	-OCF ₃
H200 (a), (b), e (c)	S	-Br	-H	- <i>terc</i> -butilo
H201 (a), (b), e (c)	S	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
H202 (a), (b), e (c)	S	-I	-Cl	-H
H203 (a), (b), e (c)	S	-I	-Br	-H
H204 (a), (b), e (c)	S	-I	-F	-H
H205 (a), (b), e (c)	S	-I	-CH ₃	-H
H206 (a), (b), e (c)	S	-I	-CF ₃	-H
H207 (a), (b), e (c)	S	-I	-OCH ₃	-H
H208 (a), (b), e (c)	S	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
H209 (a), (b), e (c)	S	-I	-OCF ₃	-H
H210 (a), (b), e (c)	S	-I	- <i>terc</i> -butilo	-H
H211 (a), (b), e (c)	S	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
H212 (a), (b), e (c)	S	-I	-CH ₃	-CH ₃
H213 (a), (b), e (c)	S	-I	-H	-H
H214 (a), (b), e (c)	S	-I	-H	-Cl
H215 (a), (b), e (c)	S	-I	-H	-Br
H216 (a), (b), e (c)	S	-I	-H	-F
H217 (a), (b), e (c)	S	-I	-H	-CH ₃
H218 (a), (b), e (c)	S	-I	-H	-CF ₃
H219 (a), (b), e (c)	S	-I	-H	-OCH ₃
H220 (a), (b), e (c)	S	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
H221 (a), (b), e (c)	S	-I	-H	-OCF ₃
H222 (a), (b), e (c)	S	-I	-H	- <i>terc</i> -butilo
H223 (a), (b), e (c)	S	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo
H224 (a), (b), e (c)	O	-H	-Cl	-H
H225 (a), (b), e (c)	O	-H	-Br	-H
H226 (a), (b), e (c)	O	-H	-F	-H
H227 (a), (b), e (c)	O	-H	-CH ₃	-H
H228 (a), (b), e (c)	O	-H	-CF ₃	-H
H229 (a), (b), e (c)	O	-H	-OCH ₃	-H
H230 (a), (b), e (c)	O	-H	-OCH ₂ CH ₃	-H

H231 (a), (b), e (c)	0	-H	-OCF ₃	-H
H232 (a), (b), e (c)	0	-H	- <i>terc</i> -butilo	-H
H233 (a), (b), e (c)	0	-H	- <i>iso</i> -propilo	-H
H234 (a), (b), e (c)	0	-H	-CH ₃	-CH ₃
H235 (a), (b), e (c)	0	-H	-H	-H
H236 (a), (b), e (c)	0	-H	-H	-Cl
H237 (a), (b), e (c)	0	-H	-H	-Br
H238 (a), (b), e (c)	0	-H	-H	-F
H239 (a), (b), e (c)	0	-H	-H	-CH ₃
H240 (a), (b), e (c)	0	-H	-H	-CF ₃
H241 (a), (b), e (c)	0	-H	-H	-OCH ₃
H242 (a), (b), e (c)	0	-H	-H	-OCH ₂ CH ₃
H243 (a), (b), e (c)	0	-H	-H	-OCF ₃
H244 (a), (b), e (c)	0	-H	-H	- <i>terc</i> -butilo
H245 (a), (b), e (c)	0	-H	-H	- <i>iso</i> -propilo
H246 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-Cl	-H
H247 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-Br	-H
H248 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-F	-H
H249 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-CH ₃	-H
H250 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-CF ₃	-H
H251 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-OCH ₃	-H
H252 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
H253 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-OCF ₃	-H
H254 (a), (b), e (c)	0	-Cl	- <i>terc</i> -butilo	-H
H255 (a), (b), e (c)	0	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
H256 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
H257 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	-H
H258 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	-CH ₃
H259 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	-Cl
H260 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	-Br
H261 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	-F
H262 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	-CF ₃
H263 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	-OCH ₃
H264 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
H265 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	-OCF ₃
H266 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
H267 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo

H268 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	-OCF ₃
H269 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
H270 (a), (b), e (c)	0	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
H271 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-Cl	-H
H272 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-Br	-H
H273 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-F	-H
H274 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-CH ₃	-H
H275 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-CF ₃	-H
H276 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-OCH ₃	-H
H277 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
H278 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-OCF ₃	-H
H279 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
H280 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
H281 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
H282 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	-H
H283 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	-Cl
H284 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	-Br
H285 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	-F
H286 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	-CH ₃
H287 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	-CF ₃
H288 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	-OCH ₃
H289 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
H290 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	-OCF ₃
H291 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
H292 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
H293 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-Cl	-H
H294 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-Br	-H
H295 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-F	-H
H296 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-CH ₃	-H
H297 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-CF ₃	-H
H298 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-OCH ₃	-H
H299 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
H300 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-OCF ₃	-H
H301 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
H302 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
H303 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
H304 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	-H

H305 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	-Cl
H306 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	-Br
H307 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	-F
H308 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	-CH ₃
H309 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	-CF ₃
H310 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	-OCH ₃
H311 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
H312 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	-OCF ₃
H313 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
H314 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
H315 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-Cl	-H
H316 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-Br	-H
H317 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-F	-H
H318 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-CH ₃	-H
H319 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-CF ₃	-H
H320 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
H321 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
H322 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
H323 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
H324 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
H325 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
H326 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-H
H327 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-Cl
H328 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-Br
H329 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-F
H330 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-CH ₃
H331 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-CF ₃
H332 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
H333 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
H334 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
H335 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
H336 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
H337 (a), (b), e (c)	0	-OH	-Cl	-H
H338 (a), (b), e (c)	0	-OH	-Br	-H
H339 (a), (b), e (c)	0	-OH	-F	-H
H340 (a), (b), e (c)	0	-OH	-CH ₃	-H
H341 (a), (b), e (c)	0	-OH	-CF ₃	-H

H342 (a), (b), e (c)	0	-OH	-OCH ₃	-H
H343 (a), (b), e (c)	0	-OH	-OCH ₂ CH ₃	-H
H344 (a), (b), e (c)	0	-OH	-OCF ₃	-H
H345 (a), (b), e (c)	0	-OH	- <i>terc</i> -butilo	-H
H346 (a), (b), e (c)	0	-OH	- <i>iso</i> -propilo	-H
H347 (a), (b), e (c)	0	-OH	-CH ₃	-CH ₃
H348 (a), (b), e (c)	0	-OH	-H	-H
H349 (a), (b), e (c)	0	-OH	-H	-Cl
H350 (a), (b), e (c)	0	-OH	-H	-Br
H351 (a), (b), e (c)	0	-OH	-H	-F
H352 (a), (b), e (c)	0	-OH	-H	-CH ₃
H353 (a), (b), e (c)	0	-OH	-H	-CF ₃
H354 (a), (b), e (c)	0	-OH	-H	-OCH ₃
H355 (a), (b), e (c)	0	-OH	-H	-OCH ₂ CH ₃
H356 (a), (b), e (c)	0	-OH	-H	-OCF ₃
H357 (a), (b), e (c)	0	-OH	-H	- <i>terc</i> -butilo
H358 (a), (b), e (c)	0	-OH	-H	- <i>iso</i> -propilo
H359 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-Cl	-H
H360 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-Br	-H
H361 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-F	-H
H362 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-CH ₃	-H
H363 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-CF ₃	-H
H364 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-OCH ₃	-H
H365 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
H366 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-OCF ₃	-H
H367 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
H368 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
H369 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-CH ₃	-CH ₃
H370 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-H	-H
H371 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-H	-Cl
H372 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-H	-Br
H373 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-H	-F
H374 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-H	-CH ₃
H375 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-H	-CF ₃
H376 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-H	-OCH ₃
H377 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
H378 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-H	-OCF ₃

H379 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
H380 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
H381 (a), (b), e (c)	0	-CN	-Br	-H
H382 (a), (b), e (c)	0	-CN	-Cl	-H
H383 (a), (b), e (c)	0	-CN	-F	-H
H384 (a), (b), e (c)	0	-CN	-CH ₃	-H
H385 (a), (b), e (c)	0	-CN	-CF ₃	-H
H386 (a), (b), e (c)	0	-CN	-OCH ₃	-H
H387 (a), (b), e (c)	0	-CN	-OCH ₂ CH ₃	-H
H388 (a), (b), e (c)	0	-CN	-OCF ₃	-H
H389 (a), (b), e (c)	0	-CN	- <i>terc</i> -butilo	-H
H390 (a), (b), e (c)	0	-CN	- <i>iso</i> -propilo	-H
H391 (a), (b), e (c)	0	-CN	-CH ₃	-CH ₃
H392 (a), (b), e (c)	0	-CN	-H	-H
H393 (a), (b), e (c)	0	-CN	-H	-Cl
H394 (a), (b), e (c)	0	-CN	-H	-Br
H395 (a), (b), e (c)	0	-CN	-H	-F
H396 (a), (b), e (c)	0	-CN	-H	-CH ₃
H397 (a), (b), e (c)	0	-CN	-H	-CF ₃
H398 (a), (b), e (c)	0	-CN	-H	-OCH ₃
H399 (a), (b), e (c)	0	-CN	-H	-OCH ₂ CH ₃
H400 (a), (b), e (c)	0	-CN	-H	-OCF ₃
H401 (a), (b), e (c)	0	-CN	-H	- <i>terc</i> -butilo
H402 (a), (b), e (c)	0	-CN	-H	- <i>iso</i> -propilo
H403 (a), (b), e (c)	0	-Br	-Br	-H
H404 (a), (b), e (c)	0	-Br	-Cl	-H
H405 (a), (b), e (c)	0	-Br	-F	-H
H406 (a), (b), e (c)	0	-Br	-CH ₃	-H
H407 (a), (b), e (c)	0	-Br	-CF ₃	-H
H408 (a), (b), e (c)	0	-Br	-OCH ₃	-H
H409 (a), (b), e (c)	0	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
H410 (a), (b), e (c)	0	-Br	-OCF ₃	-H
H411 (a), (b), e (c)	0	-Br	- <i>terc</i> -butilo	-H
H412 (a), (b), e (c)	0	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
H413 (a), (b), e (c)	0	-Br	-CH ₃	-CH ₃
H414 (a), (b), e (c)	0	-Br	-H	-H
H415 (a), (b), e (c)	0	-Br	-H	-Cl

H416 (a), (b), e (c)	O	-Br	-H	-Br
H417 (a), (b), e (c)	O	-Br	-H	-F
H418 (a), (b), e (c)	O	-Br	-H	-CH ₃
H419 (a), (b), e (c)	O	-Br	-H	-CF ₃
H420 (a), (b), e (c)	O	-Br	-H	-OCH ₃
H421 (a), (b), e (c)	O	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
H422 (a), (b), e (c)	O	-Br	-H	-OCF ₃
H423 (a), (b), e (c)	O	-Br	-H	- <i>terc</i> -butilo
H424 (a), (b), e (c)	O	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
H425 (a), (b), e (c)	O	-I	-Cl	-H
H426 (a), (b), e (c)	O	-I	-Br	-H
H427 (a), (b), e (c)	O	-I	-F	-H
H428 (a), (b), e (c)	O	-I	-CH ₃	-H
H429 (a), (b), e (c)	O	-I	-CF ₃	-H
H430 (a), (b), e (c)	O	-I	-OCH ₃	-H
H431 (a), (b), e (c)	O	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
H432 (a), (b), e (c)	O	-I	-OCF ₃	-H
H433 (a), (b), e (c)	O	-I	- <i>terc</i> -butilo	-H
H434 (a), (b), e (c)	O	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
H435 (a), (b), e (c)	O	-I	-CH ₃	-CH ₃
H436 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	-H
H437 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	-Cl
H438 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	-Br
H439 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	-F
H440 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	-CH ₃
H441 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	-CF ₃
H442 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	-OCH ₃
H443 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
H444 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	-OCF ₃
H445 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	- <i>terc</i> -butilo
H446 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo
H447 (a), (b), e (c)	NH	-H	-Cl	-H
H448 (a), (b), e (c)	NH	-H	-Br	-H
H449 (a), (b), e (c)	NH	-H	-F	-H
H450 (a), (b), e (c)	NH	-H	-CH ₃	-H
H451 (a), (b), e (c)	NH	-H	-CF ₃	-H
H452 (a), (b), e (c)	NH	-H	-OCH ₃	-H

H453 (a), (b), e (c)	NH	-H	-OCH ₂ CH ₃	-H
H454 (a), (b), e (c)	NH	-H	-OCF ₃	-H
H455 (a), (b), e (c)	NH	-H	- <i>terc</i> -butilo	-H
H456 (a), (b), e (c)	NH	-H	- <i>iso</i> -propilo	-H
H457 (a), (b), e (c)	NH	-H	-CH ₃	-CH ₃
H458 (a), (b), e (c)	NH	-H	-H	-H
H459 (a), (b), e (c)	NH	-H	-H	-Cl
H460 (a), (b), e (c)	NH	-H	-H	-Br
H461 (a), (b), e (c)	NH	-H	-H	-F
H462 (a), (b), e (c)	NH	-H	-H	-CH ₃
H463 (a), (b), e (c)	NH	-H	-H	-CF ₃
H464 (a), (b), e (c)	NH	-H	-H	-OCH ₃
H465 (a), (b), e (c)	NH	-H	-H	-OCH ₂ CH ₃
H466 (a), (b), e (c)	NH	-H	-H	-OCF ₃
H467 (a), (b), e (c)	NH	-H	-H	- <i>terc</i> -butilo
H468 (a), (b), e (c)	NH	-H	-H	- <i>iso</i> -propilo
H469 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-Cl	-H
H470 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-Br	-H
H471 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-F	-H
H472 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-CH ₃	-H
H473 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-CF ₃	-H
H474 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-OCH ₃	-H
H475 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
H476 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-OCF ₃	-H
H477 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	- <i>terc</i> -butilo	-H
H478 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
H479 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
H480 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-H
H481 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-CH ₃
H482 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-Cl
H483 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-Br
H484 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-F
H485 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-CF ₃
H486 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-OCH ₃
H487 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
H488 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-OCF ₃
H489 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo

H490 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
H491 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-OCF ₃
H492 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
H493 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
H494 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-Cl	-H
H495 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-Br	-H
H496 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-F	-H
H497 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-H
H498 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-CF ₃	-H
H499 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-OCH ₃	-H
H500 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
H501 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-OCF ₃	-H
H502 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
H503 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
H504 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
H505 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	-H
H506 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	-Cl
H507 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	-Br
H508 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	-F
H509 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	-CH ₃
H510 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	-CF ₃
H511 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₃
H512 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
H513 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	-OCF ₃
H514 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
H515 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
H516 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-Cl	-H
H517 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-Br	-H
H518 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-F	-H
H519 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-H
H520 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-CF ₃	-H
H521 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-OCH ₃	-H
H522 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
H523 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-OCF ₃	-H
H524 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
H525 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
H526 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃

H527 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	-H
H528 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	-Cl
H529 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	-Br
H530 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	-F
H531 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	-CH ₃
H532 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	-CF ₃
H533 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₃
H534 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
H535 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	-OCF ₃
H536 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
H537 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
H538 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-Cl	-H
H539 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-Br	-H
H540 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-F	-H
H541 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-H
H542 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-CF ₃	-H
H543 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
H544 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
H545 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
H546 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
H547 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
H548 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
H549 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	-H
H550 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	-Cl
H551 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	-Br
H552 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	-F
H553 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	-CH ₃
H554 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	-CF ₃
H555 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
H556 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
H557 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
H558 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
H559 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
H560 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-Cl	-H
H561 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-Br	-H
H562 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-F	-H
H563 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-CH ₃	-H

H564 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-CF ₃	-H
H565 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-OCH ₃	-H
H566 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-OCH ₂ CH ₃	-H
H567 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-OCF ₃	-H
H568 (a), (b), e (c)	NH	-OH	- <i>terc</i> -butilo	-H
H569 (a), (b), e (c)	NH	-OH	- <i>iso</i> -propilo	-H
H570 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-CH ₃	-CH ₃
H571 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-H
H572 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-Cl
H573 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-Br
H574 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-F
H575 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-CH ₃
H576 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-CF ₃
H577 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-OCH ₃
H578 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-OCH ₂ CH ₃
H579 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-OCF ₃
H580 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	- <i>terc</i> -butilo
H581 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	- <i>iso</i> -propilo
H582 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-Cl	-H
H583 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-Br	-H
H584 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-F	-H
H585 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-CH ₃	-H
H586 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-CF ₃	-H
H587 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-OCH ₃	-H
H588 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
H589 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-OCF ₃	-H
H590 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
H591 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
H592 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-CH ₃	-CH ₃
H593 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-H
H594 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-Cl
H595 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-Br
H596 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-F
H597 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-CH ₃
H598 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-CF ₃
H599 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-OCH ₃
H600 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃

H601 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-OCF ₃
H602 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
H603 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
H604 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-Br	-H
H605 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-Cl	-H
H606 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-F	-H
H607 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-CH ₃	-H
H608 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-CF ₃	-H
H609 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-OCH ₃	-H
H610 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-OCH ₂ CH ₃	-H
H611 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-OCF ₃	-H
H612 (a), (b), e (c)	NH	-CN	- <i>terc</i> -butilo	-H
H613 (a), (b), e (c)	NH	-CN	- <i>iso</i> -propilo	-H
H614 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-CH ₃	-CH ₃
H615 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	-H
H616 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	-Cl
H617 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	-Br
H618 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	-F
H619 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	-CH ₃
H620 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	-CF ₃
H621 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	-OCH ₃
H622 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	-OCH ₂ CH ₃
H623 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	-OCF ₃
H624 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	- <i>terc</i> -butilo
H625 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	- <i>iso</i> -propilo
H626 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-Br	-H
H627 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-Cl	-H
H628 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-F	-H
H629 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-CH ₃	-H
H630 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-CF ₃	-H
H631 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-OCH ₃	-H
H632 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
H633 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-OCF ₃	-H
H634 (a), (b), e (c)	NH	-Br	- <i>terc</i> -butilo	-H
H635 (a), (b), e (c)	NH	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
H636 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-CH ₃	-CH ₃
H637 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	-H

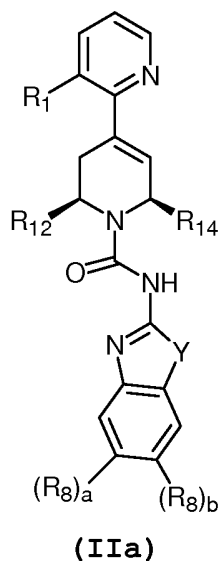
H638 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	-Cl
H639 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	-Br
H640 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	-F
H641 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	-CH ₃
H642 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	-CF ₃
H643 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	-OCH ₃
H644 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
H645 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	-OCF ₃
H646 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	- <i>terc</i> -butilo
H647 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
H648 (a), (b), e (c)	NH	-I	-Cl	-H
H649 (a), (b), e (c)	NH	-I	-Br	-H
H650 (a), (b), e (c)	NH	-I	-F	-H
H651 (a), (b), e (c)	NH	-I	-CH ₃	-H
H652 (a), (b), e (c)	NH	-I	-CF ₃	-H
H653 (a), (b), e (c)	NH	-I	-OCH ₃	-H
H654 (a), (b), e (c)	NH	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
H655 (a), (b), e (c)	NH	-I	-OCF ₃	-H
H656 (a), (b), e (c)	NH	-I	- <i>terc</i> -butilo	-H
H657 (a), (b), e (c)	NH	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
H658 (a), (b), e (c)	NH	-I	-CH ₃	-CH ₃
H659 (a), (b), e (c)	NH	-I	-H	-H
H660 (a), (b), e (c)	NH	-I	-H	-Cl
H661 (a), (b), e (c)	NH	-I	-H	-Br
H662 (a), (b), e (c)	NH	-I	-H	-F
H663 (a), (b), e (c)	NH	-I	-H	-CH ₃
H664 (a), (b), e (c)	NH	-I	-H	-CF ₃
H665 (a), (b), e (c)	NH	-I	-H	-OCH ₃
H666 (a), (b), e (c)	NH	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
H667 (a), (b), e (c)	NH	-I	-H	-OCF ₃
H668 (a), (b), e (c)	NH	-I	-H	- <i>terc</i> -butilo
H669 (a), (b), e (c)	NH	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo

(a) significa que R₁₂ representa -H e R₁₄ representa -CH₃.

(b) significa que R₁₂ representa -CH₃ e R₁₄ representa -H.

(c) significa que R₁₂ e R₁₄ representam, cada um, -H.

Quadro 9



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

Composto	Y	R ₁	(R ₈) _a	(R ₈) _b
I01 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-Cl	-H
I02 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-Br	-H
I03 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-F	-H
I04 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-CH ₃	-H
I05 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-CF ₃	-H
I06 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-OCH ₃	-H
I07 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
I08 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-OCF ₃	-H
I09 (a), (b), e (c)	S	-Cl	- <i>terc</i> -butilo	-H
I10 (a), (b), e (c)	S	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
I11 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
I12 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-H
I13 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-Cl
I14 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-Br
I15 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-F
I16 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-CH ₃
I17 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-CF ₃
I18 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-OCH ₃
I19 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
I20 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-OCF ₃

I21 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
I22 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
I23 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	-OCF ₃
I24 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
I25 (a), (b), e (c)	S	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
I26 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-Cl	-H
I27 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-Br	-H
I28 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-F	-H
I29 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-CH ₃	-H
I30 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-CF ₃	-H
I31 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-OCH ₃	-H
I32 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
I33 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-OCF ₃	-H
I34 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
I35 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
I36 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
I37 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	-H
I38 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	-Cl
I39 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	-Br
I40 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	-F
I41 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	-CH ₃
I42 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	-CF ₃
I43 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₃
I44 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
I45 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	-OCF ₃
I46 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
I47 (a), (b), e (c)	S	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
I48 (a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-Cl	-H
I49 (a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-Br	-H
I50 (a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-F	-H
I51 (a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-CH ₃	-H
I52 (a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-CF ₃	-H
I53 (a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-OCH ₃	-H
I54 (a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
I55 (a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-OCF ₃	-H
I56 (a), (b), e (c)	S	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
I57 (a), (b), e (c)	S	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H

I58 (a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
I59 (a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-H
I60 (a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-Cl
I61 (a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-Br
I62 (a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-F
I63 (a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-CH ₃
I64 (a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-CF ₃
I65 (a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₃
I66 (a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
I67 (a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	-OCF ₃
I68 (a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
I69 (a), (b), e (c)	S	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
I70 (a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-Cl	-H
I71 (a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-Br	-H
I72 (a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-F	-H
I73 (a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-H
I74 (a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-CF ₃	-H
I75 (a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
I76 (a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
I77 (a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
I78 (a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
I79 (a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
I80 (a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
I81 (a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-H
I82 (a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-Cl
I83 (a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-Br
I84 (a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-F
I85 (a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-CH ₃
I86 (a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-CF ₃
I87 (a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
I88 (a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
I89 (a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
I90 (a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
I91 (a), (b), e (c)	S	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
I92 (a), (b), e (c)	S	-OH	-Cl	-H
I93 (a), (b), e (c)	S	-OH	-Br	-H
I94 (a), (b), e (c)	S	-OH	-F	-H

I95 (a), (b), e (c)	S	-OH	-CH ₃	-H
I96 (a), (b), e (c)	S	-OH	-CF ₃	-H
I97 (a), (b), e (c)	S	-OH	-OCH ₃	-H
I98 (a), (b), e (c)	S	-OH	-OCH ₂ CH ₃	-H
I99 (a), (b), e (c)	S	-OH	-OCF ₃	-H
I100 (a), (b), e (c)	S	-OH	- <i>terc</i> -butilo	-H
I101 (a), (b), e (c)	S	-OH	- <i>iso</i> -propilo	-H
I102 (a), (b), e (c)	S	-OH	-CH ₃	-CH ₃
I103 (a), (b), e (c)	S	-OH	-H	-H
I104 (a), (b), e (c)	S	-OH	-H	-Cl
I105 (a), (b), e (c)	S	-OH	-H	-Br
I106 (a), (b), e (c)	S	-OH	-H	-F
I107 (a), (b), e (c)	S	-OH	-H	-CH ₃
I108 (a), (b), e (c)	S	-OH	-H	-CF ₃
I109 (a), (b), e (c)	S	-OH	-H	-OCH ₃
I110 (a), (b), e (c)	S	-OH	-H	-OCH ₂ CH ₃
I111 (a), (b), e (c)	S	-OH	-H	-OCF ₃
I112 (a), (b), e (c)	S	-OH	-H	- <i>terc</i> -butilo
I113 (a), (b), e (c)	S	-OH	-H	- <i>iso</i> -propilo
I114 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-Cl	-H
I115 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-Br	-H
I116 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-F	-H
I117 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-CH ₃	-H
I118 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-CF ₃	-H
I119 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-OCH ₃	-H
I120 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
I121 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-OCF ₃	-H
I122 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
I123 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
I124 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-CH ₃	-CH ₃
I125 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	-H
I126 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	-Cl
I127 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	-Br
I128 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	-F
I129 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	-CH ₃
I130 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	-CF ₃
I131 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	-OCH ₃

I132 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
I133 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	-OCF ₃
I134 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
I135 (a), (b), e (c)	S	-NO ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
I136 (a), (b), e (c)	S	-CN	-Br	-H
I137 (a), (b), e (c)	S	-CN	-Cl	-H
I138 (a), (b), e (c)	S	-CN	-F	-H
I139 (a), (b), e (c)	S	-CN	-CH ₃	-H
I140 (a), (b), e (c)	S	-CN	-CF ₃	-H
I141 (a), (b), e (c)	S	-CN	-OCH ₃	-H
I142 (a), (b), e (c)	S	-CN	-OCH ₂ CH ₃	-H
I143 (a), (b), e (c)	S	-CN	-OCF ₃	-H
I144 (a), (b), e (c)	S	-CN	- <i>terc</i> -butilo	-H
I145 (a), (b), e (c)	S	-CN	- <i>iso</i> -propilo	-H
I146 (a), (b), e (c)	S	-CN	-CH ₃	-CH ₃
I147 (a), (b), e (c)	S	-CN	-H	-H
I148 (a), (b), e (c)	S	-CN	-H	-Cl
I149 (a), (b), e (c)	S	-CN	-H	-Br
I150 (a), (b), e (c)	S	-CN	-H	-F
I151 (a), (b), e (c)	S	-CN	-H	-CH ₃
I152 (a), (b), e (c)	S	-CN	-H	-CF ₃
I153 (a), (b), e (c)	S	-CN	-H	-OCH ₃
I154 (a), (b), e (c)	S	-CN	-H	-OCH ₂ CH ₃
I155 (a), (b), e (c)	S	-CN	-H	-OCF ₃
I156 (a), (b), e (c)	S	-CN	-H	- <i>terc</i> -butilo
I157 (a), (b), e (c)	S	-CN	-H	- <i>iso</i> -propilo
I158 (a), (b), e (c)	S	-Br	-Br	-H
I159 (a), (b), e (c)	S	-Br	-Cl	-H
I160 (a), (b), e (c)	S	-Br	-F	-H
I161 (a), (b), e (c)	S	-Br	-CH ₃	-H
I162 (a), (b), e (c)	S	-Br	-CF ₃	-H
I163 (a), (b), e (c)	S	-Br	-OCH ₃	-H
I164 (a), (b), e (c)	S	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
I165 (a), (b), e (c)	S	-Br	-OCF ₃	-H
I166 (a), (b), e (c)	S	-Br	- <i>terc</i> -butilo	-H
I167 (a), (b), e (c)	S	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
I168 (a), (b), e (c)	S	-Br	-CH ₃	-CH ₃

I169 (a), (b), e (c)	S	-Br	-H	-H
I170 (a), (b), e (c)	S	-Br	-H	-Cl
I171 (a), (b), e (c)	S	-Br	-H	-Br
I172 (a), (b), e (c)	S	-Br	-H	-F
I173 (a), (b), e (c)	S	-Br	-H	-CH ₃
I174 (a), (b), e (c)	S	-Br	-H	-CF ₃
I175 (a), (b), e (c)	S	-Br	-H	-OCH ₃
I176 (a), (b), e (c)	S	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
I177 (a), (b), e (c)	S	-Br	-H	-OCF ₃
I178 (a), (b), e (c)	S	-Br	-H	- <i>terc</i> -butilo
I179 (a), (b), e (c)	S	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
I180 (a), (b), e (c)	S	-I	-Cl	-H
I181 (a), (b), e (c)	S	-I	-Br	-H
I182 (a), (b), e (c)	S	-I	-F	-H
I183 (a), (b), e (c)	S	-I	-CH ₃	-H
I184 (a), (b), e (c)	S	-I	-CF ₃	-H
I185 (a), (b), e (c)	S	-I	-OCH ₃	-H
I186 (a), (b), e (c)	S	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
I187 (a), (b), e (c)	S	-I	-OCF ₃	-H
I188 (a), (b), e (c)	S	-I	- <i>terc</i> -butilo	-H
I189 (a), (b), e (c)	S	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
I190 (a), (b), e (c)	S	-I	-CH ₃	-CH ₃
I191 (a), (b), e (c)	S	-I	-H	-H
I192 (a), (b), e (c)	S	-I	-H	-Cl
I193 (a), (b), e (c)	S	-I	-H	-Br
I194 (a), (b), e (c)	S	-I	-H	-F
I195 (a), (b), e (c)	S	-I	-H	-CH ₃
I196 (a), (b), e (c)	S	-I	-H	-CF ₃
I197 (a), (b), e (c)	S	-I	-H	-OCH ₃
I198 (a), (b), e (c)	S	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
I199 (a), (b), e (c)	S	-I	-H	-OCF ₃
I200 (a), (b), e (c)	S	-I	-H	- <i>terc</i> -butilo
I201 (a), (b), e (c)	S	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo
I202 (a), (b), e (c)	O	-Cl	-Cl	-H
I203 (a), (b), e (c)	O	-Cl	-Br	-H
I204 (a), (b), e (c)	O	-Cl	-F	-H
I205 (a), (b), e (c)	O	-Cl	-CH ₃	-H

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

I243 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	-CF ₃
I244 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	-OCH ₃
I245 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
I246 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	-OCF ₃
I247 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
I248 (a), (b), e (c)	0	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
I249 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-Cl	-H
I250 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-Br	-H
I251 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-F	-H
I252 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-CH ₃	-H
I253 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-CF ₃	-H
I254 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-OCH ₃	-H
I255 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
I256 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-OCF ₃	-H
I257 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
I258 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
I259 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
I260 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	-H
I261 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	-Cl
I262 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	-Br
I263 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	-F
I264 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	-CH ₃
I265 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	-CF ₃
I266 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	-OCH ₃
I267 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
I268 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	-OCF ₃
I269 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
I270 (a), (b), e (c)	0	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
I271 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-Cl	-H
I272 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-Br	-H
I273 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-F	-H
I274 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-CH ₃	-H
I275 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-CF ₃	-H
I276 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
I277 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
I278 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
I279 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H

I280 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
I281 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
I282 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-H
I283 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-Cl
I284 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-Br
I285 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-F
I286 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-CH ₃
I287 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-CF ₃
I288 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
I289 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
I290 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
I291 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
I292 (a), (b), e (c)	0	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
I293 (a), (b), e (c)	0	-OH	-Cl	-H
I294 (a), (b), e (c)	0	-OH	-Br	-H
I295 (a), (b), e (c)	0	-OH	-F	-H
I296 (a), (b), e (c)	0	-OH	-CH ₃	-H
I297 (a), (b), e (c)	0	-OH	-CF ₃	-H
I298 (a), (b), e (c)	0	-OH	-OCH ₃	-H
I299 (a), (b), e (c)	0	-OH	-OCH ₂ CH ₃	-H
I300 (a), (b), e (c)	0	-OH	-OCF ₃	-H
I301 (a), (b), e (c)	0	-OH	- <i>terc</i> -butilo	-H
I302 (a), (b), e (c)	0	-OH	- <i>iso</i> -propilo	-H
I303 (a), (b), e (c)	0	-OH	-CH ₃	-CH ₃
I304 (a), (b), e (c)	0	-OH	-H	-H
I305 (a), (b), e (c)	0	-OH	-H	-Cl
I306 (a), (b), e (c)	0	-OH	-H	-Br
I307 (a), (b), e (c)	0	-OH	-H	-F
I308 (a), (b), e (c)	0	-OH	-H	-CH ₃
I309 (a), (b), e (c)	0	-OH	-H	-CF ₃
I310 (a), (b), e (c)	0	-OH	-H	-OCH ₃
I311 (a), (b), e (c)	0	-OH	-H	-OCH ₂ CH ₃
I312 (a), (b), e (c)	0	-OH	-H	-OCF ₃
I313 (a), (b), e (c)	0	-OH	-H	- <i>terc</i> -butilo
I314 (a), (b), e (c)	0	-OH	-H	- <i>iso</i> -propilo
I315 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-Cl	-H
I316 (a), (b), e (c)	0	-NO ₂	-Br	-H

I317 (a), (b), e (c)	O	-NO ₂	-F	-H
I318 (a), (b), e (c)	O	-NO ₂	-CH ₃	-H
I319 (a), (b), e (c)	O	-NO ₂	-CF ₃	-H
I320 (a), (b), e (c)	O	-NO ₂	-OCH ₃	-H
I321 (a), (b), e (c)	O	-NO ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
I322 (a), (b), e (c)	O	-NO ₂	-OCF ₃	-H
I323 (a), (b), e (c)	O	-NO ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
I324 (a), (b), e (c)	O	-NO ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
I325 (a), (b), e (c)	O	-NO ₂	-CH ₃	-CH ₃
I326 (a), (b), e (c)	O	-NO ₂	-H	-H
I327 (a), (b), e (c)	O	-NO ₂	-H	-Cl
I328 (a), (b), e (c)	O	-NO ₂	-H	-Br
I329 (a), (b), e (c)	O	-NO ₂	-H	-F
I330 (a), (b), e (c)	O	-NO ₂	-H	-CH ₃
I331 (a), (b), e (c)	O	-NO ₂	-H	-CF ₃
I332 (a), (b), e (c)	O	-NO ₂	-H	-OCH ₃
I333 (a), (b), e (c)	O	-NO ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
I334 (a), (b), e (c)	O	-NO ₂	-H	-OCF ₃
I335 (a), (b), e (c)	O	-NO ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
I336 (a), (b), e (c)	O	-NO ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
I337 (a), (b), e (c)	O	-CN	-Br	-H
I338 (a), (b), e (c)	O	-CN	-Cl	-H
I339 (a), (b), e (c)	O	-CN	-F	-H
I340 (a), (b), e (c)	O	-CN	-CH ₃	-H
I341 (a), (b), e (c)	O	-CN	-CF ₃	-H
I342 (a), (b), e (c)	O	-CN	-OCH ₃	-H
I343 (a), (b), e (c)	O	-CN	-OCH ₂ CH ₃	-H
I344 (a), (b), e (c)	O	-CN	-OCF ₃	-H
I345 (a), (b), e (c)	O	-CN	- <i>terc</i> -butilo	-H
I346 (a), (b), e (c)	O	-CN	- <i>iso</i> -propilo	-H
I347 (a), (b), e (c)	O	-CN	-CH ₃	-CH ₃
I348 (a), (b), e (c)	O	-CN	-H	-H
I349 (a), (b), e (c)	O	-CN	-H	-Cl
I350 (a), (b), e (c)	O	-CN	-H	-Br
I351 (a), (b), e (c)	O	-CN	-H	-F
I352 (a), (b), e (c)	O	-CN	-H	-CH ₃
I353 (a), (b), e (c)	O	-CN	-H	-CF ₃

I354 (a), (b), e (c)	0	-CN	-H	-OCH ₃
I355 (a), (b), e (c)	0	-CN	-H	-OCH ₂ CH ₃
I356 (a), (b), e (c)	0	-CN	-H	-OCF ₃
I357 (a), (b), e (c)	0	-CN	-H	- <i>terc</i> -butilo
I358 (a), (b), e (c)	0	-CN	-H	- <i>iso</i> -propilo
I359 (a), (b), e (c)	0	-Br	-Br	-H
I360 (a), (b), e (c)	0	-Br	-Cl	-H
I361 (a), (b), e (c)	0	-Br	-F	-H
I362 (a), (b), e (c)	0	-Br	-CH ₃	-H
I363 (a), (b), e (c)	0	-Br	-CF ₃	-H
I364 (a), (b), e (c)	0	-Br	-OCH ₃	-H
I365 (a), (b), e (c)	0	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
I366 (a), (b), e (c)	0	-Br	-OCF ₃	-H
I367 (a), (b), e (c)	0	-Br	- <i>terc</i> -butilo	-H
I368 (a), (b), e (c)	0	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
I369 (a), (b), e (c)	0	-Br	-CH ₃	-CH ₃
I370 (a), (b), e (c)	0	-Br	-H	-H
I371 (a), (b), e (c)	0	-Br	-H	-Cl
I372 (a), (b), e (c)	0	-Br	-H	-Br
I373 (a), (b), e (c)	0	-Br	-H	-F
I374 (a), (b), e (c)	0	-Br	-H	-CH ₃
I375 (a), (b), e (c)	0	-Br	-H	-CF ₃
I376 (a), (b), e (c)	0	-Br	-H	-OCH ₃
I377 (a), (b), e (c)	0	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
I378 (a), (b), e (c)	0	-Br	-H	-OCF ₃
I379 (a), (b), e (c)	0	-Br	-H	- <i>terc</i> -butilo
I380 (a), (b), e (c)	0	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
I381 (a), (b), e (c)	0	-I	-Cl	-H
I382 (a), (b), e (c)	0	-I	-Br	-H
I383 (a), (b), e (c)	0	-I	-F	-H
I384 (a), (b), e (c)	0	-I	-CH ₃	-H
I385 (a), (b), e (c)	0	-I	-CF ₃	-H
I386 (a), (b), e (c)	0	-I	-OCH ₃	-H
I387 (a), (b), e (c)	0	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
I388 (a), (b), e (c)	0	-I	-OCF ₃	-H
I389 (a), (b), e (c)	0	-I	- <i>terc</i> -butilo	-H
I390 (a), (b), e (c)	0	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H

I391 (a), (b), e (c)	O	-I	-CH ₃	-CH ₃
I392 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	-H
I393 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	-Cl
I394 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	-Br
I395 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	-F
I396 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	-CH ₃
I397 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	-CF ₃
I398 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	-OCH ₃
I399 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
I400 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	-OCF ₃
I401 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	- <i>terc</i> -butilo
I402 (a), (b), e (c)	O	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo
I403 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-Cl	-H
I404 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-Br	-H
I405 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-F	-H
I406 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-CH ₃	-H
I407 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-CF ₃	-H
I408 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-OCH ₃	-H
I409 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
I410 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-OCF ₃	-H
I411 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	- <i>terc</i> -butilo	-H
I412 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
I413 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
I414 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-H
I415 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-CH ₃
I416 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-Cl
I417 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-Br
I418 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-F
I419 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-CF ₃
I420 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-OCH ₃
I421 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
I422 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-OCF ₃
I423 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
I424 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
I425 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	-OCF ₃
I426 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	- <i>terc</i> -butilo
I427 (a), (b), e (c)	NH	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo

I428 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-Cl	-H
I429 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-Br	-H
I430 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-F	-H
I431 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-H
I432 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-CF ₃	-H
I433 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-OCH ₃	-H
I434 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
I435 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-OCF ₃	-H
I436 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
I437 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
I438 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
I439 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	-H
I440 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	-Cl
I441 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	-Br
I442 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	-F
I443 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	-CH ₃
I444 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	-CF ₃
I445 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₃
I446 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
I447 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	-OCF ₃
I448 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
I449 (a), (b), e (c)	NH	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
I450 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-Cl	-H
I451 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-Br	-H
I452 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-F	-H
I453 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-H
I454 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-CF ₃	-H
I455 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-OCH ₃	-H
I456 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
I457 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-OCF ₃	-H
I458 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	- <i>terc</i> -butilo	-H
I459 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
I460 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
I461 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	-H
I462 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	-Cl
I463 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	-Br
I464 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	-F

I465 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	-CH ₃
I466 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	-CF ₃
I467 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₃
I468 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
I469 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	-OCF ₃
I470 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	- <i>terc</i> -butilo
I471 (a), (b), e (c)	NH	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
I472 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-Cl	-H
I473 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-Br	-H
I474 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-F	-H
I475 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-H
I476 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-CF ₃	-H
I477 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
I478 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
I479 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
I480 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
I481 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
I482 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
I483 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	-H
I484 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	-Cl
I485 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	-Br
I486 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	-F
I487 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	-CH ₃
I488 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	-CF ₃
I489 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
I490 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
I491 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
I492 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
I493 (a), (b), e (c)	NH	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
I494 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-Cl	-H
I495 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-Br	-H
I496 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-F	-H
I497 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-CH ₃	-H
I498 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-CF ₃	-H
I499 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-OCH ₃	-H
I500 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-OCH ₂ CH ₃	-H
I501 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-OCF ₃	-H

I502 (a), (b), e (c)	NH	-OH	- <i>terc</i> -butilo	-H
I503 (a), (b), e (c)	NH	-OH	- <i>iso</i> -propilo	-H
I504 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-CH ₃	-CH ₃
I505 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-H
I506 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-Cl
I507 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-Br
I508 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-F
I509 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-CH ₃
I510 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-CF ₃
I511 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-OCH ₃
I512 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-OCH ₂ CH ₃
I513 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	-OCF ₃
I514 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	- <i>terc</i> -butilo
I515 (a), (b), e (c)	NH	-OH	-H	- <i>iso</i> -propilo
I516 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-Cl	-H
I517 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-Br	-H
I518 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-F	-H
I519 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-CH ₃	-H
I520 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-CF ₃	-H
I521 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-OCH ₃	-H
I522 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
I523 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-OCF ₃	-H
I524 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	- <i>terc</i> -butilo	-H
I525 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
I526 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-CH ₃	-CH ₃
I527 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-H
I528 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-Cl
I529 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-Br
I530 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-F
I531 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-CH ₃
I532 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-CF ₃
I533 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-OCH ₃
I534 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
I535 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	-OCF ₃
I536 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	- <i>terc</i> -butilo
I537 (a), (b), e (c)	NH	-NO ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
I538 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-Br	-H

I539 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-Cl	-H
I540 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-F	-H
I541 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-CH ₃	-H
I542 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-CF ₃	-H
I543 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-OCH ₃	-H
I544 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-OCH ₂ CH ₃	-H
I545 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-OCF ₃	-H
I546 (a), (b), e (c)	NH	-CN	- <i>terc</i> -butilo	-H
I547 (a), (b), e (c)	NH	-CN	- <i>iso</i> -propilo	-H
I548 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-CH ₃	-CH ₃
I549 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	-H
I550 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	-Cl
I551 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	-Br
I552 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	-F
I553 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	-CH ₃
I554 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	-CF ₃
I555 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	-OCH ₃
I556 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	-OCH ₂ CH ₃
I557 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	-OCF ₃
I558 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	- <i>terc</i> -butilo
I559 (a), (b), e (c)	NH	-CN	-H	- <i>iso</i> -propilo
I560 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-Br	-H
I561 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-Cl	-H
I562 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-F	-H
I563 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-CH ₃	-H
I564 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-CF ₃	-H
I565 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-OCH ₃	-H
I566 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
I567 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-OCF ₃	-H
I568 (a), (b), e (c)	NH	-Br	- <i>terc</i> -butilo	-H
I569 (a), (b), e (c)	NH	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
I570 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-CH ₃	-CH ₃
I571 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	-H
I572 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	-Cl
I573 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	-Br
I574 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	-F
I575 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	-CH ₃

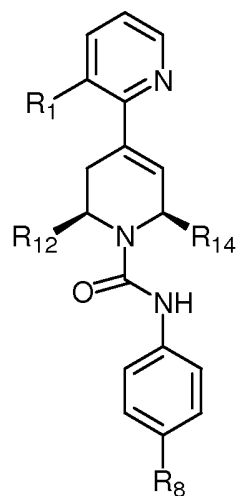
I576 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	-CF ₃
I577 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	-OCH ₃
I578 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
I579 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	-OCF ₃
I580 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	- <i>terc</i> -butilo
I581 (a), (b), e (c)	NH	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
I582 (a), (b), e (c)	NH	-I	-Cl	-H
I583 (a), (b), e (c)	NH	-I	-Br	-H
I584 (a), (b), e (c)	NH	-I	-F	-H
I585 (a), (b), e (c)	NH	-I	-CH ₃	-H
I586 (a), (b), e (c)	NH	-I	-CF ₃	-H
I587 (a), (b), e (c)	NH	-I	-OCH ₃	-H
I588 (a), (b), e (c)	NH	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
I589 (a), (b), e (c)	NH	-I	-OCF ₃	-H
I590 (a), (b), e (c)	NH	-I	- <i>terc</i> -butilo	-H
I591 (a), (b), e (c)	NH	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
I592 (a), (b), e (c)	NH	-I	-CH ₃	-CH ₃
I593 (a), (b), e (c)	NH	-I	-H	-H
I594 (a), (b), e (c)	NH	-I	-H	-Cl
I595 (a), (b), e (c)	NH	-I	-H	-Br
I596 (a), (b), e (c)	NH	-I	-H	-F
I597 (a), (b), e (c)	NH	-I	-H	-CH ₃
I598 (a), (b), e (c)	NH	-I	-H	-CF ₃
I599 (a), (b), e (c)	NH	-I	-H	-OCH ₃
I600 (a), (b), e (c)	NH	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
I601 (a), (b), e (c)	NH	-I	-H	-OCF ₃
I602 (a), (b), e (c)	NH	-I	-H	- <i>terc</i> -butilo
I603 (a), (b), e (c)	NH	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo

(a) significa que R₁₂ representa -H e R₁₄ representa -CH₃.

(b) significa que R₁₂ representa -CH₃ e R₁₄ representa -H.

(c) significa que R₁₂ e R₁₄ representam, cada um -H.

Quadro 10



(IIb)

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

Composto	R ₁	R ₈
J01 (a), (b), e (c)	-Cl	-H
J02 (a), (b), e (c)	-Cl	-t-butilo
J03 (a), (b), e (c)	-Cl	-iso-butilo
J04 (a), (b), e (c)	-Cl	-sec-butilo
J05 (a), (b), e (c)	-Cl	-iso-propilo
J06 (a), (b), e (c)	-Cl	-n-propilo
J07 (a), (b), e (c)	-Cl	-ciclo-hexilo
J08 (a), (b), e (c)	-Cl	-t-butoxi
J09 (a), (b), e (c)	-Cl	-iso-propoxi
J10 (a), (b), e (c)	-Cl	-CF ₃
J11 (a), (b), e (c)	-Cl	-CH ₂ CF ₃
J12 (a), (b), e (c)	-Cl	-OCF ₃
J13 (a), (b), e (c)	-Cl	-Cl
J14 (a), (b), e (c)	-Cl	-Br
J15 (a), (b), e (c)	-Cl	-I
J16 (a), (b), e (c)	-Cl	-n-butilo
J17 (a), (b), e (c)	-Cl	-n-propilo
J18 (a), (b), e (c)	-F	-H
J19 (a), (b), e (c)	-F	-t-butilo
J20 (a), (b), e (c)	-F	-iso-butilo
J21 (a), (b), e (c)	-F	-sec-butilo
J22 (a), (b), e (c)	-F	-iso-propilo
J23 (a), (b), e (c)	-F	-n-propilo

J24 (a) , (b) , e (c)	-F	-ciclo-hexilo
J25 (a) , (b) , e (c)	-F	-t-butoxi
J26 (a) , (b) , e (c)	-F	-iso-propoxi
J27 (a) , (b) , e (c)	-F	-CF ₃
J28 (a) , (b) , e (c)	-F	-CH ₂ CF ₃
J29 (a) , (b) , e (c)	-F	-OCF ₃
J30 (a) , (b) , e (c)	-F	-Cl
J31 (a) , (b) , e (c)	-F	-Br
J32 (a) , (b) , e (c)	-F	-I
J33 (a) , (b) , e (c)	-F	-n-butilo
J34 (a) , (b) , e (c)	-F	-n-propilo
J35 (a) , (b) , e (c)	-CH ₃	-H
J36 (a) , (b) , e (c)	-CH ₃	-iso-butilo
J37 (a) , (b) , e (c)	-CH ₃	-t-butilo
J38 (a) , (b) , e (c)	-CH ₃	-sec-butilo
J39 (a) , (b) , e (c)	-CH ₃	-iso-propilo
J40 (a) , (b) , e (c)	-CH ₃	-n-propilo
J41 (a) , (b) , e (c)	-CH ₃	-ciclo-hexilo
J42 (a) , (b) , e (c)	-CH ₃	-t-butoxi
J43 (a) , (b) , e (c)	-CH ₃	-iso-propoxi
J44 (a) , (b) , e (c)	-CH ₃	-CF ₃
J45 (a) , (b) , e (c)	-CH ₃	-CH ₂ CF ₃
J46 (a) , (b) , e (c)	-CH ₃	-OCF ₃
J47 (a) , (b) , e (c)	-CH ₃	-Cl
J48 (a) , (b) , e (c)	-CH ₃	-Br
J49 (a) , (b) , e (c)	-CH ₃	-I
J50 (a) , (b) , e (c)	-CH ₃	-n-butilo
J51 (a) , (b) , e (c)	-CH ₃	-n-propilo
J52 (a) , (b) , e (c)	-CF ₃	-H
J53 (a) , (b) , e (c)	-CF ₃	-t-butilo
J54 (a) , (b) , e (c)	-CF ₃	-iso-butilo
J55 (a) , (b) , e (c)	-CF ₃	-sec-butilo
J56 (a) , (b) , e (c)	-CF ₃	-iso-propilo
J57 (a) , (b) , e (c)	-CF ₃	-n-propilo
J58 (a) , (b) , e (c)	-CF ₃	-ciclo-hexilo
J59 (a) , (b) , e (c)	-CF ₃	-t-butoxi
J60 (a) , (b) , e (c)	-CF ₃	-iso-propoxi
J61 (a) , (b) , e (c)	-CF ₃	-CF ₃
J62 (a) , (b) , e (c)	-CF ₃	-CH ₂ CF ₃
J63 (a) , (b) , e (c)	-CF ₃	-OCF ₃
J64 (a) , (b) , e (c)	-CF ₃	-Cl

J65 (a), (b), e (c)	-CF ₃	-Br
J66 (a), (b), e (c)	-CF ₃	-I
J67 (a), (b), e (c)	-CF ₃	-n-butilo
J68 (a), (b), e (c)	-CF ₃	-n-propilo
J69 (a), (b), e (c)	-CHF ₂	-t-butilo
J70 (a), (b), e (c)	-CHF ₂	-H
J71 (a), (b), e (c)	-CHF ₂	-iso-butilo
J72 (a), (b), e (c)	-CHF ₂	-sec-butilo
J73 (a), (b), e (c)	-CHF ₂	-iso-propilo
J74 (a), (b), e (c)	-CHF ₂	-n-propilo
J75 (a), (b), e (c)	-CHF ₂	-ciclo-hexilo
J76 (a), (b), e (c)	-CHF ₂	-t-butoxi
J77 (a), (b), e (c)	-CHF ₂	-iso-propoxi
J78 (a), (b), e (c)	-CHF ₂	-CF ₃
J79 (a), (b), e (c)	-CHF ₂	-CH ₂ CF ₃
J80 (a), (b), e (c)	-CHF ₂	-OCF ₃
J81 (a), (b), e (c)	-CHF ₂	-Cl
J82 (a), (b), e (c)	-CHF ₂	-Br
J83 (a), (b), e (c)	-CHF ₂	-I
J84 (a), (b), e (c)	-CHF ₂	-n-butilo
J85 (a), (b), e (c)	-CHF ₂	-n-propilo
J86 (a), (b), e (c)	-OH	-H
J87 (a), (b), e (c)	-OH	-t-butilo
J88 (a), (b), e (c)	-OH	-iso-butilo
J89 (a), (b), e (c)	-OH	-sec-butilo
J90 (a), (b), e (c)	-OH	-iso-propilo
J91 (a), (b), e (c)	-OH	-n-propilo
J92 (a), (b), e (c)	-OH	-ciclo-hexilo
J93 (a), (b), e (c)	-OH	-t-butoxi
J94 (a), (b), e (c)	-OH	-iso-propoxi
J95 (a), (b), e (c)	-OH	-CF ₃
J96 (a), (b), e (c)	-OH	-CH ₂ CF ₃
J97 (a), (b), e (c)	-OH	-OCF ₃
J98 (a), (b), e (c)	-OH	-Cl
J99 (a), (b), e (c)	-OH	-Br
J100 (a), (b), e (c)	-OH	-I
J101 (a), (b), e (c)	-OH	-n-butilo
J102 (a), (b), e (c)	-OH	-n-propilo
J103 (a), (b), e (c)	-NO ₂	-H
J104 (a), (b), e (c)	-NO ₂	-t-butilo
J105 (a), (b), e (c)	-NO ₂	-iso-butilo

J106 (a), (b), e (c)	-NO ₂	-sec-butilo
J107 (a), (b), e (c)	-NO ₂	-iso-propilo
J108 (a), (b), e (c)	-NO ₂	-n-propilo
J109 (a), (b), e (c)	-NO ₂	-ciclo-hexilo
J110 (a), (b), e (c)	-NO ₂	-t-butoxi
J111 (a), (b), e (c)	-NO ₂	-iso-propoxi
J112 (a), (b), e (c)	-NO ₂	-CF ₃
J113 (a), (b), e (c)	-NO ₂	-CH ₂ CF ₃
J114 (a), (b), e (c)	-NO ₂	-OCF ₃
J115 (a), (b), e (c)	-NO ₂	-Cl
J116 (a), (b), e (c)	-NO ₂	-Br
J117 (a), (b), e (c)	-NO ₂	-I
J118 (a), (b), e (c)	-NO ₂	-n-butilo
J119 (a), (b), e (c)	-NO ₂	-n-propilo
J120 (a), (b), e (c)	-CN	-H
J121 (a), (b), e (c)	-CN	-t-butilo
J122 (a), (b), e (c)	-CN	-iso-butilo
J123 (a), (b), e (c)	-CN	-sec-butilo
J124 (a), (b), e (c)	-CN	-iso-propilo
J125 (a), (b), e (c)	-CN	-n-propilo
J126 (a), (b), e (c)	-CN	-ciclo-hexilo
J127 (a), (b), e (c)	-CN	-t-butoxi
J128 (a), (b), e (c)	-CN	-iso-propoxi
J129 (a), (b), e (c)	-CN	-CF ₃
J130 (a), (b), e (c)	-CN	-CH ₂ CF ₃
J131 (a), (b), e (c)	-CN	-OCF ₃
J132 (a), (b), e (c)	-CN	-Cl
J133 (a), (b), e (c)	-CN	-Br
J134 (a), (b), e (c)	-CN	-I
J135 (a), (b), e (c)	-CN	-n-butilo
J136 (a), (b), e (c)	-CN	-n-propilo
J137 (a), (b), e (c)	-Br	-H
J138 (a), (b), e (c)	-Br	-t-butilo
J139 (a), (b), e (c)	-Br	-iso-butilo
J140 (a), (b), e (c)	-Br	-sec-butilo
J141 (a), (b), e (c)	-Br	-iso-propilo
J142 (a), (b), e (c)	-Br	-n-propilo
J143 (a), (b), e (c)	-Br	-ciclo-hexilo
J144 (a), (b), e (c)	-Br	-t-butoxi
J145 (a), (b), e (c)	-Br	-iso-propoxi
J146 (a), (b), e (c)	-Br	-CF ₃

J147 (a), (b), e (c)	-Br	-CH ₂ CF ₃
J148 (a), (b), e (c)	-Br	-OCF ₃
J149 (a), (b), e (c)	-Br	-Cl
J150 (a), (b), e (c)	-Br	-Br
J151 (a), (b), e (c)	-Br	-I
J152 (a), (b), e (c)	-Br	-n-butilo
J153 (a), (b), e (c)	-Br	-n-propilo
J154 (a), (b), e (c)	-I	-t-butilo
J155 (a), (b), e (c)	-I	-H
J156 (a), (b), e (c)	-I	-iso-butilo
J157 (a), (b), e (c)	-I	-sec-butilo
J158 (a), (b), e (c)	-I	-iso-propilo
J159 (a), (b), e (c)	-I	-n-propilo
J160 (a), (b), e (c)	-I	-ciclo-hexilo
J161 (a), (b), e (c)	-I	-t-butoxi
J162 (a), (b), e (c)	-I	-iso-propoxi
J163 (a), (b), e (c)	-I	-CF ₃
J164 (a), (b), e (c)	-I	-CH ₂ CF ₃
J165 (a), (b), e (c)	-I	-OCF ₃
J166 (a), (b), e (c)	-I	-Cl
J167 (a), (b), e (c)	-I	-Br
J168 (a), (b), e (c)	-I	-I
J169 (a), (b), e (c)	-I	-n-butilo
J170 (a), (b), e (c)	-I	-n-propilo

(a) significa que R₁₂ representa -H e R₁₄ representa -CH₃.

(b) significa que R₁₂ representa -CH₃ e R₁₄ representa -H.

(c) significa que R₁₂ e R₁₄ representam, cada um -H.

4.3 DEFINIÇÕES

Conforme usado aqui, em conexão com os compostos de tetra-hidropiridilo, os termos usados antes possuem os significados que se seguem:

"-Alquilo (C₁-C₁₀)" significa um hidrocarboneto não cíclico, de cadeia linear ou ramificada possuindo 1 a 10 átomos de carbono. -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. -Alquilos (C_1-C_{10}) ramificados, representativos incluem -iso-propilo, -sec-butilo, -iso-butilo, -terc-butilo, -iso-pentilo, -neo-pentilo, 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 (C_1-C_6)" significa um hidrocarboneto não cíclico cadeia linear ou ramificada possuindo 1 a 6 átomos de carbono. -Alquilos (C_1-C_6) de cadeia linear representativos incluem -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo e -n-hexilo. -Alquilos (C_1-C_6) ramificados representativos incluem -iso-propilo, -sec-butilo, -iso-butilo, -terc-butilo, -iso-pentilo, -neo-pentilo, 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 (C_1-C_4)" significa um hidrocarboneto não cíclico de cadeia linear ou , ramificado possuindo 1 a 4 átomos de carbono. -Alquilos (C_1-C_4) de cadeia linear representativos incluem -metilo, -etilo, -n-propilo e -n-butilo. -Alquilos (C_1-C_4) ramificados representativos incluem -iso-propilo, -sec-butilo, -iso-butilo e -terc-

butilo.

"-Alcenilo (C₂-C₁₀)" significa um hidrocarboneto não cíclico de cadeia linear ou ramificada possuindo 2 a 10 átomos de carbono e incluindo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Alcenilos (C₂-C₁₀) de cadeia linear e ramificada 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 ramificada possuindo 2 a 6 átomos de carbono e incluindo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Alcenilos (C₂-C₆) de cadeia linear e ramificada 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 ramificada possuindo 2 a 10 átomos de carbono e incluindo pelo menos uma ligação tripla carbon-carbono. -Alcinilos (C₂-C₁₀) de cadeia linear e ramificada 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-C₁₀)" significa um hidrocarboneto não cíclico de cadeia linear ou ramificada possuindo 2 a 6 átomos de carbono e incluindo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. Alcinilos (C₂-C₆) de cadeia linear e ramificada 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. Cicloalquilos (C₃-C₁₀) representativos são -ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, -ciclo-hexilo, -ciclo-heptilo, -ciclo-octilo, -ciclononilo e -ciclodecilo.

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

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

"-Tricicloalquilo (C₈-C₁₄)" representa um sistema de anel de hidrocarboneto tricíclico possuindo de 8 a 14 átomos de carbono e pelo menos um anel saturado. -Triciclo-

alquilos (C₈-C₁₄) representativos incluem -pirenilo, -1,2,3,4-tetra-hidroantracênico, -per-hidro-antracênico, -aceantreneico, -1,2,3,4-tetra-hidro-penantreneico, -5,6,7,8-tetra-hidrofenantreneico, -per-hidro-fenantreneico e similares.

"-Cicloalcenilo (C₅-C₁₀)" representa um hidrocarboneto não aromático, cíclico, possuindo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono no sistema cíclico e de 5 a 10 átomos de carbono. Cicloalcenilos (C₅-C₁₀) representativos incluem -ciclopentenilo, -ciclopentadienilo, -ciclo-hexenilo, -ciclo-hexadienilo, -ciclo-heptenilo, -ciclo-heptadienilo, -ciclo-heptatrienilo, -ciclo-octenilo, -ciclo-octadienilo, -ciclo-octatrienilo, -ciclo-octa-tetraenilo, -ciclo-nonenilo, -ciclononadienilo, -ciclo-decenilo, -ciclo-deca-dienilo e similares.

"-Cicloalcenilo (C₅-C₈)" representa um hidrocarboneto não aromático, cíclico, possuindo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono no sistema cíclico e de 5 a 8 átomos de carbono. -Cicloalcenilos (C₅-C₈) representativos incluem -ciclopentenilo, -ciclo-pentadienilo, -ciclo-hexenilo, -ciclo-hexadienilo, -ciclo-heptenilo, -ciclo-heptadienilo, -ciclo-hepta-trienilo, -ciclo-octenilo, -ciclo-octadienilo, -ciclo-octatrienilo, -ciclo-octa-tetraenilo e similares.

"-Bicicloalcenilo (C₈-C₁₄)" representa um sistema de anel de hidrocarboneto bicíclico possuindo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono em cada anel de 8 a 14 átomos de carbono. -Bicicloalcenilos (C₈-C₁₄) representativas incluem -indenilo, -pentalenilo, -naftalenilo, -azulenilo, -heptalenilo, -1,2,7,8-tetra-hidronaftalenilo e similares.

"-Tricicloalcenilo (C₈-C₁₄)" representa um sistema de anel de hidrocarboneto tricíclico possuindo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono em cada anel de 8 a 14 átomos de carbono. -Tricicloalcenilos (C₈-C₁₄) representativos incluem -antraceno, -fenantreno, -fenaleno, -acenaftaleno, -indaceno, -s-indaceno e similares.

"-Heterociclo de 3 a 7 átomos no núcleo)" representa um anel heterocíclico, monocíclico de 3 a 7 elementos, que está saturado ou insaturado, não aromático ou aromático. Um heterociclo de 3 ou 4 átomos no núcleo pode conter até 3 heteroátomos, um heterociclo de 5 átomos no núcleo pode conter até 4 heteroátomos, um heterociclo de 6 átomos no núcleo pode conter até 6 heteroátomos e um heterociclo de 7 átomos no núcleo pode conter até 7 heteroátomos. Cada heteroátomo é selecionado, independentemente, entre azoto e oxigênio que pode estar quaternizado; enxofre e selênio, incluindo sulfóxido e sulfona. O heterociclo de 3 a 7 átomos no núcleo pode estar ligado através de um átomo de azoto ou de carbono. -Heterociclos de 3 a 7 átomos no núcleo representativos incluem piridilo, furilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirimidinilo, triazinilo, morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetra-hidrofuranilo, tetra-hidropiranilo, tetra-hidropirindinilo, tetra-hidropirimidinilo, tetra-hidrotiofenilo, tetra-hidrotiopiranilo e similares.

"Heterociclo com 3 a 5 átomos no núcleo" representa um anel heterocíclico, monocíclico de 3-5 átomos no núcleo que está saturado ou insaturado, não aromático, ou aromático. Um heterociclo de 3 ou 4 elementos pode conter até 3

heteroátomos e um heterociclo de 5 átomos no núcleo pode conter até 4 heteroátomos. Cada heteroátomo é selecionado, independentemente, entre azoto, que pode ser quaternizado; oxigénio e enxofre, incluindo sulfóxido e sulfona. O heterociclo com 3 a 5 átomos no núcleo pode estar ligado através de um átomo de azoto ou carbono. Heterociclos com 3 a 5 átomos no núcleo representativos incluem furilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, triazinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, hidantoinilo, oxiranilo, oxetanilo, tetra-hidrofuranilo, tetra-hidrotiofenilo e similares.

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

"-Arilo (C₁₄)" representa uma fração carbocíclica aromática de 14 elementos, tal como, antrilo ou fenantrilo.

"Heteroarilo com 5 a 10 átomos no núcleo" significa um anel heterociclo aromático de 5 a 10 átomos no núcleo,

incluindo tanto sistemas de anel mono- como bicíclicos, onde pelo menos um átomo de carbono de um ou de ambos os anéis está substituído com um heteroátomo, que se selecciona, independentemente, entre azoto, oxigénio e enxofre. Num enquadramento, um dos anéis de heteroarilo com 5 a 10 átomos no núcleo contém pelo menos um átomo de carbono. Noutro enquadramento, ambos os anéis de heteroarilo com 5 a 10 átomos no núcleo contêm pelo menos um átomo de carbono. Heteroarilos com 5 a 10 átomos no núcleo representativos incluem piridilo, furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, quinolinilo, pirrolilo, indolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirimidinilo, tiadiazolilo, triazinilo, cinolinilo, ftalazinilo e quinazolinilo.

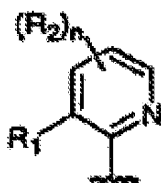
"-CH₂(halo)" representa um grupo metilo em que um dos hidrogénios do grupo metilo foi substituído com um halogéneo. Grupos -CH₂(halo) representativos incluem -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂Br e -CH₂I.

"-CH(halo)₂" representa um grupo metilo em que dois dos hidrogénios do grupo metilo foram substituídos com um halogéneo. Grupos -CH(halo)₂ representativos incluem -CHF₂, -CHCl₂, -CHBr₂, -CHBrCl, -CHClI e -CHI₂.

"-C(halo)₃" representa um grupo metilo em que cada um dos hidrogénios do grupo metilo foi substituído com um halogéneo. Grupos -C(halo)₃ representativos incluem -CF₃, -CCl₃, -CBr₃ e -CI₃.

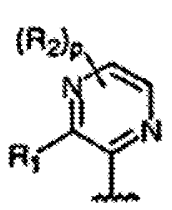
"-Halogéneo" ou "-halo" significa -F, -Cl, -Br ou -I.

A frase "grupo piridilo" significa



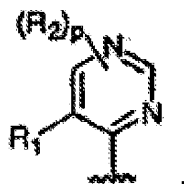
em que R₁, R₂, e n estão definidos antes para os compostos de tetra-hidropiridilo de fórmula (II).

A frase "grupo pirazinilo" significa,



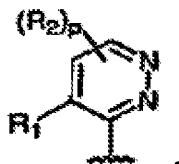
em que R₁, R₂, e p estão definidos antes para os compostos de tetra-hidropiridilo da fórmula (I).

A frase "grupo pirimidinilo" significa



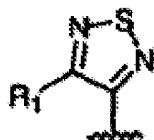
em que R₁, R₂, e p estão definidos antes para os compostos de tetra-hidropiridilo de fórmula (I).

A frase "grupo piridazinilo" significa



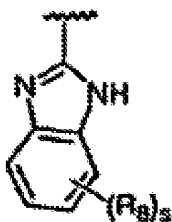
em que R₁, R₂, e p estão definidos antes para os compostos de tetra-hidropiridilo da fórmula (I).

A frase "grupo tiadiazolilo" significa



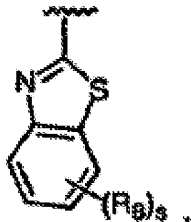
em que R₁ está definido antes para os compostos de tetra-hidropiridilo de fórmula (I).

A frase "grupo benzoimidiazolilo" significa



em que R₈ e s estão definidos antes para os compostos de tetra-hidropiridilo da fórmula (I) ou (II).

A frase "grupo benzotiazolilo" significa



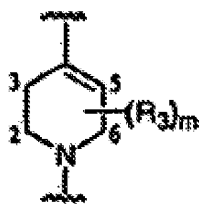
em que R₈ e s estão definidos antes para os compostos de tetra-hidropiridilo de fórmula (I) ou (II).

A frase "grupo benzo-oxazolilo" significa.



em que R₈ e s estão definidos antes para os compostos de tetra-hidropiridilo de fórmula (I) ou (II).

A frase "anel de tetra-hidropiridilo" significa



em que os números designam a posição de cada átomo do anel de tetra-hidropiridilo.

O termo "animal," inclui, porém não está limitado a vaca, macaco, babuíno, chimpanzé, cavalo, carneiro, porco, galinha, peru, codorna, gato, cão, murganho, rato, coelho, porquinho da Índia e seres humanos.

A frase "sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico" conforme usada aqui, refere-se a qualquer sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico que pode ser preparado a partir de um composto, incluindo um sal formado de um grupo funcional ácido ou básico, tal como um grupo azoto, de um dos compostos de tetra-hidro-piridilo. Sais ilustrativos incluem, porém não estão limitados a sais de sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloreto, brometo, iodeto, nitrato, bissulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato de ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gliconato, glicoronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanossulfonato, etanossulfonato, benzenossulfonato, *p*-toluenossulfonato e pamoato (isto é, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). O termo "sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico" também inclui um sal preparado de um composto de tetra-hidropiridilo possuindo um grupo funcional ácido, tal como um grupo funcional ácido carboxílico e uma base orgânica ou

inorgânica aceitável sob o ponto de vista farmacêutico. As bases apropriadas incluem, porém não estão limitadas aos hidróxidos de metais alcalinos, tais como, sódio, potássio e lítio; hidróxidos de metal alcalino-terroso, tais como, cálcio e magnésio; hidróxidos de outros metais, tais como, alumínio e zinco; amónia e aminas orgânicas, tais como, mono-, di- ou tri-*alquilaminas* hidroxiladas ou insubstituídas; *diciclo-hexilaminas*; *tributilaminas*; *piperidina*; *N-metil,N-etilaminas*; *dietilaminas*; *tri-etilaminas*; *mono-, bis- ou tris-(2-hidroxil-alquilaminas inferiores)*, tais como, *mono-, bis- ou tris-(2-hidroxietil)amina*, *2-hidroxil-terc-butilamina*, ou *tris-(hidroximetil)-metil-amina*, *N,N-(di-alquil inferior)-N-(hidroxil-[alquil inferior]-aminas*, tais como *N,N-dimetil-N-(2-hidroxietil)amina* ou *tri-(2-hidroxietil)aminas*; *N-metil-D-glucaminas*; e aminoácidos, tais como, *arginina*, *lisina* e similares.

A frase "quantidade eficaz" quando usada em conexão com um composto de tetra-hidropiridilo significa uma quantidade eficaz para: (a) tratamento ou prevenção de um estado clínico; ou (b) inibição da função de VR1, mGluR1, ou mGluR5 numa célula.

A frase "quantidade eficaz" quando usada em conexão com outro agente terapêutico, significa uma quantidade para providenciar um 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 maior, cada segundo grupo pode ser igual ou diferente. Num enquadramento, o número de segundos grupos é

de um ou dois. Noutro enquadramento, o número de segundos grupos é de um.

O termo "THF" significa tetra-hidrofurano.

O termo "DCM" significa diclorometano.

O termo "DMF" significa dimetilformamida.

O termo "DAST" significa trifluoreto de dietil-aminoenzofre.

O termo "DMSO" significa dimetil-sulfóxido.

O termo "DII" significa doença do intestino inflamado.

O termo "SII" significa síndrome do intestino irritado.

O termo "ELA" significa esclerose amiotrófica lateral.

O termo "LiHMDS" significa hexametildisilazido de lítio.

As frases "tratamento de" "tratamento" e semelhantes incluem a melhoria ou o fim de um estado clínico ou de um sintoma da mesma.

Num enquadramento, tratamento inclui inibição, por exemplo, diminuição da frequência total de episódios de um estado clínico ou de um sintoma da mesma.

As frases "prevenção de", "prevenção" e semelhantes incluem evitar-se o princípio do estado clínico ou um sintoma do mesmo.

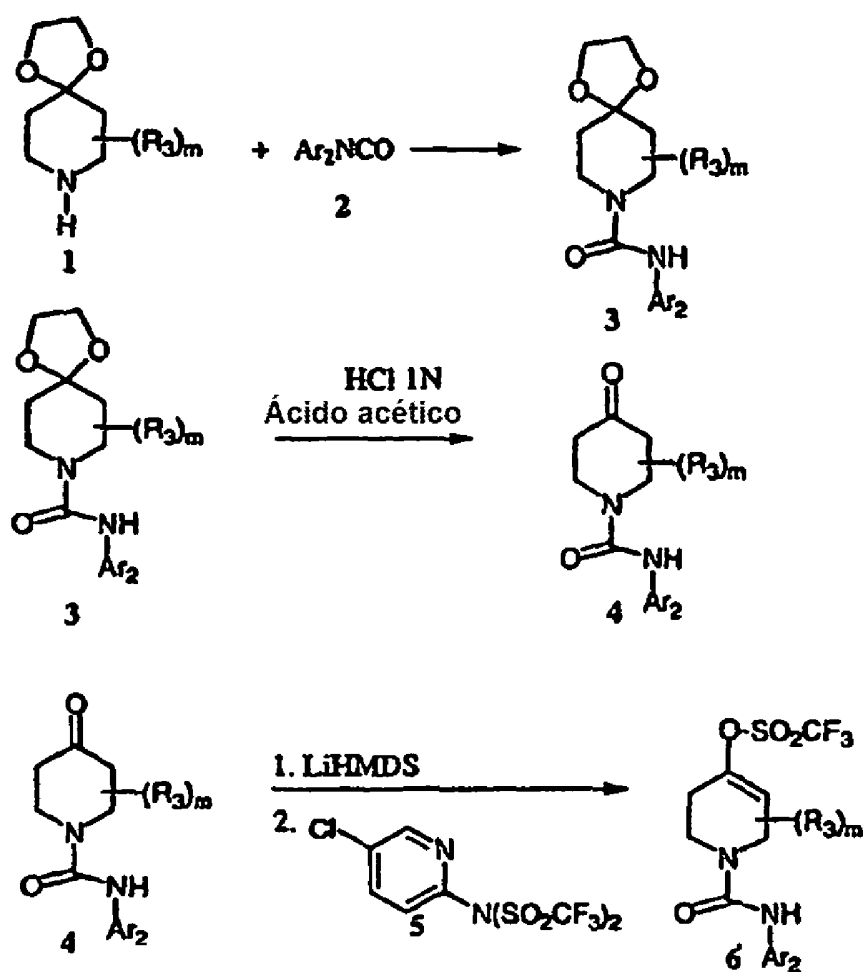
4.4 PROCESSOS PARA FABRICAÇÃO DOS COMPOSTOS TETRA-HIDROPIRIDILO

Os compostos de tetra-hidropiridilo podem ser fabricados usando sínteses orgânicas convencionais ou pelos seguintes processos ilustrativos mostrados nos esquemas a seguir.

4.4.1 Processos para o fabrico dos Compostos de Tetra-hidropiridilo em que X representa O

Os compostos de tetra-hidropiridilo em que X representa O podem ser obtidos pelo processo ilustrativo que se segue nos esquemas 1 e 2.

Esquema 1



em que R_3 , Ar_2 , e m , estão definidos antes.

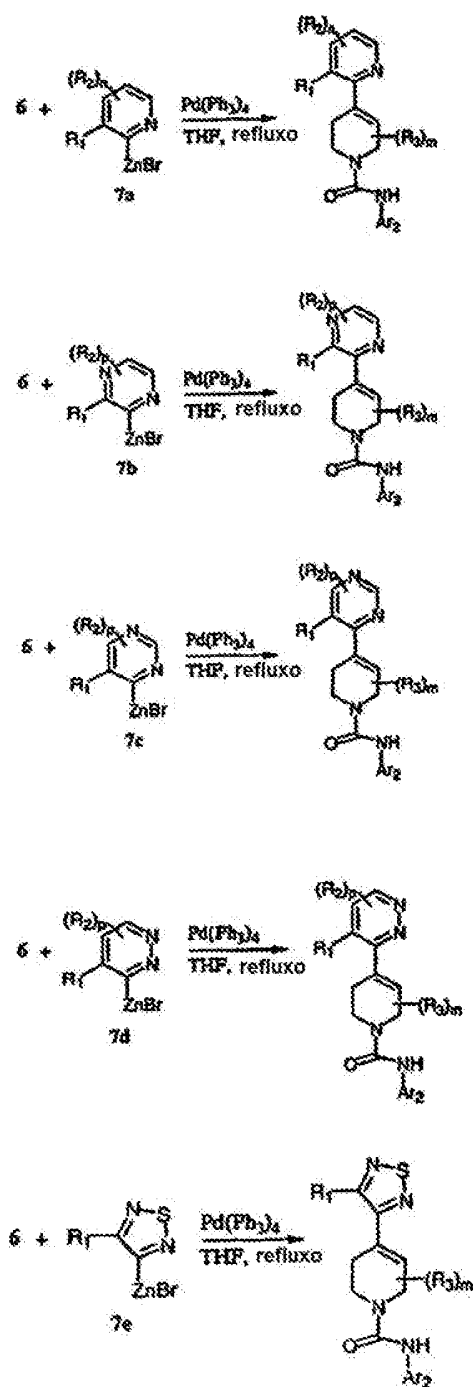
A uma solução de cetal **1** (cerca de 14 mmole) em DCM (cerca de 7 mL) adiciona-se um isocianato da fórmula Ar_2-NCO (cerca de 14 mmole) **2** e deixa-se a solução resultante em agitação a cerca de 25 °C. Normalmente, deixa-se a mistura reaccional em agitação durante pelo menos 5 minutos. Elimina-se então o dissolvente para se obter um composto da fórmula **3**, que é dissolvido em THF (cerca de 20 mL). Adiciona-se HCl 1N em ácido acético (cerca de 30 mL) à solução em THF do composto de fórmula **3**, e aquece-se a mistura resultante à temperatura de refluxo do dissolvente. Normalmente, aquece-se a mistura reaccional à temperatura de refluxo do dissolvente por cerca de 3 horas. A mistura reaccional é então arrefecida e o dissolvente é eliminado para se obter um resíduo que é dissolvido em DCM. A solução de DCM é então extraída com Na_2CO_3 aquoso, as camadas aquosa e orgânica são separadas e a camada orgânica é extraída três vezes com DCM. As camadas orgânicas são combinadas, secas com $MgSO_4$ e o dissolvente é eliminado para se obter um composto de fórmula **4**. O composto de fórmula **4** pode ser purificado. Num enquadramento, o composto de fórmula **4** é purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica.

O composto de fórmula **4** (cerca de 3,6 mmole) é então dissolvido em THF (cerca de 100 mL) e a solução resultante é arrefecida para cerca de -78 °C. À solução arrefecida adiciona-se LiHMDS (cerca de 8,75 mmole) e a mistura reaccional é agitada a cerca de -78 °C durante cerca de 2 horas Adiciona-se então um composto de fórmula **5** (cerca de 3,6 mmole, comercialmente disponível na Sigma-Aldrich, St. Louis, MO (www.sigma-aldrich.com)) à mistura reaccional e a mistura reaccional é agitada a cerca de -78 °C durante cerca de 2 horas Deixa-se a mistura reaccional aquecer a cerca de 25 °C e o dissolvente é eliminado para se obter um

composto de fórmula 6. O composto da fórmula 6 pode ser purificado.

O composto da fórmula 6 reage então com um composto de fórmula 7a-e para se obter o composto de tetra-hidropiridilo em que X representa O conforme se mostra a seguir no esquema 2.

Esquema 2



em que R_1 , R_2 , R_3 , Ar_1 , n , m , e p são definidos antes.

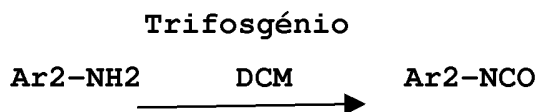
Dissolve-se $Pd(PPh)_3$ (0,11 mmole) em THF (cerca de 50 mL) e adiciona-se o composto da fórmula **6** (cerca de 2,2 mmole) à solução resultante seguido de um composto de fórmula **7a-e** (cerca de 6,6 mmole como uma solução 0,5 M em THF). A mistura reaccional resultante é então aquecida durante cerca de 1 hora à temperatura de refluxo do dissolvente. Deixa-se a mistura reaccional arrefecer para cerca de 25 °C e o dissolvente é eliminado para se obter o composto de tetra-hidropiridilo em que X representa O. O composto de tetra-hidropiridilo em que X representa O pode ser purificado. Num enquadramento, o composto de tetra-hidropiridilo em que X representa O é purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica seguido de trituração em acetato de etilo.

Quando $m = 1$, obtém-se geralmente uma mistura dos compostos de tetra-hidropiridilo. A mistura pode ser separada através de processos convencionais, por exemplo, cromatografia em coluna.

Os compostos da fórmula **1** estão comercialmente disponíveis ou podem ser obtidos por processos conhecidos pelos especialistas na técnica.

Os isocianatos de fórmula Ar_2-NCO , **2**, estão comercialmente disponíveis ou são preparáveis por reação de uma amina Ar_2NH_2 com fosgénio de acordo com processos conhecidos (Vidé, por exemplo, H. Eckert e B. Foster, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 26: 894 (1987); H. Eckert, *Ger. Offen. DE 3 440 141*; *Chem. Abstr.* 106: 4294d (1987); e L. Contarca e outros, *Synthesis*, 553-576 (1996). Por exemplo, pode-se fazer reagir uma amina Ar_2NH_2 com

trifosgénio de acordo com o Esquema mostrado a seguir.



Normalmente adiciona-se, lentamente, uma solução de trifosgénio (cerca de 0,3 eq.) em DCM (cerca de 0,3M) a uma solução agitada da amina (cerca 1,0 eq.) em DCM (cerca de 0,3M) a cerca de 25 °C. A mistura reaccional é então agitada a cerca de 25° C durante cerca de 10 minutos e a temperatura é então elevada para cerca de 70 °C. Após agitação a cerca de 70 °C durante cerca de 3 horas, a mistura reaccional é arrefecida para cerca de 25 °C, filtrada e o filtrado é concentrado para se obter o isocianato desejado.

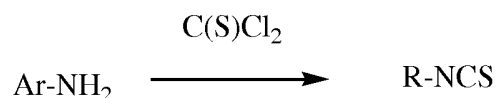
Os compostos da fórmula **7a-e** podem ser obtidos por processos conhecidos pelos especialistas na técnica.

4.4.2 Processos para o fabrico dos Compostos de Tetra-hidropiridilo em que X representa S

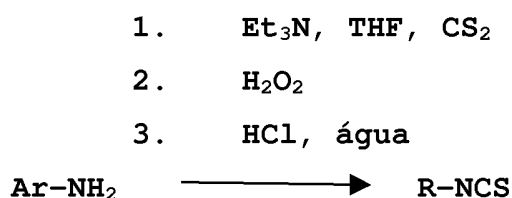
Os compostos de tetra-hidropiridilo em que X representa S podem ser obtidos por processos análogos aos descritos nos esquemas **1** e **2** para se obter os compostos de tetra-hidropiridilo em que X representa O, excepto no facto de se ter utilizado um isotiocianato de fórmula $\text{Ar}_2\text{-NCS}$ no lugar do isocianato $\text{Ar}_2\text{-NCO}$.

Quando $m = 1$, obtém-se geralmente uma mistura dos compostos de tetra-hidropiridilo. A mistura pode ser separada através de processos convencionais, por exemplo, cromatografia em coluna.

Os isotiocianatos estão comercialmente disponíveis ou preparam-se por reação de uma amina de fórmula Ar_2NH_2 com tiofosfénio conforme se mostra no esquema a seguir (Vidé, por exemplo, *Tetrahedron Lett.*, 41 (37): 7207-7209 (2000); *Org. Prep. Proced., Int.*, 23 (6): 729-734 (1991); *J. Heterociclo Chem.*, 28 (4): 1091-1097 (1991); *J. Fluorine Chem.*, 41 (3):303-310 (1988); e *Tetrahedron. Lett.*, 42 (32): 5414-5416 (2001).



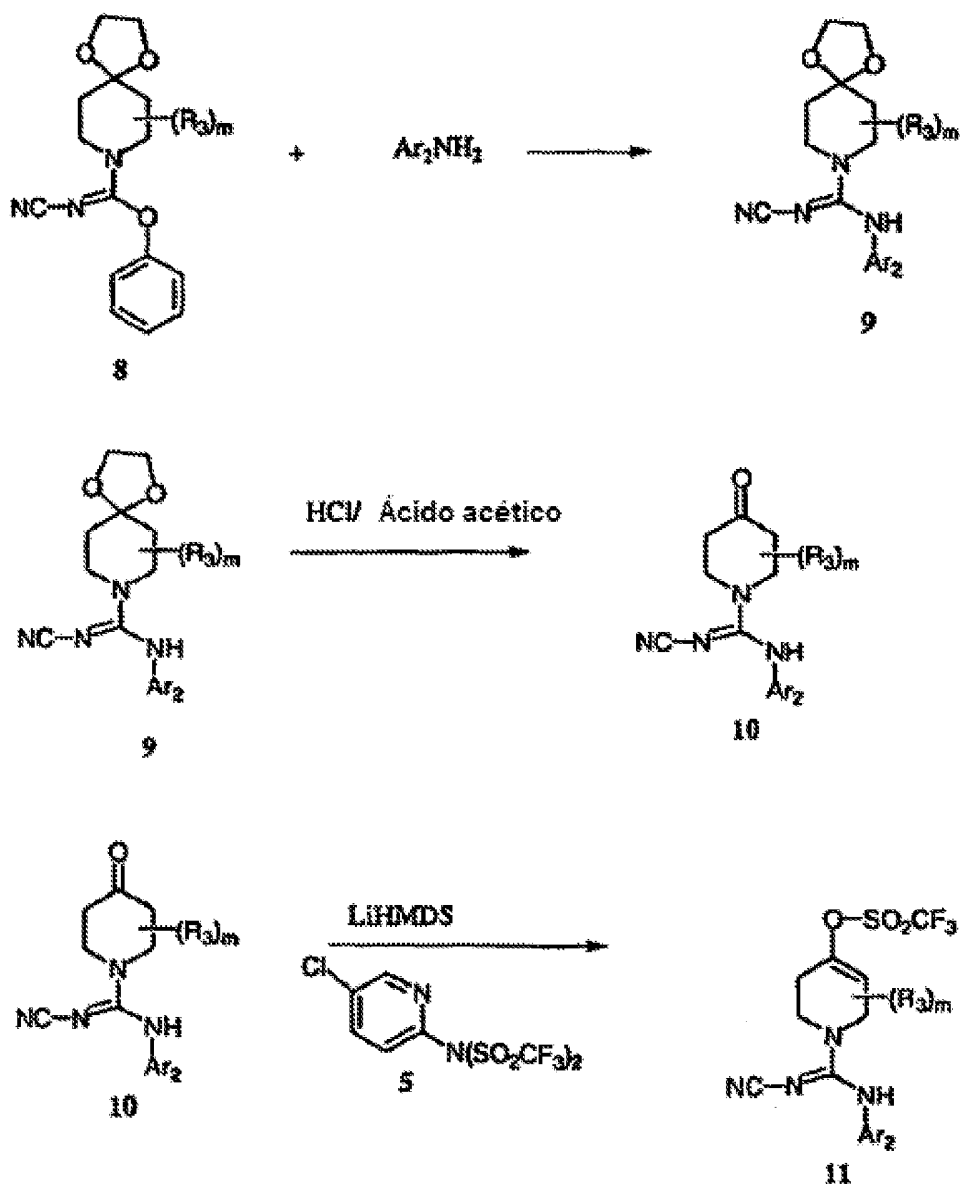
Alternativamente, preparam-se isotiocianatos de fórmula $\text{Ar}_2\text{-NCS}$ por reação de uma amina da fórmula Ar_2NH_2 com dissulfureto de carbono na presença de trietilamina em THF, seguido da reação com peróxido de hidrogénio e ácido clorídrico em água conforme se mostra no esquema a seguir (Vidé, por exemplo, *J. Org. Chem.*, 62 (13): 4539-4540 (1997)).



4.4.3 Processos para o fabrico de Compotos de Tetra-hidropiridilo em que X representa N-CN

Os compostos de tetra-hidropiridilo em que X representa N-CN podem ser obtidos conforme se mostra a seguir nos Esquemas 3 e 4.

Esquema 3



em que Ar_2 , R_3 , e m estão definidos antes para os compostos de tetra-hidropiridilo.

Faz-se reagir um cetal de fórmula **8** (cerca de **14** mmole) uma amina da fórmula Ar-NH_2 (cerca de **14** mmole) num dissolvente orgânico aprótico (cerca de 7 mL) tal como éter dietílico, éter di-n-propílico, THF, DCM ou tolueno a uma temperatura variando de cerca de 25 °C a cerca da

temperatura de refluxo do dissolvente por um período de cerca de 0,5 h a cerca de 24 h. O dissolvente é então eliminado para se obter um composto de fórmula **9**. Num enquadramento, o dissolvente orgânico aprótico é éter di-n-propílico. Noutro enquadramento, aquece-se uma mistura reaccional de éter di-n-propílico, um composto da fórmula **8** e a amina da fórmula Ar-NH₂, a uma temperatura de cerca de 70° a cerca de 80° C. Noutro enquadramento, a mistura reaccional de éter di-n-propílico, um composto da fórmula **8** e a amina da fórmula Ar-NH₂ é aquecida a uma temperatura de cerca de 75 °C por cerca de 12 horas

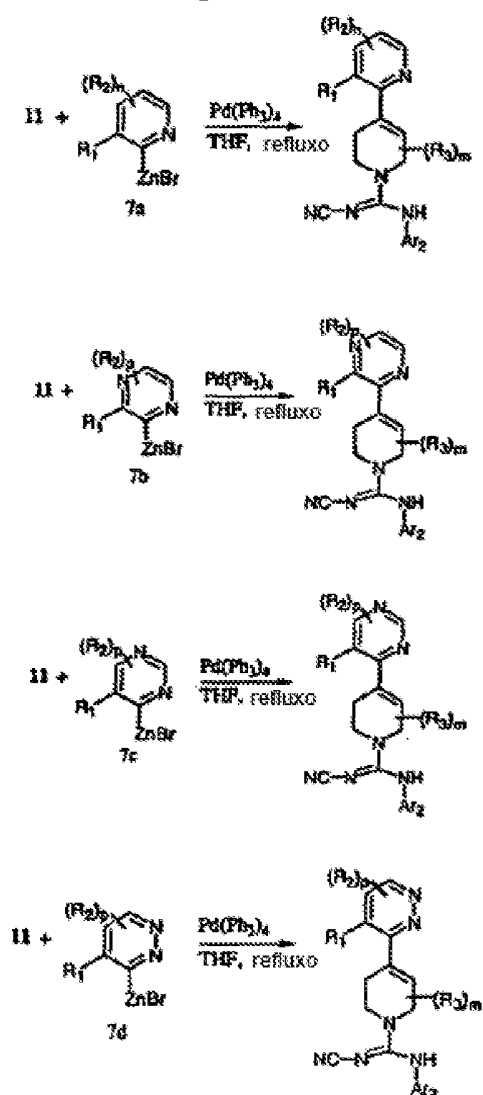
O composto da fórmula **9** é então dissolvido em THF (cerca de 20 mL). Adiciona-se HCl a cerca de 1N em ácido acético (cerca de 30 mL) à solução em THF do composto de fórmula **9** e a mistura resultante é aquecida à temperatura de refluxo do dissolvente. Normalmente, a mistura reaccional é aquecida à temperatura de refluxo do dissolvente durante cerca de 3 horas. A mistura reaccional é então arrefecida e o dissolvente é eliminado para se obter um resíduo que é dissolvido em DCM. A solução de DCM então é extraída com Na₂CO₃ aquoso, as camadas aquosa e orgânica são separadas e a camada aquosa é extraída três vezes com DCM. As camadas orgânicas combinadas são então secas com MgSO₄ e o dissolvente eliminado para se obter um composto da fórmula **10**. O composto de fórmula **10** pode ser purificado. Num enquadramento, o composto da fórmula **10** é purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica.

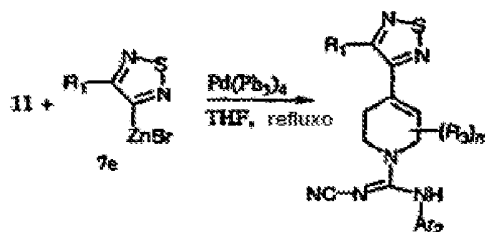
O composto de fórmula **10** (cerca de 3,6 mmole) é então dissolvido em THF (cerca de 100 mL) e a solução resultante é arrefecida para cerca de -78 °C. À solução arrefecida é adicionado LiHMDS (cerca de 8,75 mmole) e a mistura reaccional é agitada a cerca de -78 °C durante cerca de 2

horas. Um composto de fórmula **5** (cerca de 3,6 mmole, comercialmente disponível na Sigma-Aldrich, St. Louis, MO (www.sigma-aldrich.com)) é então adicionado à mistura reaccional e a mistura reaccional é agitada a cerca de -78 °C durante cerca de 2 horas. Deixa-se então aquecer a mistura reaccional para cerca de 25 °C e o dissolvente é eliminado para se obter um composto de fórmula **11**. O composto de fórmula **11** pode ser purificado.

O composto de fórmula **11** reage então com um composto de fórmula **7a-e** conforme se mostra a seguir no esquema **4** para se obter o composto de tetra-hidropiridilo em que X representa N-CN.

Esquema 4





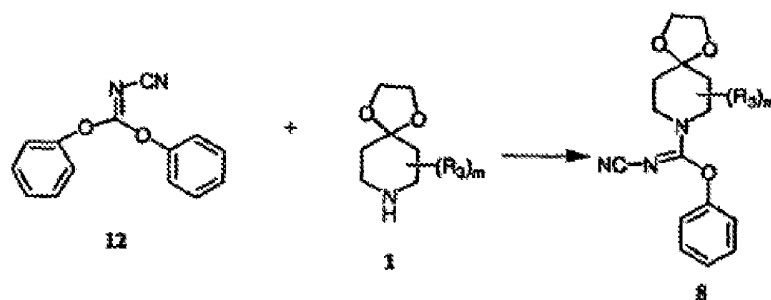
em que Ar_2 , R_1 , R_2 , R_3 , n , m , e p foram definidos antes para os compostos de tetra-hidropiridilo.

Dissolve-se $Pd(PPh)_3$ em THF (cerca de 50 mL) e adiciona-se o composto da fórmula **11** (cerca de 2,2 mmole) à mistura resultante seguido de um composto da fórmula **7a-e** (cerca de 6,6 mmole numa solução 0,5 M em THF). A mistura reaccional resultante é então aquecida durante cerca de 1 hora à temperatura de refluxo do dissolvente. Deixa-se a mistura reaccional arrefecer para cerca de 25 °C e o dissolvente é eliminado para se obter o composto de tetra-hidropiridilo em que X representa N-CN. O composto de tetra-hidropiridilo em que X representa N-CN pode ser purificado. Num enquadramento, o composto de tetra-hidropiridilo em que X representa N-CN é purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica.

Quando $m = 1$, obtém-se geralmente uma mistura dos compostos de tetra-hidropiridilo. A mistura pode ser separada através de processos convencionais, por exemplo, cromatografia em coluna.

O composto de fórmula **8** pode ser obtido conforme se mostrado a seguir no esquema 5.

Esquema 5



em que R_3 e m estão definidos antes para os compostos de tetra-hidropiridilo.

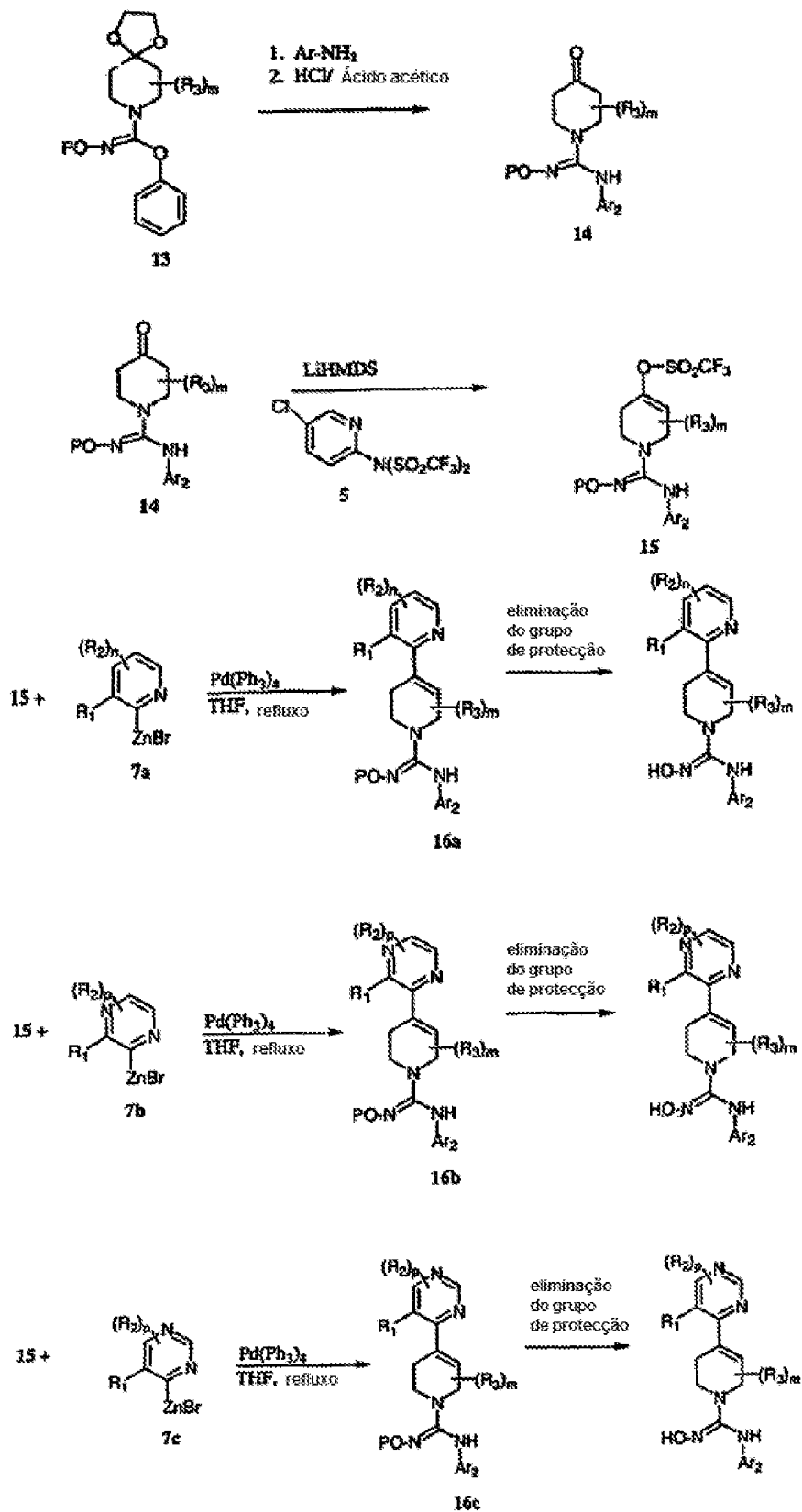
Faz-se reagir um composto de fórmula **1** com difenilcianocarbonimidato **12** (comercialmente disponível na Sigma-Aldrich, St. Louis, MO (www.sigma-aldrich.com)) num dissolvente aprótico, tal como éter dietílico, éter di-n-propílico, THF, DCM ou tolueno para se obter o composto de fórmula **8**. Num enquadramento, o dissolvente aprótico é DCM e deixa-se reagir a mistura reaccional do composto de fórmula **1** e o difenilcianocarbonimidato **12** a cerca de 25 °C. Noutro enquadramento, o dissolvente aprótico é tolueno e deixa-se reagir a mistura reaccional do composto de fórmula **1** e difenilcianocarbonimidato **12** a cerca de 110 °C. Deixa-se reagir normalmente o composto de fórmula **1** e difenilcianocarbonimidato **12** por um período de cerca de meia hora a cerca de 24 horas.

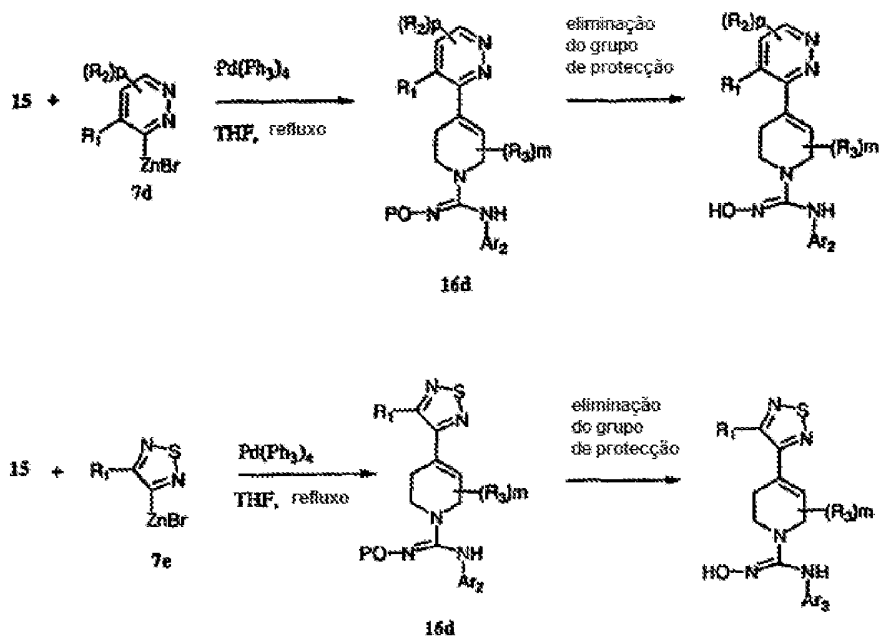
Os compostos de fórmula **7a-e** podem ser obtidos conforme descrito antes.

4.4.4 Processos para o fabrico de compostos de tetra-hidropiridilo em que X representa N-OH

Os compostos de tetra-hidropiridilo em que X representa N-OH podem ser obtidos conforme descrito no esquema 6 a seguir.

Esquema 6



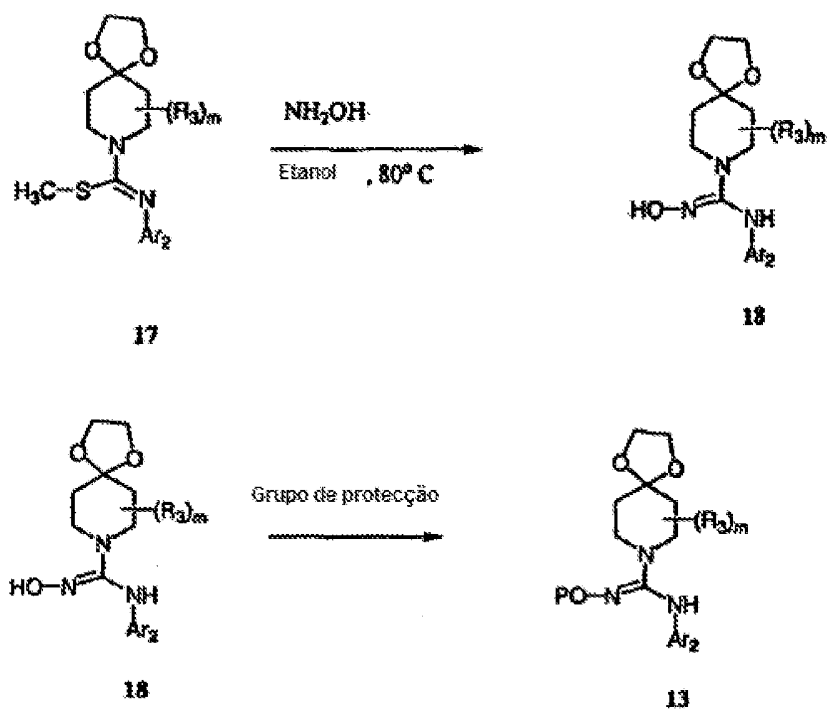


em que Ar_2 , R_1 , R_2 , R_3 , n , m , e p estão definidos antes para os compostos de tetra-hidropiridilo e P representa um grupo de protecção de hidroxilo.

O método para a obtenção dos compostos de tetra-hidropiridilo em que X representa N-OH conforme descrito no esquema **6** é análogo ao descrito nos esquemas **3** e **4** para se obter os compostos de tetra-hidropiridilo em que X representa N-CN excepto no facto de se ter utilizado um composto de fórmula **13** no lugar do composto de fórmula **9**.

O composto de fórmula **13** pode ser obtido conforme descrito a seguir no esquema **7**.

Esquema 7



em que Ar₂, R₃ e m foram definidos antes para os compostos de tetra-hidropiridilo e P representa um grupo de protecção de hidroxilo.

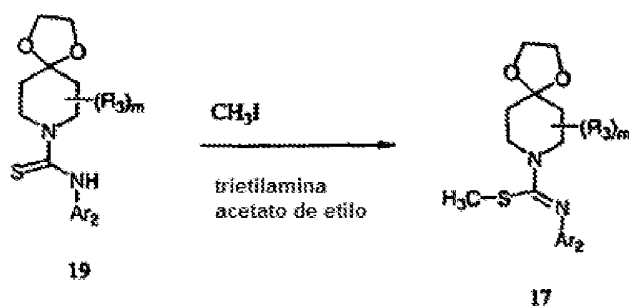
Faz-se reagir um composto de fórmula **17** (cerca de 0,3 mmole) com hidroxilamina (a 50 % em peso em água, cerca de 5,8 mmole) em cerca de 1,5 mL de etanol com agitação a uma temperatura de cerca de 80 °C durante cerca de 2 horas. Concentra-se então a mistura a pressão reduzida para se obter um composto de fórmula **18**. O grupo hidroxilo do composto de fórmula **18** é então protegido usando um grupo de protecção de hidroxilo para se obter o composto de fórmula **13**. Qualquer grupo de protecção de hidroxilo conhecido pelos especialistas na técnica pode ser usado para proteger o grupo hidroxilo no composto de fórmula **18**. Grupos de protecção de hidroxilo apropriados e processos para a sua eliminação estão descritos em T.W. Greene e outros, Protective Groups in Organic Synthesis 17-200 (3^a ed.

1999).

Quando $m = 1$, obtém-se geralmente uma mistura dos compostos de tetra-hidropiridilo. A mistura pode ser separada através de processos convencionais, por exemplo, cromatografia em coluna.

O composto de fórmula **17** pode ser obtido conforme se mostra a seguir no esquema 8.

Esquema 8



em que Ar₂, R₃ e m estão definidos antes para os compostos de tetra-hidropiridilo.

Faz-se reagir uma solução de um composto de fórmula **19** (cerca de 0,6 mmole), obtido conforme descrito antes na seção 4.4.2, em DCM, com iodometano (cerca de 0,9 mmole) em cerca de 3 mL de tetra-hidrofurano com agitação a cerca de 25 °C durante cerca de 12 horas. Elimina-se o iodometano em excesso da mistura usando pressão reduzida. Adiciona-se então uma solução de trietilamina (cerca de 1,74 mmole) em cerca de 2,5 mL de acetato de etilo a uma mistura e deixa-se a mistura em agitação durante cerca de 2 horas. A mistura é então concentrada a pressão reduzida para se obter o composto de fórmula **17** que pode então ser purificado. Num enquadramento, o composto de fórmula **17** é purificado usando cromatografia em coluna ou recristalização.

4.4.5 Processos para o fabrico de compostos de tetra-hidropiridilo em que X representa N-OR₁₀

Os compostos de tetra-hidropiridilo em que X representa N-OR₁₀ podem ser obtidos por reação do composto de tetra-hidropiridilo em que X representa N-OH, obtêm-se conforme descrito antes no esquema **6**, com X-alquilo (C₁-C₄), em que X representa -I, -Br, -Cl ou -F, na presença de cerca de 3 eq. de trietilamina em THF, com agitação, a cerca de 25 °C durante cerca de 12 horas ou a cerca de 50 °C durante cerca de 3 horas. O dissolvente é então eliminado de uma mistura reaccional a pressão reduzida para se obter um resíduo. O resíduo é então purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica eluído com um gradiente de eluição de 100:0 hexano:acetato de etilo para 25:75 hexano:acetato de etilo para se obter os compostos de tetra-hidropiridilo em que X representa N-OR₁₀. Num enquadramento, X representa -I ou -Br.

Quando $m = 1$, obtêm-se, geralmente, uma mistura dos compostos de tetra-hidropiridilo. A mistura pode ser separada através de processos convencionais, por exemplo, cromatografia em coluna.

Determinados compostos de tetra-hidropiridilo podem ter centros assimétricos e portanto podem existir em formas enantioméricas e diastereoméricas diferentes. Um composto de tetra-hidropiridilo pode estar sob a forma de um isómero óptico ou diastereómero. Consequentemente, a invenção engloba compostos de Tetra-hidropiridilo e as suas utilizações conforme descrito aqui, na forma dos seus isómeros ópticos, diastereoisómeros e misturas dos mesmos, incluindo uma mistura racémica. Os isómeros ópticos dos compostos de tetra-hidropiridilo podem ser obtidos por técnicas conhecidas, tais como cromatografia quiral ou formação de sais diastereoméricos de um ácido ou de uma base opticamente activos

Além disso, um ou mais átomos de hidrogénio, carbono ou

outros átomos de um composto de tetra-hidropiridilo podem ser substituídos por um isótopo do átomo de hidrogênio, carbono ou outros átomos. Tais compostos, que estão englobados pela presente invenção, são úteis como ferramentas de pesquisa e diagnóstico nos estudos farmacocinéticos do metabolismo e em ensaios de ligação.

4.5. USOS TERAPÊUTICOS DOS COMPOSTOS DE TETRA-HIDROPIRIDILO

De acordo com a invenção, os compostos de tetra-hidropiridilo são administrados a um animal que precise de tratamento ou prevenção de um estado clínico.

Num enquadramento, uma quantidade eficaz do composto de tetra-hidropiridilo pode ser usada para tratar ou prevenir qualquer condição que possa ser tratável ou prevenida por inibição de VR1. Exemplos de estados clínicos que podem ser tratados ou prevenidos por inibição de VR1 incluem, porém não estão limitados a dor, UI, uma úlcera, DII, e SII.

Noutro enquadramento, uma quantidade eficaz do composto de tetra-hidropiridilo pode ser usada para tratar ou prevenir qualquer estado clínico que pode ser tratado ou prevenido por inibição de mGluR5. Exemplos de estados clínicos que podem ser tratados ou prevenidos por inibição de mGluR5 incluem, porém não se limitam a dor, distúrbios de dependência, doença de Parkinson, parkinsonismo, ansiedade, estados clínicos pruríticos e psicose.

Noutro enquadramento, uma quantidade eficaz do composto de tetra-hidropiridilo pode ser usada para tratar ou prevenir qualquer estado clínico que possa ser tratado ou prevenido por inibição de mGluR1. Exemplos de estados clínicos que podem ser tratados ou prevenidos por inibição mGluR1 incluem, porém não se limitam a dor, UI, distúrbios de dependência, doença de Parkinson, parkinsonismo, ansiedade, epilepsia, acidente vascular, ataques, estados clínicos pruríticos, psicose,

distúrbios cognitivos, déficitr de memória, função cerebral restrita, coreia de Huntington, ELA, demência, retinopatia, espasmos musculares, enxaqueca, vômitos, discinésia e depressão.

Os compostos de tetra-hidropiridilo podem ser usados para tratar ou prevenir dor aguda ou crónica. Exemplos de dor que pode ser tratada ou prevenida usando os compostos de tetra-hidropiridilo incluem, porém não se limitam a dor do cancro, dor de parto, dor de enfarte do miocárdio, dor pancreática, dor de cólica, dor pós operatória, dor de cabeça, dor muscular, dor de artrite e dor associada a doença periodontal, incluindo gengivite e periodontite.

Os compostos de tetra-hidropiridilo podem também ser usados para tratar ou prevenir dor associada a inflamação do tecido do corpo que pode ser uma resposta inflamatória local e/ou uma inflamação sistémica. Por exemplo, os compostos de tetra-hidropiridilo podem ser usados para tratar ou prevenir dor associada a doenças inflamatórias, incluindo, porém não se limitando a: rejeição de transplante de órgão; lesão de reoxigenação resultante de transplante de órgão (vidé Grupp e outros, J. Mol, Cell Cardiol. 31: 297-303 (1999)) incluindo, porém não se limitando a transplante do coração, pulmão, fígado ou rins; doenças inflamatórias crónicas das articulações, incluindo artrite, artrite reumatóide, osteoartrite e doenças dos ossos associadas ao aumento da reabsorção óssea; doença do intestino inflamado, tais como ileíte, colite ulcerosa, síndrome de Barrett e doença de Crohn; doenças inflamatórias do pulmão, tais como, asma, síndrome de deficiência respiratória em adultos e doença obstrutiva crónica das vias aéreas; doenças inflamatórias dos olhos, incluindo distrofia da córnea, tracoma, oncocercíase, uveíte, oftalmite simpática e endoftalmite; doença inflamatória crónica da gengiva, incluindo gengivite e periodontite; tuberculose; lepra; doenças inflamatórias do rim, incluindo complicações urémicas, glomerulonefrite e nefrose; doença inflamatórias da pele, incluindo esclerodermite, psoríase e eczema; doenças inflamatórias do sistema nervoso

central, incluindo doenças de desmielinização crónica do sistema nervoso, esclerose múltipla, neurodegeneração relacionada a SIDA e doença de Alzheimer, meningite infecciosa, encefalomielite, doença de Parkinson, doença de Huntington, esclerose lateral amiotrófica e encefalite viral ou autoimune; doenças autoimunes, incluindo diabetes mellitus do tipo I e II; complicações diabéticas, incluindo porém não se limitando a catarata diabética, glaucoma, retinopatia, nefropatia (tal como microalbuminúria e nefropatia diabética progressiva), polineuropatia, mononeuropatias, neuropatia autonómica, gangrena dos pés, doença arterial aterosclerótica coronária, doença arterial periférica, coma hiperglicémico não cetótico-hiperosmolar, úlceras nos pés, problemas das articulações e complicações da pele ou da membrana mucosa (tal como, uma infecção, uma mancha fina, uma infecção por *Candida* ou *diabeticorum necrobiosis lipoidica*); vasculite do complexo imunitário, e lúpus eritematoso sistémico (LES); doenças inflamatórias do coração, tais como, cardiomiopatia; doença isquémica do coração, hipercolesterolemia e arteriosclerose, bem como várias outras doenças que podem ter componentes inflamatórios significativos, incluindo pré-eclâmpsia, insuficiência crónica do fígado, trauma cerebral e da espinal medula e cancro. Os compostos de tetra-hidropiridilo podem também ser usados para inibir, tratar ou prevenir a dor associada com doenças inflamatórias que podem ser, por exemplo, uma inflamação sistémica do corpo, exemplificada por choque gram-positivo ou gram-negativo, choque hemorrágico ou anafilático ou choque induzido por quimioterapia de cancro em resposta às citocinas pró-inflamatórias, por exemplo, choque associado às citocinas pró-inflamatórias. Tal choque pode ser induzido, por exemplo, por um agente quimioterapêutico que é administrado como um tratamento para o cancro.

Os compostos de tetra-hidropiridilo podem ser usados para tratar ou prevenir IU. Exemplos de IU que podem ser tratadas ou prevenidas usando os compostos de tetra-hidropiridilo incluem, porém não se limitam a incontinência de urgência, incontinência

de stresse, incontinência de excesso de fluxo, incontinência neurogénica e incontinência total.

Os compostos de tetra-hidropiridilo podem ser usados para tratar ou prevenir uma úlcera. Exemplos de úlceras que podem ser tratadas ou prevenidas usando os compostos de tetra-hidropiridilo incluem, porém não se limitam a úlcera duodenal, úlcera gástrica, úlcera marginal e úlcera esofágica ou úlcera do stress.

Os compostos de tetra-hidropiridilo podem ser usados para tratar ou prevenir DII, incluindo doença de Crohn e colite ulcerosa.

Os compostos de tetra-hidropiridilo podem ser usados para tratar ou prevenir SII. Exemplos de SII que pode ser tratada ou prevenida usando os compostos de tetra-hidropiridilo incluem, porém não se limitam a SII do tipo de cólos espástico e SII predominante da obstipação.

Os compostos de tetra-hidropiridilo podem ser usados para tratar ou prevenir um distúrbio de dependência, incluindo porém não se limitando a distúrbios alimentares, distúrbios de controlo de impulsos, distúrbios relacionados com o álcool, distúrbios relacionados com a nicotina, distúrbios relacionados com anfetaminas, distúrbios relacionados com a canábica, distúrbios relacionados com a cocaína, distúrbios relacionados com alucinógenos, distúrbios relacionados com inalantes e distúrbios relacionados com opióides, todos eles sub-classificados conforme a lista que se segue.

Os distúrbios alimentares incluem, porém não se limitam a bulimia nervosa, do tipo de sem purgas; bulimia nervosa do tipo com purga; anorexia e distúrbios alimentares de outra forma não especificados (NOS).

Os distúrbios de controlo de impulsos incluem, porém não se

limitam a distúrbio explosivo intermitente, cleptomania, piromania, "jogo" patológico, tricotilomania e distúrbio de controle de impulso de outra forma não especificado (NOS).

Distúrbios relacionados com o álcool incluem, porém não se limitam ao distúrbio psicótico induzido por álcool com delírios, abuso do álcool, intoxicação pelo álcool, dependência do álcool, delírio por intoxicação com álcool, delírio por dependência de álcool, demência persistente induzida pelo álcool, distúrbio amnésico persistente induzido pelo álcool, dependência do álcool, distúrbio psicótico induzido pelo álcool com alucinações, distúrbio de humor induzido pelo álcool, distúrbio de ansiedade induzido pelo álcool, disfunção sexual induzida pelo álcool, distúrbio do sono induzido pelo álcool e distúrbios relacionados com o álcool não especificado de outra forma (NOS).

Distúrbios relacionados com a nicotina incluem, porém não se limitam a dependência de nicotina, privação da nicotina e distúrbio relacionados com nicotina, não especificados de outra forma (NOS).

Os distúrbios relacionados com anfetaminas incluem, porém não se limitam a dependência de anfetaminas, abuso de anfetaminas, intoxicação por anfetamina, privação de anfetamina, delírio de intoxicação por anfetamina, distúrbio psicótico induzido por anfetamina com delírios, distúrbios psicóticos induzidos por anfetamina com alucinações, distúrbio de humor induzido por anfetamina, distúrbio de ansiedade induzido por anfetamina, disfunção sexual induzida por anfetamina, distúrbio do sono induzido por anfetamina e distúrbio relacionado com anfetamina não especificado de outra forma (NOS).

Distúrbios relacionados com canábis incluem, porém não se limitam a dependência de canábis, abuso de canábis, intoxicação por canábis, privação de canábis, distúrbio psicótico induzido por canábis com delírios, distúrbio psicótico induzido por canábis com alucinações, distúrbio de ansiedade induzido por

canábis e distúrbio relacionado com canábis não especificado de outra forma (NOS).

Distúrbios relacionados com cocaína incluem, porém não se limitam a dependência de cocaína, abuso de cocaína, intoxicação por cocaína, privação de cocaína, delírio por intoxicação com cocaína, distúrbio psicótico induzido por cocaína com delírios, distúrbios psicóticos induzidos por cocaína com alucinações, distúrbio de humor induzido por cocaína, distúrbio de ansiedade induzido po cocaína, disfunção sexual induzida por cocaína, distúrbio do sono induzido por cocaína e distúrbio relacionado com cocaína não especificado de outra forma (NOS).

Distúrbios relacionados com alucinógenos incluem, porém não se limitam a dependência de alucinógeno, abuso de alucinógeno, intoxicação por alucinógeno, privação de alucinógeno, delírio por intoxicação com alucinógeno, distúrbio persistente de percepção causado por alucinógeno (analepse), distúrbio psicótico induzido por alucinógeno com delírios, distúrbios psicóticos induzidos por alucinógeno com alucinações, distúrbio de humor induzido por alucinógeno, distúrbio de ansiedade induzido por alucinógeno, disfunção sexual induzida por alucinógeneo, distúrbio do sono induzido por alucinógeno, distúrbios relacionados com alucinógenos não especificado de outra forma (NOS).

Distúrbios relacionados com inalantes incluem, porém não se limitam a dependência de inalante, abuso de inalante, intoxicação por inalante, delírio por intoxicação com inalante, distúrbio psicótico induzido por inalante com delírios, distúrbio psicótico induzido por inalante com alucinações, distúrbio de ansiedade induzido por inalante e distúrbio relacionado com inalante não especificado de outra forma (NOS).

Distúrbios relacionados com opióides incluem, porém não se limitam a dependência de opióides, abuso de opióides, privação de opióides, intoxicação por opóide, delírio por intoxicação com

opióide, distúrbio psicótico induzido por opióides com delírios, distúrbio psicótico induzido por opióide com alucinações, distúrbio de ansiedade induzido por opióides e distúrbios relacionados com opióides não especificados de outra forma (NOS).

Os compostos de tetra-hidropiridilo podem ser usados para tratar ou prevenir a doença de Parkinson e o parkinsonismo e os sintomas associados com a doença de Parkinson e com o parkinsonism incluindo porém não se limitando a bradicinésia, rigidez muscular, tremor em repouso e perturbação do equilíbrio postural.

Os compostos de tetra-hidropiridilo podem ser usados para tratar ou prevenir ansiedade generalizada ou ansiedade grave e os sintomas associados a ansiedade, incluindo porém não se limitando a impaciência; tensão; taquicárdia; dispneia; depressão, incluindo depressão "neurótica" crónica; distúrbio de pânico; agorafobia e outras fobias específicas; distúrbios alimentares e distúrbios de personalidade.

Os compostos de tetra-hidropiridilo podem ser usados para tratar ou prevenir epilepsia, incluindo porém não se limitando a epilepsia parcial; epilepsia generalizada e sintomas associados a epilepsia, incluindo porém não se limitando a ataques parciais simples, ataques jacksonianos, ataques parciais complexos (psicomotores), ataques convulsivos (ataques do grande mal ou tónico-clónico), ataque do pequeno mal (ausência) e estado epiléptico.

Os compostos de tetra-hidropiridilo podem ser usados para tratar ou prevenir acidentes vasculares incluindo porém não se limitando a acidentes vasculares isquémicos e acidentes vasculares hemorrágicos.

Os compostos de tetra-hidropiridilo podem ser usados para tratar ou prevenir um ataque, incluindo porém não se limitando a

espasmos infantis, ataque febril e ataque epiléptico.

Os compostos de tetra-hidropiridilo podem ser usados para tratar ou prevenir um estado clínico prurítico, incluindo porém não se limitando a prurido causado por pele seca, sarna, dermatite, semelhante a herpes, dermatite atópica, *pruritus vulvae et ani*, miliária, picadas de insecto, pediculose, dermatite por contacto, reações a medicamentos, urticária, erupções urticárias da gravidez, psoríase, líquen plano, líquen crónico simples, dermatite esfoliativa, foliculite, penfigóide bolhoso ou dermatite por fibra de vidro.

Os compostos de tetra-hidropieridilo podem ser usados para tratar ou prevenir psicose, incluindo porém não se limitando a esquizofrenia, incluindo esquizofrenia paranóica, esquizofrenia hebefrénica ou desorganizada, esquizofrenia catatónica, esquizofrenia indiferenciada, esquizofrenia de subtipo negativa ou de déficite e esquizofrenia de não déficite; um distúrbio de delírio incluindo distúrbio de delírio do subtipo erotomânico, distúrbio de desilusão do subtipo grandioso, distúrbio de desilusão do subtipo ciumento, distúrbio de desilusão do subtipo persecutório e distúrbio de delírio do subtipo somático e psicose breve.

Os compostos de tetra-hidropiridilo podem ser usados para tratar ou prevenir um distúrbio cognitivo, incluindo porém não se limitando a delírio e demência, tais como, demência de múltiplos enfartes, demência pugilística, demência causada por SIDA e demência causada por doença de Alzheimer.

Os compostos de tetra-hidropiridilo podem ser usados para tratar ou prevenir uma deficiência de memória, incluindo porém não se limitando a amnésia dissociativa e fuga dissociativa.

Os compostos de tetra-hidropiridilo podem ser usados para tratar ou prevenir a função cerebral restrita, incluindo porém não se limitando à causada por cirurgia ou transplante de órgão,

fornecimento restrito de sangue ao cérebro, lesão da espinhal medula, lesão na cabeça, hipóxia, paragem cardíaca ou hipoglicémia.

Os compostos de tetra-hidropiridilo podem ser usados para tratar ou prevenir coreia de Huntington.

Os compostos de tetra-hidropiridilo podem ser usados para tratar ou prevenir ELA.

Os compostos de tetra-hidropiridilo podem ser usados para tratar ou prevenir retinopatia, incluindo porém não se limitando a retinopatia arteriosclerótica, retinopatia arteriosclerótica diabética, retinopatia hipertensiva, retinopatia não proliferativa e retinopatia proliferativa.

Os compostos de tetra-hidropiridilo podem ser usados para tratar ou prevenir espasmos musculares.

Os compostos de tetra-hidropiridilo podem ser usados para tratar ou prevenir enxaqueca.

Os compostos de tetra-hidropiridilo podem ser usados para tratar ou prevenir vômitos, incluindo porém não se limitando ao vômito por náusea, vômito seco e regurgitação.

Os compostos de tetra-hidropiridilo podem ser usados para tratar ou prevenir discinésia, incluindo porém não se limitando a discinésia tardia e discinésia biliar.

Os compostos de tetra-hidropiridilo podem ser usados para tratar ou prevenir depressão, incluindo porém não se limitando a depressão nervosa e distúrbio bipolar.

Os requerentes acreditam que os compostos de tetra-hidropiridilo são antagonistas para VR1.

A invenção também tem por objecto processos para inibir a

função de VR1 numa célula compreendendo o contacto de uma célula capaz de expressar VR1 com uma quantidade eficaz do composto de tetra-hidropiridilo. Este método pode ser usado *in vitro*, por exemplo, como um ensaio para seleccionar células que expressam VR1 e, conseqüentemente, são úteis como parte de um ensaio para seleccionar compostos úteis para tratar ou prevenir dor, IU e úlcera, DII ou SII. O método é também útil para inibir a função de VR1 numa célula *in vivo*, num animal, num ser humano num enquadramento, por contacto de uma célula, num animal, com uma quantidade eficaz do composto de tetra-hidropiridilo. Num enquadramento, o método é útil para tratar ou prevenir dor num animal. Noutro enquadramento, o método é útil para tratar ou prevenir IU num animal. Noutro enquadramento, o método é útil para tratar ou prevenir úlcera num animal. Noutro enquadramento, o método é útil para tratar ou prevenir DII num animal. Noutro enquadramento, o método é útil para tratar ou prevenir SII num animal.

Exemplos de tecido compreendendo células capazes de expressar VR1 incluem, porém não são se limitam aos tecidos neuronais, cerebrais, dos rins, do urotélio e bexiga. Os processos para o ensaio das células que expressam VR1 são conhecidos na técnica.

Os requerentes acreditam que os compostos de tetra-hidropiridilo são antagonistas de mGluR5.

A invenção também se refere aos processos para inibir a função de mGluR5 numa célula compreendendo o contacto de uma célula capaz de expressar mGluR5 com uma quantidade de um composto de tetra-hidropiridilo, eficaz para inibir a função de mGluR5 na célula. Este método pode ser usado *in vitro*, por exemplo, como um ensaio para seleccionar células que expressam mGluR5 e, conseqüentemente, são úteis como parte de um ensaio para seleccionar compostos úteis para tratar ou prevenir dor, um distúrbio de dependência, doença de Parkinson, parquinsonismo, ansiedade, um estado clínico prurítico ou psicose. O método é

também útil para inibir a função de mGluR5 numa célula *in vivo*, num animal, num ser humano, num enquadramento, por contacto da célula num animal, com uma quantidade de um composto de tetra-hidropiridilo eficaz para inibir a função de mGluR5 na célula. Num enquadramento, o método é útil para tratar ou prevenir dor num animal que dele precise. Noutro enquadramento, o método é útil para tratar ou prevenir um distúrbio de dependência num animal que dele precise. Noutro enquadramento, o método é útil para tratar ou prevenir doença de Parkinson num animal que dele precise. Noutro enquadramento, o método é útil para tratar ou prevenir parquinsonismo num animal que dele precise. Noutro enquadramento, o método é útil para tratar ou prevenir ansiedade num animal que dele precise. Noutro enquadramento, o método é útil para tratar ou prevenir um estado clínico prurítico num animal que dele precise. Noutro enquadramento, o método é útil para tratar ou prevenir psicose num animal que dele precise.

Exemplos de células capazes de expressar mGluR5 são células neuronais e gliais do sistema nervoso central, especificamente do cérebro, especialmente no núcleo acumbente. Os processos para ensaiar as células que expressam mGluR5 são conhecidos na técnica.

Os requerentes acreditam que os compostos de tetra-hidropiridilo são antagonistas para mGluR1.

A invenção também se refere aos processos para inibir a função de mGluR1 em uma célula que compreendem o contacto de uma célula capaz de expressar mGluR1 com uma quantidade de um composto de tetra-hidropiridilo, eficaz para inibir a função de mGluR1 na célula. Esse método pode ser usado *in vitro*, por exemplo, como um ensaio para seleccionar as células que expressam mGluR1 e conseqüentemente, são úteis como parte de um ensaio para seleccionar compostos úteis para tratar ou prevenir a dor, a IU, um distúrbio de dependência, a doença de Parkinson, o parquinsonismo, a ansiedade, a epilepsia, um acidente vascular, um ataque, um estado clínico prurítico, psicose, um distúrbio

cognitivo, um déficite de memória, uma função cerebral restrita, coreia de Huntington, ELA, demência, retinopatia, espasmos musculares, enxaqueca, vômitos, discinésia ou depressão. O método é também útil para inibir função de mGluR1 numa célula *in vivo*, num animal, num ser humano num enquadramento, por contacto da célula, num animal, com uma quantidade de um composto de tetra-hidropiridilo eficaz para inibir função de mGluR1 na célula. Num enquadramento, o método é útil para tratar ou prevenir a dor num animal que precise disso. Noutro enquadramento, o método é útil para tratar ou prevenir IU num animal que precise disso. Noutro enquadramento, o método é útil para tratar ou prevenir um distúrbio de dependência num animal que precise dele. Noutro enquadramento, o método é útil para tratar ou prevenir doença de Parkinson num animal que precise do mesmo. Noutro enquadramento, o método é útil para tratar ou prevenir parquinsonismo num animal que precise do mesmo. Noutro enquadramento, o método é útil para tratar ou prevenir ansiedade num animal que precise do mesmo. Noutro enquadramento, o método é útil para tratar ou prevenir epilepsia num animal que precise do mesmo. Noutro enquadramento, o método é útil para tratar ou prevenir acidente vascular em um animal que precise do mesmo. Noutro enquadramento, o método é útil para tratar ou prevenir um ataque num animal que precise do mesmo. Noutro enquadramento, o método é útil para tratar ou prevenir um estado clínico prurítico num animal que precise do mesmo. Noutro enquadramento, o método é útil para tratar ou prevenir psicose num animal que precise do mesmo. Noutro enquadramento, o método é útil para tratar ou prevenir um distúrbio cognitivo num animal que precise do mesmo. Noutro enquadramento, o método é útil para tratar ou prevenir um déficite de memória num animal que precise do mesmo. Noutro enquadramento, o método é útil para tratar ou prevenir função cerebral restrita num animal que precise do mesmo. Noutro enquadramento, o método é útil para tratar ou prevenir coreia de Huntington num animal que precise do mesmo. Noutro enquadramento, o método é útil para tratar ou prevenir ELA num animal que precise do mesmo. Noutro enquadramento, o método é útil para tratar ou prevenir demência num animal que precise do

mesmo. Noutro enquadramento, o método é útil para tratar ou prevenir retinopatia num animal que precise do mesmo. Noutro enquadramento, o método é útil para tratar ou prevenir um espasmo muscular num animal que precise do mesmo. Noutro enquadramento, o método é útil para tratar ou prevenir enxaqueca num animal que precise do mesmo. Noutro enquadramento, o método é útil para tratar ou prevenir vômito num animal que precise do mesmo. Noutro enquadramento, o método é útil para tratar ou prevenir discinésia num animal que precise do mesmo. Noutro enquadramento, o método é útil para tratar ou prevenir depressão num animal que precise do mesmo.

Exemplos de células capazes de expressar mGluR1 incluem, porém não se limitam as células de neurónio cerebelares de Purkinje, corpos celulares de Purkinje (punctato), células espinais do cerebelo; neurónios e células neurófilas dos glomérulos do bulbo olfativo; células da camada superficial do córtex cerebral; células do hipocampo; células do tálamo; células do *colliculus* superior e células dos núcleos trigeminais espinais. Os processos para ensaiar as células que expressam mGluR1 são conhecidos na técnica.

4.5 ADMINISTRAÇÃO TERAPÊUTICA/PROFILÁTICA E COMPOSIÇÕES DA INVENÇÃO

Devido à sua actividade, os compostos de tetra-hidropiridilo são vantajosamente úteis na medicina veterinária e humana. Conforme descrito antes, os compostos de tetra-hidropiridilo são úteis para tratar ou prevenir um estado clínico num animal que precise do mesmo.

Quando administrados a um animal, os compostos de tetra-hidropiridilo são administrados como um componente de uma composição que compreende um veículo ou excipiente aceitável sob o ponto de vista farmacêutico. As presentes composições, que compreendem um composto de tetra-hidropiridilo podem ser administradas oralmente. Os compostos de tetra-hidropiridilo da

invenção podem também ser administrados por qualquer outra via conveniente, por exemplo, por infusão ou injeção do bolo, por absorção através do epitélio ou dos revestimentos mucocutâneos (por exemplo, oral, rectal, mucosa intestinal, etc.) e podem ser administrados em conjunto com outro agente activo sob o ponto de vista terapeutico. A administração pode ser sistémica ou local. Vários sistemas de libertação são conhecidos, por exemplo, encapsulamento em lipossomas, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, etc. e podem ser usados para administrar o composto de tetra-hidropiridilo.

Os processos de administração incluem, porém não se limitam a intradérmico, intramuscular, intraperitoneal, intravenoso, subcutâneo, intranasal, epidural, oral, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmico, rectal, por inalação ou tópica, especificamente nos ouvidos, nariz, olhos ou pele. O modo de administração é deixado ao critério do médico. Na maioria dos casos, a administração resultará na libertação dos compostos de tetra-hidropiridilo na corrente sanguínea.

Em enquadramentos específicos, pode ser desejável administrar os compostos de tetra-hidropiridilo localmente. Isso pode ser conseguido, por exemplo e não como limitação, por infusão local durante a cirurgia, aplicação tópica, por exemplo, em conjunto com um penso para a ferida após a cirurgia, por injeção, por meio de catéter, por meio de um supositório ou pomada ou por meio de um implante, sendo o referido implante de material poroso, não poroso ou gelatinoso, incluindo membranas, tais como, membranas sialásticas ou fibras.

Em determinados enquadramentos, pode ser desejável introduzir os compostos de tetra-hidropiridilo no sistema nervoso central ou no tracto gastrointestinal por qualquer via apropriada, incluindo injeção intraventricular, intratecal e epidural e pomada. A injeção intraventricular, intratecal pode ser facilitada por um catéter intraventricular, por exemplo, anexado a um reservatório, tal como um reservatório de Ommaya.

A administração pulmonar também pode ser utilizada, por exemplo, por uso de um inalador ou de um nebulizador e formulação com um agente aerossol ou por via de perfusão num tensioactivo pulmonar sintético ou de fluorcarbono. Em determinados enquadramentos, os compostos de tetra-hidropiridilo podem se formulados como supositórios, com ligantes tradicionais e excipientes, tais como triglicéridos.

Noutro enquadramento, os compostos de tetra-hidropiridilo podem ser libertados numa vesícula, especificamente num lipossoma (vidé Langer, *Science* 249: 1527-1533 (1990) e Treat e outros, *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer* 317-327 e 353-365 (1989)).

Ainda noutro enquadramento, os compostos de tetra-hidropiridilo podem ser libertados por um sistema de libertação controlada ou um sistema de libertação sustentada (vidé, por exemplo, Goodson, em *Medical Applications of Controlled Release*, *supra*, vol. 2, pp. 115-138 (1984)). Outros sistemas de libertação controlada ou sustentada discutidos na revisão feita por Langer, *Science* 249: 1527-1533 (1990) podem ser usados. Num enquadramento, pode-se utilizar uma bomba (Langer, *Science* 249: 1527-1533 (1990); Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14: 201 (1987); Buchwald e outros, *Surgery* 88: 507 (1980); e Saudek e outros, *N. Engl. J. Med.* 321: 574 (1989)). Noutro enquadramento, podem utilizar-se materiais poliméricos (vidé *Medical Applications of Controlled Release* (Langer e Wise eds., 1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance* (Smolen e Ball eds., 1984); Ranger e Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23: 61 (1983); Levy e outros, *Science* 228: 190 (1985); During e outros, *Ann. Neurol.* 25: 351 (1989); e Howard e outros, *J. Neurosurg.* 71: 105 (1989)). Ainda noutro enquadramento, pode-se colocar um sistema de libertação controlada ou sustentada na proximidade do alvo, com os compostos de tetra-hidropiridilo, por exemplo, coluna espinhal, cérebro ou tracto gastrointestinal, requerendo assim apenas uma fração da dose sistémica.

As presentes composições podem compreender, opcionalmente, uma quantidade apropriada de um excipiente aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, de modo a obter-se a forma para administração apropriada para o animal.

Tais excipientes farmacêuticos podem ser líquidos, tais como água e óleos, incluindo óleos de petróleo, óleos animais, vegetais ou sintéticos, tais como, óleo de amendoim, óleo de soja, óleo mineral, óleo de gergelim e semelhantes. Os excipientes farmacêuticos podem ser soro, goma de acácia, gelatina, pasta de amido, talco, queratina, sílica coloidal, ureia e similares. Além disso, podem utilizar-se agentes auxiliares, estabilizantes, espessantes, lubrificantes e corantes. Num enquadramento, os excipientes aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico são esterilizados quando administrados a um animal. A água é um excipiente particularmente útil quando o composto de tetra-hidropiridilo é administrado intravenosamente. As soluções salinas e soluções de dextrose aquosa e glicerol podem também ser utilizadas como excipientes líquidos, especificamente para soluções injectáveis. Os excipientes farmacêuticos apropriados também incluem amido, glicose, lactose, sacarose, gelatina, malte, arroz, farinha, giz, gel de sílica, estearato de sódio, monoestearato de glicerol, talco, cloreto de sódio, leite desnatado em pó, glicerol, propileno, glicol, água, etanol e similares. As presentes composições, caso desejado, podem também conter quantidades menores de agentes de molhagem ou emulsionantes ou agentes de tamponamento de pH.

As presentes composições podem tomar a forma de soluções, suspensões, emulsão, comprimidos, pílulas, péletes, cápsulas, cápsulas contendo líquidos, pós, formulações de libertação sustentada, supositórios, emulsões, aerossóis, aspersões, suspensões ou qualquer outra forma apropriada para uso. Num enquadramento, a composição está sob a forma de uma cápsula (vidé, por exemplo, Patente US número 5.698.155). Outros exemplos de excipientes farmacêuticos apropriados estão

descritos em Remington's Pharmaceutical Sciences 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro ed., 19^a ed. 1995), incorporado aqui como referência.

Num enquadramento, os compostos de tetra-hidropiridilo são formulados de acordo com os procedimentos de rotina como uma composição adaptada para administração oral a seres humanos. As composições para libertação oral podem estar na forma de comprimidos, pastilhas, 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 adoçantes, tais como, frutose, aspartamo ou sacarina; agentes aromatizantes, tais como, hortelã, óleo de gualtéria ou cereja; agentes corantes e agentes conservantes para se obter uma preparação com sabor aceitável do ponto de vista farmacêutico. Além disso, quando sob a forma de comprimido ou pílula, as composições podem ser revestidas para retardar a desintegração e a absorção no tracto gastrointestinal, providenciando assim uma ação sustentada por um período alargado de tempo. As membranas selectivamente permeáveis que circundam um composto que se torna activo sob o ponto de vista osmótico, são também apropriadas para composições administradas oralmente. Nestas últimas plataformas, o fluido do ambiente circundante da cápsula é embebido pelo composto de accionamento, que aumenta de volume para deslocar o agente ou a composição de agente através da abertura. Esses dispositivos de libertação podem providenciar um perfil de libertação de ordem praticamente zero quando oposto aos perfis pontiagudos das formulações de libertação imediata. Um material de retardamento no tempo, tal como monoestearato de glicerol ou estearato de glicerol pode também ser usado. As composições orais podem incluir excipientes padrão tais como manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, sacarina de sódio, celulose e carbonato de magnésio. Num enquadramento, os excipientes são de grau farmacêutico.

Noutro enquadramento, os compostos de tetra-hidro-piridilo

podem ser formulados para administração intravenosa. Normalmente, as composições para administração intravenosa compreendem um tampão aquoso isotónico, estéril. Quando necessário, as composições podem também incluir um agente solubilizante. As composições para administração intravenosa podem incluir, opcionalmente, um anestésico local, tal como lidocaína para diminuir a dor no sítio da injeção. Geralmente, os ingredientes são fornecidos tanto separadamente quanto em mistura na forma de dosagem unitária, por exemplo, como um pó liofilizado seco ou concentrado isento de água num recipiente vedado hermeticamente, tal como uma ampola ou uma saqueta indicando a quantidade de agente activo. Quando os compostos de tetra-hidropiridilo devem ser administrados por infusão, podem ser dispensados, por exemplo, com uma garrafa de infusão contendo água ou salmoura de grau farmacêutica e estéril. Quando os compostos de tetra-hidropiridilo são administrados por injeção, pode-se fornecer uma ampola de água esterilizada para injeção ou soro, de modo que os ingredientes possam ser misturados para administração.

Os compostos de tetra-hidropiridilo podem ser administrados por meio de libertação controlada ou libertação sustentada ou por dispositivos de libertação que são conhecidos dos especialistas na técnica. Exemplos incluem, porém não se limitam aos descritos nas Patentes US números 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 das quais é incorporada aqui como referência. Tais formas de dosagem podem ser usadas para se obter libertação controlada ou libertação sustentada de um ou mais ingredientes activos usando, por exemplo, hidropropilmetilcelulose, outras matrizes poliméricas, géis, membranas permeáveis, sistemas osmóticos, revestimentos de múltiplas camadas, micropartículas, lipossomas, microesferas ou uma combinação das anteriores para se obter o perfil de libertação desejado em proporções variadas. As formulações de libertação controlada ou sustentada conhecidas dos especialistas na

técnica, incluindo aquelas descritas aqui, podem ser prontamente seleccionadas para uso com os ingredientes activos da invenção. A invenção engloba assim formas de dosagem unitária simples, apropriadas para administração oral, tais como, porém não se limitando a comprimidos, cápsulas, cápsulas em gel e pílulas que são adaptadas para libertação controlada ou sustentada.

As composições farmacêuticas de libertação controlada ou sustentada podem ter um objectivo comum de aperfeiçoar a terapia medicamentosa em relação à obtida pelas suas contrapartes não controladas ou não sustentadas. Num enquadramento, uma composição de libertação controlada ou sustentada compreende uma quantidade mínima de um composto de tetra-hidropiridilo para curar ou controlar o estado clínico num período de tempo mínimo. As vantagens das composições de libertação controlada ou sustentada incluem actividade prolongada do medicamento, frequência de dosagem reduzida e aumento da tolerância do paciente. Além disso, as composições de libertação controlada ou sustentada podem afectar favoravelmente o tempo de início da acção ou outras características, tais como níveis do composto de tetra-hidropiridilo no sangue e assim reduzir a ocorrência de efeitos colaterais adversos.

As composições de libertação controlada ou sustentada podem libertar, inicialmente, uma quantidade de um composto de tetra-hidropiridilo que produz prontamente o efeito prolifático ou terapêutico desejado e liberta gradual e continuamente outras quantidades do composto de tetra-hidropiridilo para manter esse nível de efeito terapêutico ou profilático em relação a um período de tempo prolongado. Para manter um nível constante do composto de tetra-hidropiridilo no corpo, o composto de tetra-hidropiridilo pode ser libertado da forma de dosagem a uma razão que substituirá a quantidade de composto de tetra-hidropiridilo sendo metabolizada e excretada do corpo. A libertação controlada ou sustentada de um ingrediente activo pode ser estimulada por várias condições, incluindo, porém não se limitando a alterações no pH, alterações na temperatura, concentração ou

disponibilidade das enzimas, concentração ou disponibilidade de água ou outras condições fisiológicas ou compostos.

A quantidade do composto de tetra-hidropiridilo que é eficaz no tratamento ou na prevenção de um estado clínico pode ser determinada por técnicas clínicas padrão. Além disso, podem utilizar-se, eventualmente, ensaios *in vitro* ou *in vivo* para ajudar a identificar os intervalos óptimos de dosagem. A dosagem precisa a ser empregada também dependerá da via de administração e da gravidade do estado clínico e pode ser decidida de acordo com o julgamento do médico e/ou cada circunstância do animal. As quantidades de dosagem eficazes apropriadas, contudo, variam de cerca de 0,01 mg/kg de peso corpóreo a cerca de 2.500 mg/kg de peso corpóreo, embora elas sejam normalmente de cerca de 100 mg/kg de peso corpóreo ou menos. Num enquadramento, a quantidade de dosagem eficaz varia de cerca de 0,01 mg/kg de peso corpóreo a cerca de 100 mg/kg de peso corpóreo do composto de tetra-hidropiridilo. Noutro enquadramento, cerca de 0,02 mg/kg de peso corpóreo a cerca de 50 mg/kg de peso corpóreo e noutro enquadramento, cerca de 0,025 mg/kg de peso corpóreo até cerca de 20 mg/kg de peso corpóreo. Num enquadramento, administra-se uma quantidade eficaz de 24 em 24 horas até o estado clínico ser debelado. Noutro enquadramento, administra-se uma quantidade eficaz de 12 em 12 horas até o estado clínico ser debelado. Noutro enquadramento, administra-se uma quantidade eficaz de 6 em horas, até o estado clínico ser debelado. Noutro enquadramento, administra-se uma quantidade eficaz de 4 em 4 horas, até o estado clínico ser debelado. As quantidades de dosagem eficazes descritas aqui referem-se às quantidades administradas; isto é, se se administrar mais do que um Composto de tetra-hidropiridilo, as quantidades de dosagem eficazes correspondem à quantidade total administrada.

Quando uma célula capaz de expressar VR1, mGluR5 ou mGluR1 é contactada por um composto de tetra-hidropiridilo *in vitro*, a quantidade eficaz para inibir a função do receptor VR1, mGluR5 ou mGluR1 numa célula, normalmente variará de cerca de 0,01 µg/L

a cerca de 5 mg/L, num enquadramento, cerca de 0,01 µg/L a cerca de 2,5 mg/L, Noutro enquadramento, cerca de 0,01 µg/L a cerca de 0,5 mg/L e noutro enquadramento, cerca de 0,01 µg/L a cerca de 0,25 mg/L de uma solução ou suspensão de um veículo ou excipiente aceitável sob o ponto de vista farmacêutico. Num enquadramento, o volume da solução ou da suspensão que compreende o composto de tetra-hidropiridilo é de cerca de 0,01 µL a cerca de 1 mL. Noutro enquadramento, o volume de solução ou de suspensão é de cerca de 200 µL.

Quando uma célula capaz de expressar VR1, mGluR5 ou mGluR1 contacta com um composto de tetra-hidropiridilo *in vivo*, a quantidade eficaz para inibir a função do receptor VR1, mGluR5 ou mGluR1 numa célula, normalmente variará de cerca de 0,01 µg/L até cerca de 5 mg/L, num enquadramento, cerca de 0,01 µg/L do peso corpóreo a cerca de 2.500 mg/kg de peso corpóreo, embora normalmente varie de cerca de 100 mg/kg de peso corpóreo ou menos. Num enquadramento, a quantidade de dosagem eficaz varia de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 100 mg/kg de peso corpóreo de um composto de tetra-hidropiridilo, noutro enquadramento, cerca de 0,020 mg/kg de peso corpóreo a cerca de 50 mg/kg de peso corpóreo e noutro enquadramento, de cerca de 0,025 mg/kg de peso corpóreo a cerca de 20 mg/kg de peso corpóreo. Num enquadramento, administra-se uma quantidade eficaz de 24 em 24 horas. Noutro enquadramento, administra-se uma quantidade eficaz de 12 em 12 horas. Noutro enquadramento, administra-se uma quantidade eficaz de 8 em 8 horas. Noutro enquadramento, administra-se uma quantidade eficaz de 6 em 6 horas. Noutro enquadramento, administra-se uma quantidade eficaz de 4 horas.

Os compostos de tetra-hidropiridilo podem ser ensaiados *in vitro* ou *in vivo* quanto à actividade terapêutica ou profilática desejada antes do uso em seres humanos. Sistemas de modelos de animais podem ser usados para demonstrar segurança e eficácia.

Os presentes processos para tratamento ou prevenção de um estado clínico num animal que necessite dos mesmos podem

adicionalmente compreender a administração ao animal que recebe um composto de tetra-hidropiridilo de outro agente terapêutico. Num enquadramento, o outro agente terapêutico é administrado numa quantidade eficaz.

Os presentes processos para inibir a função de VR1 numa célula capaz de expressar VR1 podem compreender, adicionalmente, o contacto da célula com uma quantidade eficaz de outro agente terapêutico.

Os presentes processos para inibir a função de mGluR5 numa célula capaz de expressar mGluR5 podem compreender, adicionalmente, o contacto da célula com uma quantidade eficaz de outro agente terapêutico.

Os presentes processos para inibir a função de mGluR1 numa célula capaz de expressar mGluR1 podem compreender, adicionalmente, o contacto da célula com uma quantidade eficaz de outro agente terapêutico.

As quantidades eficazes de outros agentes terapêuticos são conhecidas dos especialistas na técnica. Contudo, está dentro da competência dos especialistas determinar outros intervalos de quantidade eficaz óptima do agente terapêutico. Num enquadramento da invenção, quando outro agente terapêutico é administrado a um animal, a quantidade eficaz do composto de tetra-hidropiridilo é menor do que a quantidade que se utilizaris se o outro agente terapêutico não fosse administrado. Neste caso, sem estar ligado a uma teoria, acredita-se que os compostos de tetra-hidropiridilo e o outro agente terapêutico actuam em sinergia para tratar ou prevenir um estado clínico.

O outro agente terapêutico pode ser, porém não está limitado a um agonista de opióide, um analgésico não opióide, um agente anti-inflamatório não esteróide, um agente anti-enxaqueca, um inibidor de Cox-II, um antiemético, um bloqueador β -adrenérgico, um anticonvulsivo, um antidepressivo, um bloqueador de canal de

Ca²⁺, um agente anticâncer, um agente para tratamento ou prevenção de IU, um agente para a prevenção ou o tratamento de úlcera, um agente para o tratamento ou a prevenção de DII, um agente para tratar ou prevenir SII, um agente para tratar distúrbios de dependência, um agente para tratar doença de Parkinson e parquinsonismo, um agente para tratar ansiedade, um agente para tratar epilepsia, um agente para tratar um acidente vascular, um agente para tratar um ataque, um agente para tratar um estado clínico prurítico, um agente para tratar psicose, um agente para tratar coreia de Huntington, um agente para tratar ELA, um agente para tratar um distúrbio cognitivo, um agente para tratar enxaqueca, um agente para inibir o vômito, um agente para tratar discinésia ou um agente para tratar depressão e misturas dos mesmos.

Exemplos de agonistas de opióides úteis incluem, porém não estão limitados a anfetanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, benzilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazena, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, di-hidrocodeína, di-hidromorfina, di-menoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, eto-heptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno-fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacil-morfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, ópio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, pro-heptazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico e as suas misturas.

Em determinadas enquadramentos, o agonista de opióide é selecionado a partir de codeína, hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, di-hidrocodeína, di-hidromorfina, morfina, tramadol,

oximorfona, os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico e as suas misturas.

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, tri-oxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico, indometacina, sulindac, tolmetina, zomepirac, tiopinac, zidometacina, acemetacina, fentiazac, clidanac, oxpinac, ácido mefenâmico, ácido meclofenâmico, ácido flufenâmico, ácido niflúmico, ácido tolfenâmico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico e as suas misturas. Outros analgésicos não opióides apropriados incluem as classes químicas de analgésicos, não limitantes de medicamentos analgésicos, antipiréticos, fármacos anti-inflamatórios não esteróides: derivados de ácido salicílico, incluindo aspirina, salicilato de sódio, trisalicilato de magnésio e colina, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalazina e olsalazina; derivados de para-aminofenol, incluindo acetaminofeno e fenacetina; ácidos acéticos de indole e indeno, incluindo indometacina, sulindac e etodolac; ácidos heteroaril-acéticos, incluindo tometina, diclofenac e cetorolac; ácidos antranílicos (fenamatos) incluindo ácido mefenâmico e ácido meclofenâmico; ácidos enólicos, incluindo oxicams (piroxicam, tenoxicam), e pirazolidinadionas (fenilbutanoza, oxifen-tartazona); e alcanonas, incluindo nabumetona. Para uma descrição mais detalhada dos FAINES, vidé Paul A. Insel, Analgesic-Antipyretic e Anti-inflammatory Agents e Drugs Employed in the Treatment of Gout, in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 617-57 (Perry B. Molinoff e Raymond W. Ruddon eds., 9^a ed 1996) e Glen R. Hanson, Analgesic, Antipyretic e Anti-Inflammatory Drugs em Remington: The Science e Practice of Pharmacy Vol II 1196-1221 (A.R. Gennaro ed. 19^a ed. 1995) que são incorporados aqui como

referência na sua totalidade.

Exemplos de inibidores úteis de Cox-II e inibidores de 5-lipoxigenase, bem como as suas combinações estão descritos na Patente US número 6.136.839, que é incorporada aqui como referência na sua totalidade. Exemplos de inibidores úteis de Cox-II incluem, porém não estão limitados a rofecoxib e celecoxib.

Exemplos de agentes anti-enzima úteis incluem, porém não se limitam a alpiroprida, bromocriptina, di-hidroergotamina, dolasetron, ergocomina, ergocominina, ergocriptina, ergonovina, ergot, ergotamina, acetato de flumedroxona, fonazina, cetanserina, lisurida, lomerizina, metilergonovina, metisergida, metoprolol, naratriptano, oxetorona, pizotilina, propranolol, risperidona, rizatriptano, sumatriptano, timolol, trazodona, zolmitriptano e misturas dos mesmos.

O outro agente terapêutico pode também ser um agente útil para reduzir qualquer potencial efeito colateral dos compostos de tetra-hidropiridilo. Por exemplo, o outro agente terapêutico pode ser um agente antiemético. Exemplos de agentes antieméticos úteis incluem, porém não se limitam a metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimeto-benzamida, odanesterona, granisetrona, hidroxizina, mono-etanolamina de acetileucina, alizaprida, azasetrona, benzoquinamida, biantina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenidrinato, difenidol, dolasetron, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetra-hidrocanabinol, tietilperazina, tioproperazina, tropi-setron e as suas misturas dos mesmos.

Exemplos de bloqueadores β -adrenérgicos incluem, porém não se limitam a acebutolol, alprenolol, amosulabol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, cloridrato de butidrina, butofilolol, carazolol,

carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, esmolol, indenolol, labetalol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, moprolol, nadolol, nadoxolol, nebivalol, nifenalol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, practolol, pronetalol, propranolol, sotalol, sulfinalol, talinolol, tertatolol, tilisolol, timolol, toliprolol e xibenolol.

Exemplos de anticonvulsivos úteis incluem, porém não se limitam a acetilfeneturido, albutoína, aloxidona, aminoglutetimida, ácido 4-amino-3-hidroxi-butírico, atrolactamida, beclamida, buramato, brometo de cálcio, carbamazepina, cinromida, clometiazol, clonazepam, decimemida, dietadiona, dimetadiona, doxenitroína, eterobarb, etadiona, etossuximida, etotoína, felbamato, fluoresona, gabapentina, 5-hidroxi-triptofano, lamotrigina, brometo de magnésio, sulfato de magnésio, mefenitoína, mefobarbital, metarbital, metetoína, metsuximida, 5-metil-5-(3-fenantril)-hidantoína, 3-metil-5-fenil-hidantoína, narcobarbital, nimetazepam, nitrazepam, oxcarbazepina, parametadiona, fenacemida, fenetarbital, feneturido, fenobarbital, fensuximida, ácido fenilmetilbarbitúrico, fenitoína, fetenilato de sódio, brometo de potássio, pregabalina, primidona, progabida, brometo de sódio, solano, brometo de estrôncio, suclofenida, sultiama, tetrantoína, tiagabina, topiramato, trimetadiona, ácido valpróico, valpromida, vigabatrina e zonisamida.

Exemplos de antidepressivos úteis incluem porém não se limitam a binedalina, caroxazona, citalopram, (S)-citalopram, dimetazano, fencamina, indalpina, cloridrato de indeloxazina, nefopam, nomifensina, oxitriptano, oxipertina, paroxetina, sertralina, tiazesim, trazodona, benmoxina, iproclozida, iproniazida, isocarboxazida, nialamida, octamoxina, fenelzina, cotinina, roliciprina, rolipram, maprotilina, metralindole, mianserina, mirtazepina, adinazolam, amitriptilina, amitriptilinoxido, amoxapina, butriptilina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibenzepina, dimetacrina, dotiepina,

doxepina, fluacizina, imipramina, N-óxido de imipramina, iprindole, lofepramina, melitraceno, metapramina, nortriptilina, noxiptilina, opipramol, pizotilina, propizepina, protriptilina, quinupramina, tianeptina, trimipramina, adrafinil, benactizina, bupropiona, butacetina, dioxadrol, duloxetina, eto-peridona, febarbamato, femoxetina, fenpentadiol, fluoxetina, fluvoxamina, hematoporfirina, hipericina, levofacetoperano, medifoxamina, milnaciprano, minaprina, moclobemida, nefazodona, oxaflozana, piberalina, prolintana, pirisuccideanol, ritanserina, roxindol, cloreto de rubídio, sulpirida, tandoespirona, tozalinona, tofenacina, toloxatona, tranilcipramina, L-triptofano, venlafaxina, viloxazina e zimelidina.

Exemplos de bloqueadores de canal de Ca^{2+} incluem, porém não se limitam a bepridilo, clentiazem, diltiazem, fendilina, galopamilo, mibefradilo, prenilamina, semotiadilo, terodilina, verapamilo, amiodipina, 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.

Exemplos de agentes anticâncer úteis incluem, porém não se limitam a acivicina, aclarubicina, cloridrato de acodazole, acronina, adozelesina, aldeslucina, altretamina, ambomicina, acetato de ametantrona, aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, antramicina, asparaginase, asperlina, azacitidina, azetepa, azotomicina, batimastat, benzodepa, bicalutamida, cloridrato de bisantreno, dimesilato de bisnafida, bizelesina, sulfato de bleomicina, brequinar sódico, bropirimina, busulfano, cactinomicina, calusterona, caracemida, carbetimer, carbo-platina, carmustina, cloridrato de carubicina, carzelesina, cedefingol, clorambucilo, cirolemicina, cisplatina, cladribina, mesilato de crisnatol, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, cloridrato de daunorubicina, decitabina, dexorma-platina, 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, epi-propidina, cloridrato de epirubicina, erbulozol, cloridrato de esorubicina, estramustina, fosfato de estramustina sódio, etanidazol, etopósido, fosfato de etopósido, etoprina, cloridrato de fadrozol, fazarabina, fenretinida, floxuridina, fosfato de fludarabina, fluorouracilo, flurocitabina, fosquidona, fostriecina sódica, gemcitabina, cloridrato de gemcitabina, hidroxiureia, cloridrato de idarubicina, ifosfamida, ilmofosina, interleucina II (incluindo interleucina recombinante II ou rIL2), interferão alfa-2a, interferão alfa-2b, interferão alfa-n1, interferão alfa-n3, interferão beta-1a, interferão gama-1b, iproplatina, cloridrato de irinotecano, acetato de lanreotido, letrozol, acetato de leuprolido, cloridrato de liarozol, lometrexol sódico, lomustina, cloridrato de losoxantrona, masoprocol, maitansina, cloridrato de mecloretamina, acetato de megestrol, acetato de melengestrol, melfalano, menogaril, mercaptopurina, metotrexato, metotrexato de sódio, metoprina, meturedopa, mitindomida, mitocarcina, mitocramina, mitogilina, mitomalcina, mitomicina, mitosper, mitotano, cloridrato de mitoxantrona, ácido micofenólico, nocodazol, nogalamicina, ormaplatina, oxisurano, paclitaxel, pegaspargase, peliomicina, pentamustina, sulfato de peplomicina, perfosfamida, pipobromano, pipossulfano, cloridrato de piroxantrona, plicamicina, plomestano, porfimer sódico, porfiromicina, prednimustina, cloridrato de procarbazona, puromicina, cloridrato de puromicina, pirazofurina, riboprina, rogletimida, safingol, cloridrato de safingol, semustina, simtrazena, esparfosato sódico, esparsomicina, cloridrato de espirogermânio, espiromustina, espiroplatina, estreptonigrina, estreptozotocina, sulofenur, talisomicina, tecogalan sódico, tegafur, cloridrato de teloxantrona, temoporfina, tenipósido, teroxirona, testolactona, tiamiprina, tioguanina, tiotepa, tiazofurina, tirapazamina, citrato de toremifeno, acetato de trestolona, fosfato de triciribina, trimetrexato, glucuronato de

trimetrexato, triptorelina, cloridrato de tubulozol, mostarda uracílica, uredepa, vaporeótido, verteporfina, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, vindesina, sulfato de vindesina, sulfato de vinepidina, sulfato de vinglicinato, sulfato de vinleurosina, tratrato de vinorelbina, sulfato de vinrosidina, sulfato de vinzolidina, vorozol, zeniplatina, zinoestatina, cloreto de zorubicina.

Exemplos de outros medicamentos anti-cancro incluem, porém não se limitam a, 20-epi-1,25 di-hidroxitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; actarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido amino-levulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozole; andrografólido; inibidores de angiogénese; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína-1 morfogenética anti-dorsalizante; anti-androgénio, carcinoma prostático; anti-estrogénio; antineoplastona; oligonucleótidos anti-paralelos; glicinato de afidicolina; moduladores do gene da apoptose, reguladores da apoptose; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina-desaminase; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinestatina 1; axinestatina 2; axinestatina 3; azasetrona; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoil-estauroesporina; derivados de beta lactama; beta-aletina; beta-clamicina B; ácido betulínico; inibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafido; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfoestina C; derivados de camptotecina; canaripox IL-2; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inibidor derivado de cartilagem; carzelesina; inibidores de caseína-quinase (ICOS); castanoespermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; sulfonamida de cloroquinoxalina; cicaprost; cisporfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretaestatina A4; análogo de combretaestatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol;

criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclo-
pentantraquinonas; cicloplatamo; cipemicina; citarabina
ocfosfato; factor citolítico; citoestatina; dacliximab;
decitabina; desidrodidemnina B; deslorelina; dexta-metasona;
dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diaziquona; didemnina
B; didox; dietilnorespermina; di-hidro-5-azacitidina; 9-di-
hidrotaxol; dioxamicina; difenil espiromustina; docetaxel;
docosanol; dolasetrona; doxifluridina; droloxifeno; dronabinol;
duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab;
eflor-nitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida;
análogo de estramustina; agonistas de estrogénio; antagonistas
de estrogénio; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano;
fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida;
flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; cloridrato
de fluor-daunorubicina; forfenimex; formestano; fostriecina;
fotemustina; gadolínio texafirina; nitrato de gálio;
galocitabina; ganirelix; inibidores de gelatinase; gemcitabina;
inibidores de glutationa; hepsulfam; heregulina; bisacetamida de
hexametileno; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina;
idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomaestato; imidazo-
acridonas; imiquimod; péptidos de imunoestimulante; inibidor de
receptor de factor-1 de crescimento semelhante a insulina,
agonistas de interferão, interferões, interleucinas, iobenguano;
iododoxorubicina; 4-ipomeanol; iroplact; irsogladina; iso-
bengazol; iso-omoalicondrina B; itasetrona; jasplacinalida; ca-
halalida F; triacetato de lamelarina-N; lanreótido; leinamicina;
lenograstim; sulfato de lentinana; leptolestatina; letrozol;
factor inibidor de leucemia, alfa-interferão de leucócito;
leuprólido + estrogénio + progesterona; leuprorelina; levamisol;
liarozol; análogo linear de poliamina; péptido de dissacárido
lipofílico; compostos de platina lipofílicos, lissoclinamida 7;
lobaplatina; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona;
lovastatina; loxoribina; lurtotecano; texafirina de lutécio;
lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manoestatina A;
marimastat; masoprocol; maspina; inibidores de matrilisina;
inibidores de metaloproteínase de matriz, menogarilo; merbarona;
meterelina; metioninase; metoclopramida; inibidor de MIF;

mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN de filamento duplo não combinado; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; factor de crescimento de fibroblasto de mitotoxina-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticorpo monoclonal, gonadotrofina crónica humana; lípido A de monofosforilo + parede de célula de miobactério sk; mopidamol; inibidor de gene de resistência a múltiplos medicamentos, terapia à base de supressor 1 de múltiplos tumores; agente anti-cancro de mostarda, micaperóxido B; extracto de parede de célula micobacteriana, miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N substituídas, nafarelina; nagrestip; naloxona + pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstima; nedaplatina; nemorubicina; ácido neridrónico; endopeptidase neutra; nlutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nitróxido; nitrulina; O6-benzilguanina; octreótido; ocicenona; oligonucleótidos; onapristona; odanesterona; oracina; indutor de citocina oral, ormaplatina; osaterona; oxaliplatina; oxau-nomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactiano; pazeliptina; pegaspargase; peldesina; polissulfato de pentosano sódico; pento-estatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida; álcool perilílico; fenazinomicina; fenilocetato; inibidores de fosfatase; picibanila; cloridrato de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inibidor de activador de plasminogénio; complexo de platina; compostos de platina; complexo de platina-triamina, porfimer sódico, porfiromicina; predinisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inibidores de proteasoma, modulador imune à base de proteína A, inibidor de proteinocinase C, inibidores de proteinocinase C, microalgal; inibidores de proteína tirosina-fosfatase; inibidores de purina nucleosídeo fosforilase; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietileno - hemoglobina piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetron; inibidores de ras farnesil proteína transferase; inibidores ras; inibidor ras-GAP; reteliptina desmetiloda; rénio Re 186 etidronato; rizoxina; ribozimas; retinamida RII, rogetimida; roitucina; romurtido;

roquinimex; rubiginona B1; ruboxila; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostima; miméticos de Sdi 1; semustina; inibidor 1 derivado de senescência; oligonucleótidos de sentido; inibidores de transdução de sinal; moduladores de transdução de sinal; proteína de ligação de antigénio de cadeia simples; sizofirano; sobuzoxano; borocaptato de sódio; fenilacetato de sódio; solverol; proteína de ligação de somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistadina 1; esqualamina; inibidor de célula tronco; inibidores da divisão de célula tronco; estipiamida; inibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonista de péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; svainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; talimustina; metiodeto de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalano sódico; tegafur; telurapirilio; inibidores de telomerase; temoporfina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazamina; tali-blastina; tiocoralina; trombopoietina; mimético de trombopoietina; timalfasina; agonista de receptor de timopoietina; timotrinana; hormona estimuladora da tiróide; etiopurpurina de etil-estanho, tirapazamina; bicloreto de titanoceno; topsentina, toremifina; factor de célula tronco totipotente; inibidores de tradução, tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turostérico; inibidores de tirosina quinase; tirfostinas; inibidores de UBC; ubenimex, factor inibidor de crescimento derivado de sinus urogenital; antagonistas de receptor de uroquinase; vaporeótido; variolina B; sistema vector, terapia com genes de eritrócitos; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatina; zilascorb; e zinoestatina estimalamero.

Exemplos de agentes terapêuticos úteis para tratar ou prevenir IU incluem, porém não se limitam a, propantelina, imipramina, hiosciamina, oxibutinina, e diciclomina.

Exemplos de agentes terapêuticos úteis para tratar ou

prevenir 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 H_2 , tais como cimetidina, ranitidina, famotidina e nizatidina; inibidores de H^+ , K^+ - ATPase, tais como omeprazol, lansoprazol e lansoprazol; carbenoxolona; misprostol; e antibióticos, tais como tetraciclina, metronidazol, timidazole, claritromicina e amoxicilina.

Exemplos de agentes terapêuticos úteis para tratar ou prevenir DII incluem, porém não se limitam a medicamentos anticolinérgicos; difenoxilato; loperamida; tintura de ópio desodorizada; codeína; antibióticos de largo espectro, tais como, metronidazol; sulfasalazina; oisalazina; mesalamina; prednisona; azatioprina; mercaptopurina; e metotrexato.

Exemplos de agentes terapêuticos úteis para tratar ou prevenir SII incluem, porém não se limitam a propantelina; antagonistas de receptor de muscarina, tais como pirenzapina, metoctramina, ipratrópio, tiotrópio, escopolamina, metescopolamina, homatropina, metilbrometo de homatropina e metantelina; e medicamentos anti-diarreia tais como difenoxilato e loperamida.

Exemplos de agentes terapêuticos úteis para tratar ou prevenir um distúrbio de dependência incluem, porém não se limitam a metadona, desipramina, amantadina, fluoxetina, buprenorfina, um agonista de opiato, 3-fenoxipiridina, cloridrato de acetato de levometadilo e antagonistas de serotonina.

Exemplos de agentes terapêuticos úteis para tratar ou prevenir a doença de Parkinson e o parquinsonismo incluem, porém não se limitam a carbidopa/levodopa, pergólido, bromocriptina, ropinirole, pramipexol, entacapona, tolcapona, selegilina, amantadina e cloridrato de tri-hexifenidilo.

Exemplos de agentes terapêuticos úteis para tratar ou prevenir ansiedade incluem, porém não se limitam a 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 não benzodiazepínicos, tais como buspirona, gepirona, ipsapirona, tioespirona, zolpicona, zolpidem e zaleplon; tranquilizantes, tais como barbituatos, por exemplo amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, mefobarbital, meto-hexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital e tiopental; e carbamatos de propanodiol, tais como meprobamato e tibamato.

Exemplos de agentes terapêuticos úteis para tratar ou prevenir epilepsia incluem, porém não se limitam a carbamazepina, etossuximida, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, primidona, ácido valpróico, tri-metadona, benzodiazepinas, γ -vinilo GABA, acetazolamida e felbamato.

Exemplos de agentes terapêuticos úteis para tratar ou prevenir acidentes vasculares incluem, porém não se limitam a anticoagulantes, tais como heparina, agentes que desfazem coágulos, tais como estreptocinase ou ativador de plasminogênio de tecido, agentes que reduzem o inchaço, tais como manitol ou corticosteróides e ácido acetilsalicílico.

Exemplos de agentes terapêuticos úteis para tratar ou prevenir um ataque incluem, porém não se limitam a carbamazepina, etossuximida, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, primidona, ácido valpróico, trimetadona, benzodiazepinas, gabapentina, lamotrigina, γ -vinil GABA, acetazolamida e felbamato.

Exemplos de agentes terapêuticos úteis para tratar ou prevenir um estado clínico prurítico incluem, porém não se limitam a naltrexona; nalmeveno; danazol; agentes tricíclicos,

tais como amitriptilina, imipramina e doxepina; antidepressivos, tal como os indicados a seguir, mentol; cânfora; fenol; pramoxina; capsaicina; alcatrão; esteróides; e anti-histaminas.

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

Exemplos de agentes terapêuticos úteis para tratar ou prevenir coreia de Huntington incluem, porém não se limitam a haloperidol e pimóximo.

Exemplos de agentes terapêuticos úteis para tratar ou prevenir ELA incluem, porém não se limitam a baclofeno, factores neurotróficos, riluzol, tizanidina, benzo-diazepinas, tais como clonazepano e dantroleno.

Exemplos de agentes terapêuticos úteis para tratar ou prevenir distúrbios cognitivos incluem, porém não se limitam a agentes para tratar ou prevenir demência, tais como tacrina; donepezilo; ibuprofeno; medicamentos antipsicóticos, tais como tioridazina e haloperidol; e medicamentos antidepressivos, tais como os indicados a seguir.

Exemplos de agentes terapêuticos úteis para tratar ou prevenir enxaqueca incluem, porém não se limitam a sumatriptano; metisergide; ergotamina; cafeína e bloqueadores beta, tais como propranolol, verapamil e divalproex.

Exemplos de agentes terapêuticos úteis para tratar ou prevenir vômitos incluem, porém não se limitam a antagonistas de receptor de 5-HT₃, tais como odanestrona, dolasetrona,

granisetrona e tropisetrona; antagonistas de receptor de dopamina, tais como proclorperazina, tietilperazina, clorpromazina, meto-clopramida e domperidona; glicocorticóides, tais como dexametasona; e benzodiazepinas, tais como lorazepam e alprazolam.

Exemplos de agentes terapêuticos úteis para tratar ou prevenir discinésia incluem, porém não se limitam a reserpina e tetrabenazina.

Exemplos de agentes terapêuticos úteis para tratar ou prevenir depressão incluem, porém não se limitam a antidepressivos tricíclicos, tais como amitriptilina, amoxapina, bupropiona, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, nefazadona, nortriptilina, protriptilina, trazodona, trimipramina, e venlafaxina; inibidores selectivos da reabsorção de serotonina, tais como citalopram, (S)-citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e setralina; inibidores de monoamina-oxidase, tais como isocarboxazid, pargilina, fenelzina e tranicipromina; e psicoestimulantes, tais como dextro-anfetamina e metilfenidato.

Um composto de tetra-hidropiridilo e o outro agente terapêutico podem actuar como aditivos ou, num enquadramento, em sinergia. Num enquadramento, administra-se um composto de tetra-hidropiridilo concorrentemente com outro agente terapêutico, por exemplo, pode administrar-se uma composição compreendendo uma quantidade eficaz do composto de tetra-hidropiridilo e uma quantidade eficaz do outro agente terapêutico. Alternativamente, pode administrar-se, concorrentemente, uma composição compreendendo uma quantidade eficaz do composto de tetra-hidropiridilo e uma composição diferente compreendendo uma quantidade eficaz de outro agente terapêutico. Noutro enquadramento, administra-se uma quantidade eficaz do composto de tetra-hidropiridilo antes ou após a administração de uma quantidade eficaz de outro agente terapêutico. Nesse enquadramento, o composto de tetra-hidropiridilo é administrado

enquanto o outro agente terapêutico exerce o seu efeito terapêutico ou o outro agente terapêutico é administrado enquanto o composto de tetra-hidropiridilo exerce seu efeito terapêutico para tratar ou prevenir um estado clínico.

Prepara-se uma composição da presente invenção por um processo compreendendo a mistura do composto de tetra-hidropiridilo ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e um veículo ou excipiente aceitável sob o ponto de vista farmacêutico. A mistura pode ser realizada usando processos conhecidos para misturar um composto (ou um sal) e um veículo ou excipiente aceitável sob o ponto de vista farmacêutico. Num enquadramento, o composto de tetra-hidropiridilo está presente na composição numa quantidade eficaz.

4.6 KITS

A invenção engloba kits que podem simplificar a administração de um composto de tetra-hidropiridilo a um animal.

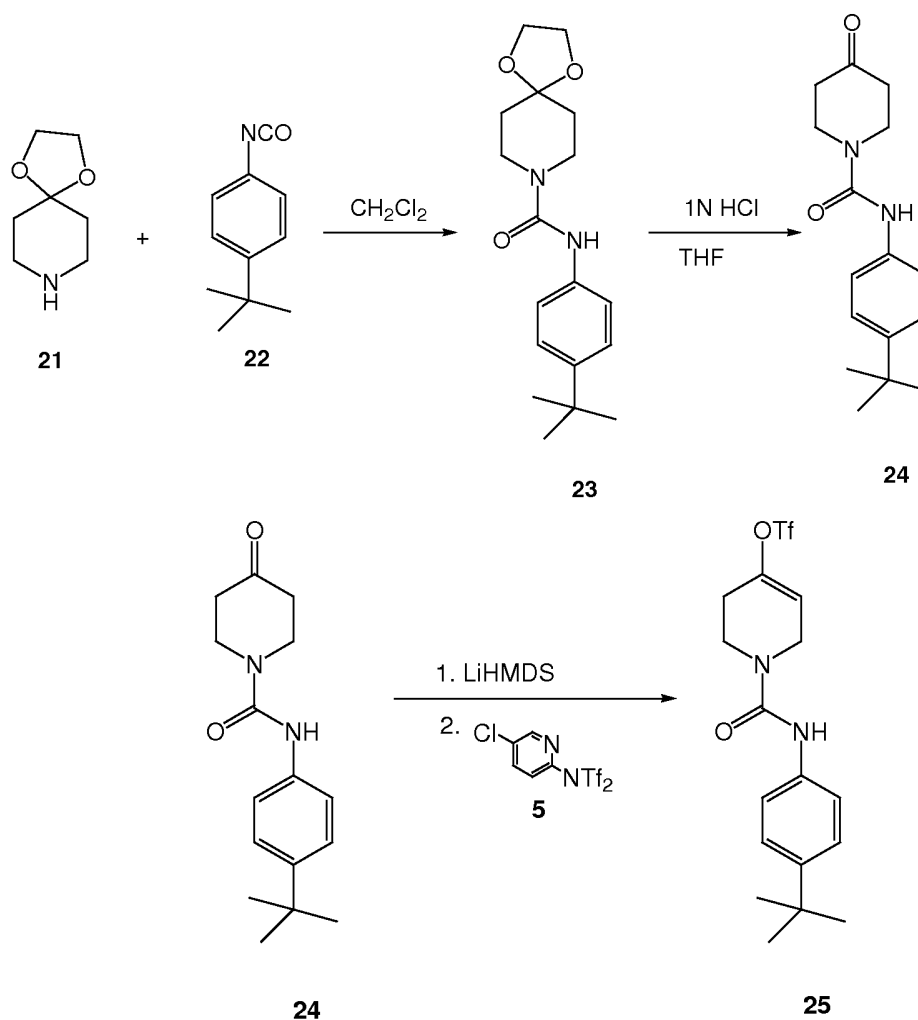
Um kit típico da presente invenção compreende uma forma de dosagem unitária de um composto de tetra-hidropiridilo. Num enquadramento, a forma de dosagem unitária é um recipiente, que pode ser estéril, contendo uma quantidade eficaz do composto de tetra-hidropiridilo e um veículo ou excipiente apropriados. O kit pode compreender, adicionalmente, um rótulo ou instruções impressas sobre o uso do composto de tetra-hidropiridilo para tratar um estado clínico. O kit pode também compreender uma forma de dosagem unitária de outro agente terapêutico, por exemplo, um segundo recipiente contendo uma quantidade eficaz de outro agente terapêutico e um veículo ou excipiente aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. Noutro enquadramento, o kit compreende um recipiente contendo uma quantidade eficaz de um composto de tetra-hidropiridilo, uma quantidade eficaz de outro agente terapêutico e um veículo ou excipiente aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. Exemplos de outros agentes terapêuticos incluem, porém não se limitam aos listados antes.

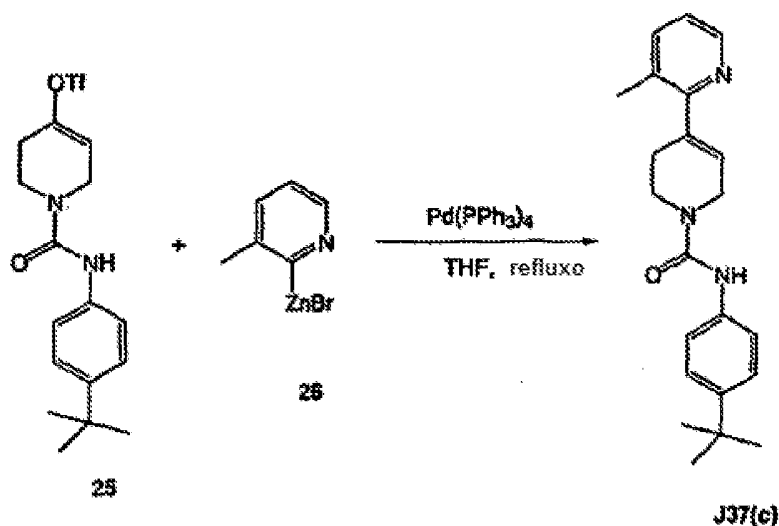
Os kits da presente invenção podem compreender, adicionalmente, um dispositivo que é útil para administração das formas de dosagem unitária. Exemplos desses dispositivos incluem, porém não se limitam a uma seringa, um saco para gotejamento, um emplastro, um inalador e um saco de pomada.

Os exemplos que se seguem foram preparados para ajudar a compreender a invenção.

5. EXEMPLOS

5.1 EXEMPLO 1: SÍNTESE DE UM COMPOSTO DE TETRA-HIDROPIRIDILO J37 (c)





Adicionou-se uma solução de isocianato de 4-*terc*-butilfenilo **22** (2,45 g, 14 mmole) (comercialmente disponível na Sigma-Aldrich, St. Louis, MO (www.sigma-aldrich.com)) em DCM (7 mL) a uma solução de 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano **21** (2g, 14 mmole) (comercialmente disponível na Sigma-Aldrich, St. Louis, MO (www.sigma-aldrich.com)) em DCM (7 mL) a cerca de 25 °C e a mistura reaccional resultante foi deixada em agitação durante 5 minutos. O dissolvente foi eliminado a pressão reduzida para se obter um composto de fórmula **23**. O composto de fórmula **23** foi dissolvido em THF (20 mL) e adicionou-se à solução HCl 1N em ácido acético (30 mL). A mistura reaccional resultante foi então aquecida à temperatura de refluxo durante cerca de 3 horas, arrefeceu-se para cerca de 25 °C e o dissolvente foi eliminado a pressão reduzida para se obter um resíduo. O resíduo resultante foi dissolvido em DCM, neutralizado com uma solução aquosa saturada de Na₂CO₃ e a camada orgânica foi separada da camada aquosa. A camada aquosa foi então extraída três vezes com DCM e as camadas de DCM foram combinadas. As camadas de DCM combinadas foram secas (MgSO₄) e o DCM eliminado a pressão reduzida para se obter a composto de fórmula **24**. O composto de fórmula **24** foi purificado por cromatografia em coluna usando uma coluna de

gel de sílica eluída com hexano/acetato de etilo (1:1). O composto de fórmula **24** foi obtido como um sólido branco (1,6 g, 42 % de rendimento).

O composto de fórmula **24** (1 g, 3,64 mmole) foi dissolvido em THF (100 mL) e a solução resultante arrefecida a cerca de -78 °C. À solução resultante foi então adicionada uma solução 1M de LiHMDS em THF (8,75 ml, 8,75 mmole) e a mistura reaccional resultante foi deixada em agitação a cerca de -78 °C durante cerca de 2 horas. Após agitação durante 2 horas, adicionou-se 2-[N,N-bis(trifluormetilssulfonil)amino]-5-cloropiridina **5** (comercialmente disponível na Sigma-Aldrich, St. Louis, MO (www.sigma-aldrich.com)) (1,43 g, 3,64 mmole), dissolvida em cerca de 5 mL of THF a -78 °C, a uma mistura reaccional e deixou-se a mistura reaccional em agitação a -78 C durante mais 2 horas. Deixou-se então a mistura reaccional aquecer até cerca de 25 °C e o dissolvente foi eliminado a pressão reduzida para se obter um resíduo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna usando uma coluna de gel de sílica eluída com hexano/acetato de etilo (5:1) para se obter a composto de fórmula **25** como sólidos brancos (0,9 g, 62 % de rendimento).

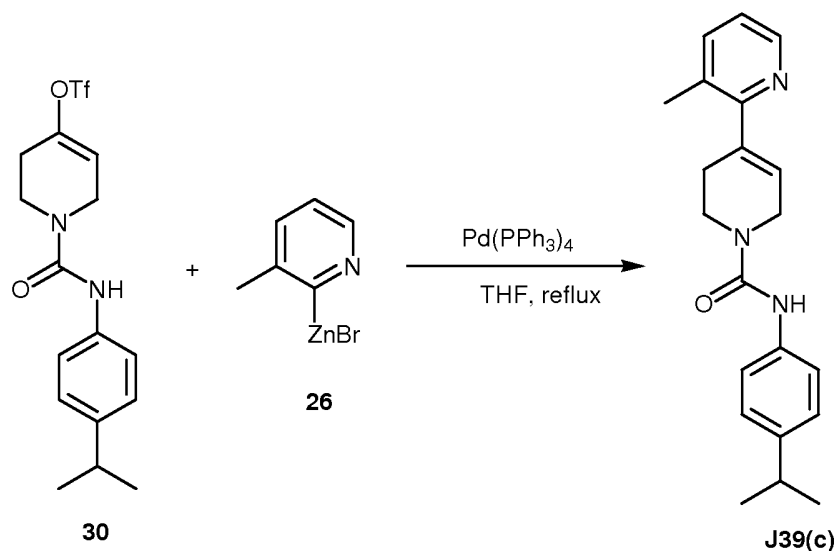
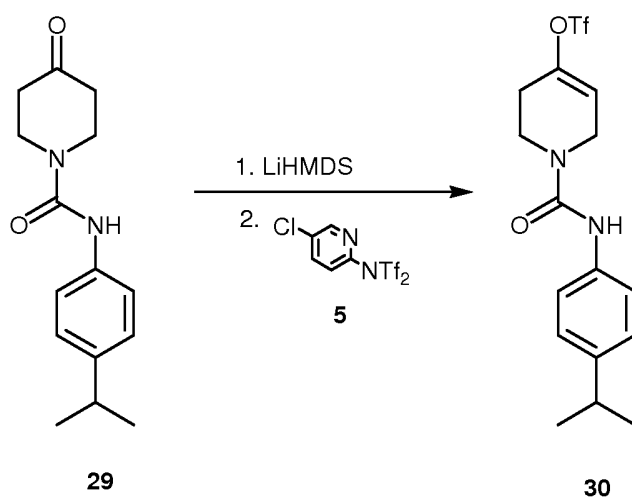
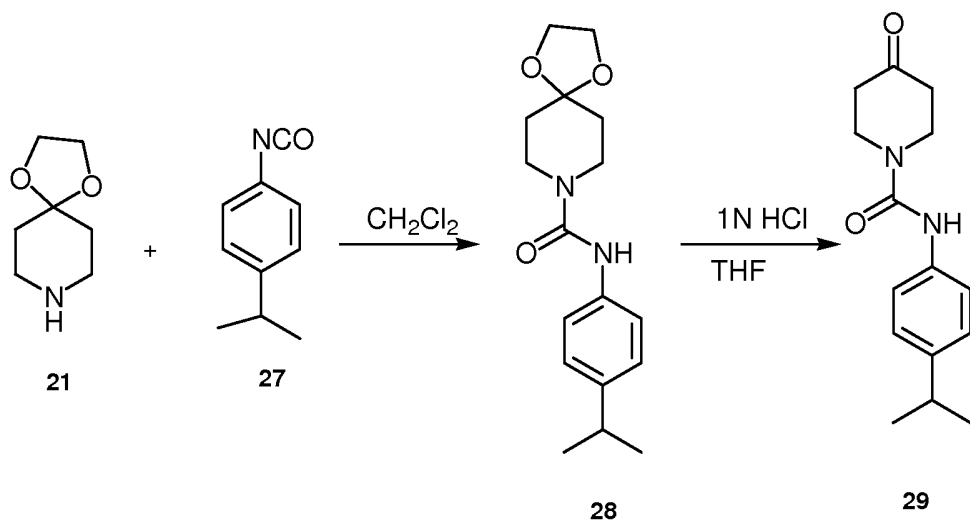
O composto de fórmula **25**, (0,9 g, 2,21 mmole) e tetraquistrifenilfosfina de paládio (Pd(PPh₃)₄) (128 mg, 0,111 mmole) foram dissolvidos em THF (50ml) e adicionou-se à mistura reaccional uma solução 0,5 M de um composto de brometo de 3-metil-2-piridil-zinco **26** em THF (13,3 ml, 6,64 mmole) (comercialmente disponível na Sigma-Aldrich, St. Louis, MO (www.sigma-aldrich.com)). Aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de refluxo durante cerca de 1 hora, arrefeceu-se para cerca de 25 °C e o dissolvente foi

eliminado a pressão reduzida para se obter um resíduo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna usando uma coluna de gel de sílica eluída com hexano/acetato de etilo (1:1) para se obter o composto **J37(c)**. O composto **J37(c)** foi então adicionalmente purificado por trituração com acetato de etilo para se obter o composto **J37(c)** como um sólido branco (490 mg, 63 %).

A identidade do composto **J37(c)** foi confirmada usando espectroscopia de RMN do ^1H .

Composto J37(c): RMN do ^1H (CDCl_3): δ 1,31 (9H, s), 2,36 (3H, s), 2,64 (2H, largo), 3,77 (2H, m), 4,19 (2H, m), 5,85 (1H, m), 6,48 (1H, s), 7,13 (1H, m), 7,33 (4H, dd), 7,52 (1H, m), 8,44 (1H, m).

5.2 EXEMPLO 2: SÍNTESE DE UM COMPOSTO DE TETRA-HIDROPIRIDILO J39(c)



Adicionou-se uma solução de isocianato de 4-*iso*-propilfenilo **27** (2,25 g, 14 mmole) (comercialmente disponível na Sigma-Aldrich, St. Louis, MO (www.sigma-aldrich.com)) em DCM (7 mL) a uma solução de 1,4-dioxa-8-azaespiro-

[4,5]decano **21** (2 g, 14 mmole) (comercialmente disponível na Sigma-Aldrich, St. Louis, MO (www.sigma-aldrich.com)) em DCM (7 mL) a cerca de 25 °C e deixou-se em agitação a mistura reaccional resultante durante 5 minutos. O dissolvente foi eliminado a pressão reduzida para se obter um composto de fórmula **28**. O composto de fórmula **28** foi dissolvido em DCM (30 mL) e adicionou-se à solução ácido trifluoracético (15 mL). A mistura reaccional resultante foi então aquecida à temperatura de refluxo durante cerca de 5 horas, arrefecida para cerca de 25 °C e o dissolvente foi eliminado a pressão reduzida para se obter um resíduo. O resíduo resultante foi dissolvido em DCM, neutralizado com uma solução saturada de Na₂CO₃ e a camada orgânica foi separada da camada aquosa. A camada aquosa foi então extraída três vezes com DCM e as camadas de DCM foram combinadas. As camadas de DCM combinadas foram secas (MgSO₄) e o DCM eliminado a pressão reduzida para se obter um composto de fórmula **29** como um sólido branco (3,6 g, rendimento quantitativo).

O composto de fórmula **29** (1,5 g, 5,76 mmole) foi dissolvido em THF (100 mL) e a solução resultante foi arrefecida para cerca de -78 °C. Adicionou-se então à solução arrefecida uma solução 1M de LiHMDS em THF (13,8 ml, 13,8 mmole) e deixou-se em agitação a mistura reaccional resultante a cerca de -78 °C durante cerca de 2 horas. Após agitação durante 2 horas, adicionou-se à mistura reaccional 2-[N,N-bis(trifluormetilssulfonil)-amino]-5-cloropiridina **5** (2,26 g, 5.76 mmole) (comercialmente disponível na Sigma-Aldrich, St. Louis, MO (www.sigma-aldrich.com)), dissolvida em cerca de 5 mL de THF a -78 °C, e deixou-se a mistura reaccional em agitação a -78 °C durante mais 2 horas. Deixou-se então a mistura reaccional aquecer até a cerca de 25 °C e o dissolvente foi

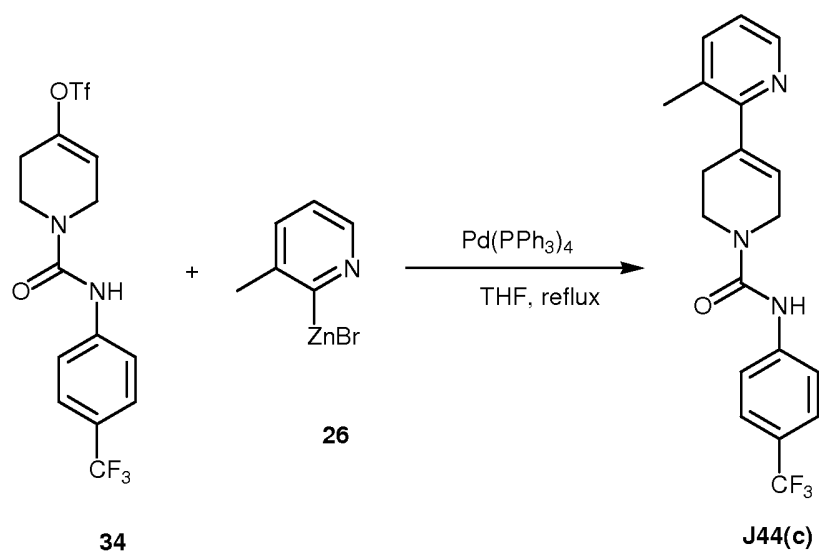
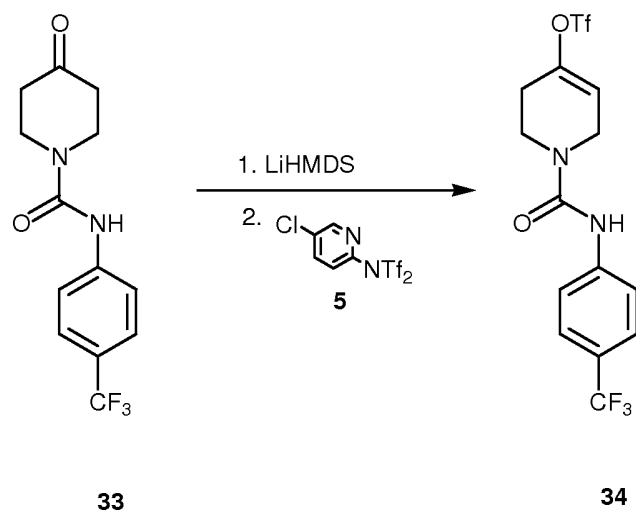
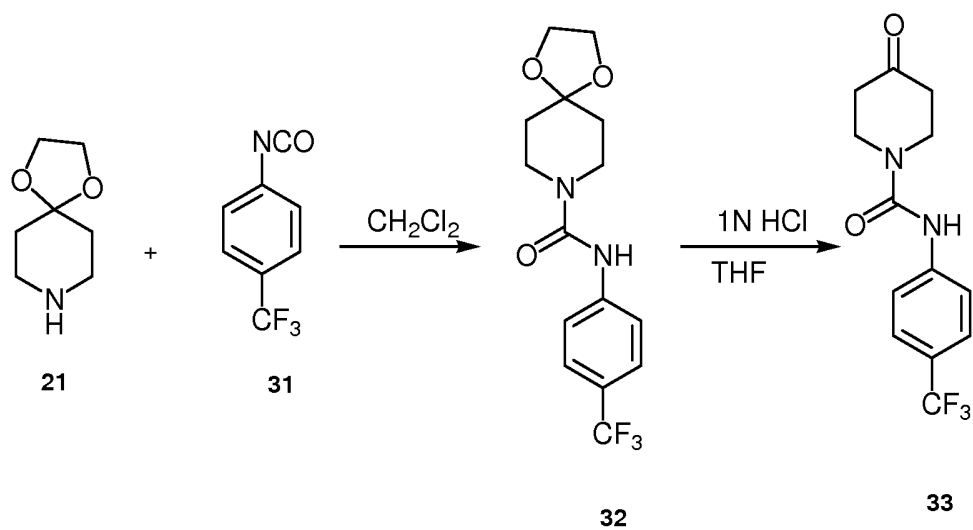
eliminado a pressão reduzida para se obter um resíduo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia rápida em coluna usando uma coluna de gel de sílica e eluí-se com um gradiente de hexano/acetato de etilo (12:1 a 6:1) para se obter um composto de fórmula **30** como um óleo amarelo (0,5 g, 22 % de rendimento).

Dissolveu-se o composto de fórmula **30**, (0,5 g, 1,25 mmole) e Pd(PPh₃)₄ (72,2 mg, 0,063 mmole) em THF (20 mL) e adicionou-se à mistura reaccional uma solução 0,5 M de brometo de 3-metil-2-piridilzinc **26** em THF (7,5 mL, 3,75 mmole) (comercialmente disponível na Sigma-Aldrich, St. Louis, MO (www.sigma-aldrich.com)). A mistura reaccional foi aquecida à temperatura de refluxo durante cerca de 1 hora, foi arrefecida para cerca de 25 °C e o dissolvente foi eliminado a pressão reduzida para se obter um resíduo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna usando uma coluna de gel de sílica, foi eluída com hexano/acetato de etilo (1:3) para se obter o composto **J39(c)**. O composto **J39(c)** foi então adicionalmente purificado por trituração em éter dietílico seguido de cromatografia preparatória em camada fina (gel de sílica; eluída com hexano/acetato de etilo (1:1)) para se obter o composto **J39(c)** como um sólido branco (20 mg, 5 %).

A identidade do composto **J39(c)** foi confirmada usando espectroscopia de RMN do ¹H.

Composto **J39(c)**: RMN do ¹H (CDCl₃): δ. 1,25 (6H, d, J=6,7 Hz), 2,37 (3H, s), 2,66 (2H, m), 2,89 (1H, m), 3,78 (2H, t, J= 11,2 Hz), 4,20 (2H, dd, J= 2,7, 3Hz), 5,86 (1H, m), 6,38 (1H, s), 7,13 (1H, dd, J= 4,9, 7,9Hz), 7,18 (2H, m), 7,32 (2H, m), 7,53 (1H, m), 8,45 (1H, m).

**5.3 EXEMPLO 3: SÍNTESE DE UM COMPOSTO DE TETRA-
HIDROPIRIDILO J44 (C)**



Adicionou-se uma solução de isocianato de 4-trifluorometilfenilo **31** (6,86 g) (comercialmente disponível na Sigma-Aldrich, St. Louis, MO (www.sigma-aldrich.com)), numa só porção, a uma solução de 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano **21** (5 g) (comercialmente disponível na Sigma-Aldrich, St. Louis, MO (www.sigma-aldrich.com)) em DCM (40 mL) a cerca de 25 °C e deixou-se a mistura reaccional resultante em agitação durante cerca de 2 horas. O dissolvente foi eliminado a pressão reduzida para se obter um composto de fórmula **32**. O composto de fórmula **32** foi dissolvido em THF (100 mL) e adicionou-se HCl 2N (100 mL) à solução. A mistura reaccional resultante foi então aquecida a cerca de 50 °C durante cerca de 4 horas e arrefecida para cerca de 25 °C. As camadas aquosa e orgânica foram então separadas, a camada aquosa foi extraída com acetato de etilo (100 mL), e as camadas orgânicas foram combinadas. As camadas orgânicas foram então secas (MgSO₄) e o dissolvente eliminado a pressão reduzida para se obter um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna usando uma coluna de gel de sílica, foi eluída com hexano/acetato de etilo (1:1) para se obter o composto de fórmula **33** (2,71 g).

Dissolveu-se o composto de fórmula **33** (1,03 g) em THF (50 mL) e a solução resultante foi arrefecida para cerca de -78 °C. A solução arrefecida foi então adicionada a uma solução 1M de LiHMDS em THF (9 mL) e deixou-se em agitação a mistura reaccional resultante a cerca de -78 °C durante cerca de 1 hora. Após agitação durante 1 hora., adicionou-se à mistura reaccional, gota a gota, 2-[N,N-bis(trifluorometilsulfonyl)amino]-5-cloropiridina **5** (1,7g,) (comercialmente disponível na Sigma-Aldrich, St. Louis, MO (www.sigma-aldrich.com)) em 20 mL de THF, duranter um período de cerca de 20 minutos. O dissolvente foi eliminado

a pressão reduzida para se obter um resíduo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna usando uma coluna de gel de sílica eluída com hexano/acetato de etilo (1:1) para se obter um composto de fórmula **34** sob a forma de sólidos brancos (0,9 g).

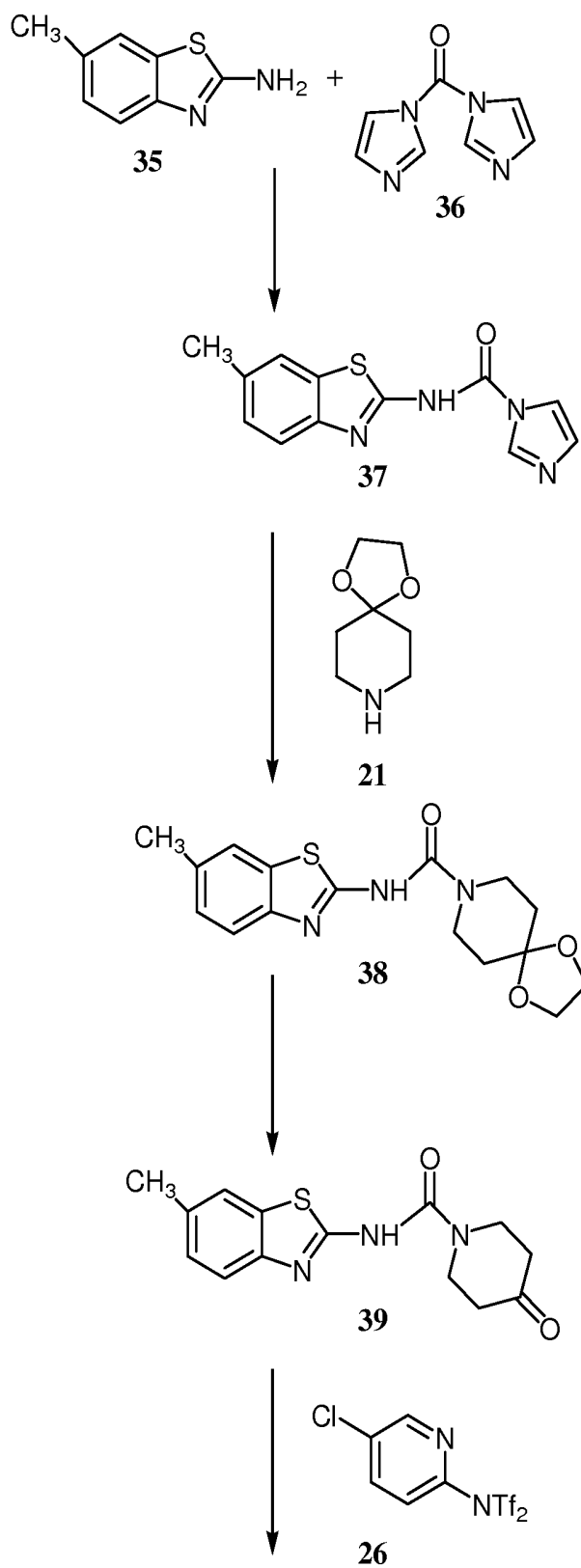
O composto de fórmula **34**, (2.3 g) em THF (30 mL) foi adicionado numa só porção ao Pd(PPh₃)₄ (318 mg) em THF (70 mL) seguido de brometo de 3-metil-2-piridil-zinco **26** (33 ml, 0,5 M em THF) (comercialmente disponível na Sigma-Aldrich, St. Louis, MO (www.sigma-aldrich.com)). A mistura reaccional resultante foi aquecida à temperatura de refluxo durante cerca de 3 horas, foi arrefecida para cerca de 25 °C e o dissolvente foi eliminado a pressão reduzida para se obter um resíduo. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo e lavado com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (2 x 100 mL) e água (100 mL). O acetato de etilo foi então seco (Na₂SO₄) e o dissolvente eliminado a pressão reduzida para se obter um resíduo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna usando uma coluna de gel de sílica eluída com hexano/acetato de etilo (1:2) para se obter o composto **J44 (c)** (1,8 g).

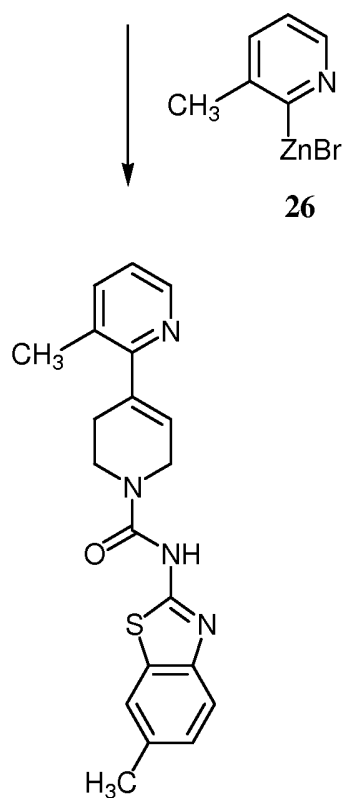
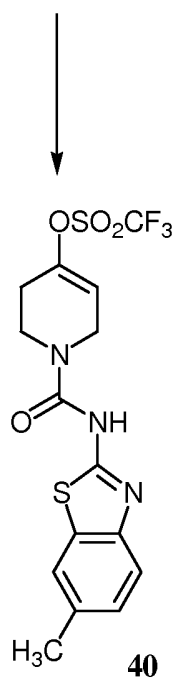
A identidade do composto **J44 (c)** foi confirmada usando espectroscopia de RMN do ¹H e espectrometria de massa.

Composto J44(c): RMN do ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,44 (1H, dd, *J*_{4,7} e 1,1 Hz), 7,57-7,52 (5H, m), 7,13 (1H, dd, *J*_{7,7} e 4,7 Hz), 6,62 (1H, s), 5,87-5,85 (1H, m), 4,22 (2H, q, *J*_{2,7} Hz), 3,79 (2H, t, *J*_{5,6} Hz), 2,68-2,65 (2H, m) e 2,36 (3H, s).

EM (ES+) 362 (M+H)⁺.

**5.4 EXEMPLO 4: SÍNTESE DE UM COMPOSTO DE TETRA-
HIDROPIRIDILO I41 (C)**





Dissolveu-se 6-metil-2-amino-benzotiazol **35** (10 g, 60,89 mmole) (comercialmente disponível na Sigma-Aldrich, St. Louis, MO (www.sigma-aldrich.com)) em DMF (100 mL) e arrefeceu-se para cerca de 0°C em atmosfera de azoto.

Adicionou-se à solução resultante 1,1-carbonildi-imidazol **36** (11,1 g, 66,98 mmole) (comercialmente disponível na Sigma-Aldrich, St. Louis, MO (www.sigma-aldrich.com)) e agitou-se a mistura reaccional resultante durante cerca de 1 hora a cerca de 0 °C. Deixou-se então aquecer a mistura reaccional a cerca de 25 °C por mais cerca de 3 horas. Diluiu-se a mistura reaccional com acetona (100 mL) e filtrou-se para se obter acil-imidazolido **37** (13,2 g, 84 %) como um sólido branco. Fez-se uma suspensão do acil-imidazolido **37** em DMF anidro (100 mL) em atmosfera de azoto e adicionou-se à suspensão 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano **21** (7,32 g, 51,1 mmole) (comercialmente disponível na Sigma-Aldrich, St. Louis, MO (www.sigma-aldrich.com)) e aqueceu-se a mistura reaccional resultante a cerca de 100 °C durante cerca de 1 hora. O dissolvente foi então eliminado a pressão reduzida para se obter um resíduo. Ao resíduo resultante foram adicionados 250 mL de uma solução de carbonato de sódio 1M e a mistura resultante foi agitada vigorosamente durante cerca de 1 hora. Após agitação, a mistura reaccional foi filtrada para se obter um sólido que foi lavado com água (100 mL) e seco a pressão reduzida para se obter um composto da fórmula **38** como um sólido branco (16 g, 79 %).

Fez-se uma suspensão do composto de fórmula **38** (25,9 g, 77,68 mmole) em acetato de etilo (200 mL) e adicionou-se à suspensão uma mistura 1:1 de HCl concentrado e acetato de etilo (50 mL). A mistura reaccional resultante foi aquecida a cerca de 60 °C durante cerca de 1 hora. A mistura reaccional foi então arrefecida para cerca de 25 °C e dividida entre acetato de etilo (600 mL) e carbonato de potássio 2M (600 mL). A fase orgânica foi separada, seca (MgSO_4) e o dissolvente foi eliminado a pressão reduzida. O sólido resultante foi purificado por cromatografia em

coluna usando uma coluna de gel de sílica eluída com DCM:metanol (50:1) para se obter um composto de fórmula **39** como um sólido branco (12,4 g, 55%).

O composto da fórmula **39** (4,00 g, 13,82 mmole) foi dissolvido em THF 1 anidro (50 mL) e arrefecido para cerca de -78 °C em atmosfera de argon. Adicionou-se, por via de uma seringa, à solução resultante, uma solução 1M de LiHMDS em THF (34,55 ml, 34,55 mmole) e agitou-se a mistura reaccional resultante a cerca de -78 °C durante cerca de 2 horas. Após agitação, adicionou-se, gota a gota, à mistura reaccional, 2-[N,N-bis(trifluormetil-sulfonil)-amino]-5-cloropiridina **5** (comercialmente disponível na Sigma-Aldrich, St. Louis, MO (www.sigma-aldrich.com)) em THF (25 mL), deixou-se a mistura reaccional aquecer a cerca de 25 °C e agitou-se durante cerca de 18 horas O dissolvente foi então eliminado a pressão reduzida para se obter um resíduo que foi purificado por cromatografia em coluna usando uma coluna de gel de sílica eluída com acetato de etilo:hexanos (1:4) para se obter a composto de fórmula **40** (4,6 g, 79,0 %).

Dissolveu-se o composto de fórmula **40** (2,2 g, 5,22 mmole), brometo de 3-metil-piridin-2-il-zinco **26** (4,4 g, 18,42 mmole) e Pd(PPh₃)₄ (0,355 g, 0,307 mmole) em THF (80 mL) e a mistura reaccional resultante foi aquecida à temperatura de refluxo durante cerca de 18 horas A mistura reaccional foi arrefecida para cerca de 25 °C e dividida entre acetato de etilo (300 mL) e uma solução saturada de salmoura (300 mL). A camada orgânica foi separada, seca (MgSO₄) e o dissolvente eliminado a pressão reduzida para se obter um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna usando uma coluna de gel de sílica eluída com acetato de etilo:hexanos (2:3) para se obter o

composto **I41 (c)** como um sólido branco (1,1 g, 57 %).

5.5 EXEMPLO 5: SÍNTESE DE UM COMPOSTO DE TETRA-HIDROPIRIDILO I40 (c)

O composto **I40 (c)** foi obtido por um método análogo ao usado para obter o composto **I41 (c)**, conforme descrito antes no Exemplo 4, excepto no facto de se ter utilizado 6-flúor-2-amino-benzotiazol no lugar de 6-metil-2-amino-benzotiazol.

5.6 EXEMPLO 6: LIGAÇÃO DOS COMPOSTOS TETRA-HIDROPIRIDILO A mGluR5

O ensaio que se segue pode ser usado para demonstrar que os compostos de tetra-hidropiridilo ligam-se ao mGluR5 e, conseqüentemente, são úteis para tratar ou prevenir, por exemplo, dor.

Culturas de Células: As culturas gliais primárias são preparadas a partir de córtices de embriões de ratos Sprague-Dawley com 18 dias de vida. Os córtices são dissecados e depois dissociados por trituração. O homogeneizado de célula resultante é colocado em placas em frascos T175 pré-revestidos com poli-D-lisina (BIOCOAT, comercialmente disponível na Becton Dickinson e Company, Inc. de Franklin Lakes, NJ) em Meio de Eagles Modificado da Dulbecco ("MEMD," pH 7,4), tamponado com HEPES 25 mM e complementado com soro bovino fetal a 15 % ("SBF," comercialmente disponível na Hyclone Laboratories Inc. de Omaha, NE) e incubado a 37 °C e em atmosfera de CO₂ a 5 %. Após 24 horas, reduz-se o complemento de SBF é reduzido para 10%. No dia seis, eliminam-se os oligodendrócitos e microgliócitos são eliminados quando se bate com força nas

paredes dos frascos. No dia seguinte, após essa etapa de purificação, preparam-se culturas secundárias de astrócitos por sub-colocação em placas nos 96 frascos T175 pré-revestidos com poli-D-lisina (BIOCOAT) a uma densidade de 65.000 células/cavidade em MEMD e SBF a 10 % . Após 24 horas, os astrócitos são lavados com meio isento de soro e então postos em cultura em MEMD, sem glutamato, complementado com SBF a 0,5 %, HEPES 20 mM, 10 ng/mL de factor de crescimento epidérmico ("FCE"), piruvato de sódio 1 mM e 1X penicilina/estreptomicina a pH 7,5 durante 3 a 5 dias a 37 °C e em atmosfera de CO₂ a 5%. O procedimento permite a expressão do receptor de mGluR5 por astrócitos, conforme demonstrado por S. Miller e outros, J. Neuroscience 15 (9): 6103-6109 (1995).

Protocolo de ensaio: Após 3-5 dias de incubação com FCE, os astrócitos são lavados com 127 mM de NaCl, 5 mM de KCl, 2 mM de MgCl₂, 700 mM de NaH₂PO₄, 2 mM de CaCl₂, 5 mM de NaHCO₃, 8 mM de HEPES, 10 mM de glicose a pH 7,4 ("Tampão de Ensaio") e carregados com o corante Fluo-4 (comercialmente disponível na Molecular Probes Inc. de Eugene, OR) usando 0,1 mL de Tampão de Ensaio contendo Fluo-4 (conc. Final de 3 mM). Após 90 minutos de carga de corante, as células são então lavadas duas vezes com 0,2 mL de Tampão de Ensaio e novamente suspensas em 0,1 mL de Tampão de Ensaio. As placas contendo os astrócitos são então transferidas para um leitor de Placa de Visualização Fluormétrica ("FLIPR," comercialmente disponível na Molecular Devices Corporation de Sunnyvale, CA) para a avaliação do fluxo de mobilização de cálcio em presença de glutamato e na presença ou na ausência de antagonista. Após monitorizar a fluorescência durante 15 segundos para estabelecer uma linha de base, adiciona-se à placa das células soluções de DMSO contendo várias concentrações de

um composto de tetra-hidropiridilo diluído no Tampão de Ensaio (0,05 mL de diluições de 4X para curvas de comparação) e a fluorescência é monitorizada durante 2 minutos. Adiciona-se então a cada cavidade 0,05 mL de uma solução 4X de glutamato (agonista) para se obter uma concentração final de glutamato em cada cavidade de 10 mM. A fluorescência da placa é então monitorizada por mais 60 segundos após a adição do agonista. A concentração final de DMSO nos ensaios é de 1,0 %. Em cada experiência, a fluorescência é monitorizada em função do tempo e os dados são analisados usando o Excel da Microsoft e GraphPad Prism. As curvas de resposta à dose são ajustados usando uma regressão não linear para determinar o valor de CI_{50} . Em cada experiência, cada ponto de dados é determinado duas vezes.

5.7 EXEMPLO 7: ENSAIOS IN VIVO PARA A PREVENÇÃO OU O TRATAMENTO DA DOR

Animais de ensaio: Cada experiência utilize ratos pesando entre 200-260 g no início da experiência. Os ratos são alojados em grupo e têm acesso livre a água e a alimento durante todo o tempo, excepto antes da administração oral de um composto de tetra-hidropiridilo quando o alimento é retirado durante 16 horas antes da dosagem. Um grupo de controle actua como uma comparação com os ratos tratados com um composto de tetra-hidropiridilo. Administra-se ao grupo de controlo o veículo para o composto de tetra-hidropiridilo. O volume do veículo administrado ao grupo de controlo é o mesmo que o volume do veículo e composto de tetra-hidropiridilo administrado ao grupo de ensaio.

Dor Aguda: Para avaliar as acções dos compostos de

tetra-hidropiridilo em relação ao tratamento ou à prevenção da dor aguda, foi usado o ensaio da pancada na cauda do rato. Os ratos são cuidadosamente seguros com as mãos e a cauda é exposta a um feixe focalizado de calor radiante num ponto 5 cm a partir da cauda usando uma unidade de pancada na cauda (Modelo 7360, comercialmente disponível na Ugo Basile de Itália). As latências da pancada na cauda são definidas como o intervalo entre o início do estímulo térmico e a pancada da cauda. Os animais que não respondem dentro de 20 segundos são eliminados da unidade de pancada da cauda e atribui-se-lhes uma latência de retirada de 20 segundos. As latências da pancada da cauda são medidas imediatamente antes (pré-tratamento) e 1, 3 e 5 horas após a administração de um composto de tetra-hidropiridilo. Os dados são expressos como latência(s) de pancada da cauda e a percentagem do efeito máximo possível (% de EMP), isto é, 20 segundos, é calculada como se segue.

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

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

A dor aguda também pode ser avaliada por medição da resposta do animal aos estímulos mecânicos danosos por determinação do limite de retirada da pata ("LRP"), conforme descrito a seguir.

Dor Inflamatória: Para avaliar as acções dos compostos de tetra-hidropiridilo para o tratamento ou a prevenção da dor inflamatória utiliza-se o modelo de adjuvante completo de Freund ("ACF") da dor inflamatória. A inflamação induzida pelo ACF da pata dianteira do rato está associada

ao desenvolvimento da hiperalgesia mecânica inflamatória persistente e dá uma previsão fiável da acção anti-hiperalgésica dos medicamentos analgésicos clinicamente úteis (L. Bartho e outros, "Involvement of Capsaicin-sensitive Neurons in Hyperalgesia and Enhanced Opioid Antinociception in Inflammation," *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacol.* 342: 666-670 (1990)). A pata dianteira esquerda de cada animal recebe uma injeção intraplantar de 50 µL de ACF a 50 %. Vinte e quatro horas após a injeção, o animal é avaliado quanto à resposta aos estímulos mecânicos nocivos por determinação do LRP, conforme descrito a seguir. Os ratos recebem então uma injeção simples de 1, 3, 10 ou 30 mg/Kg do composto de tetra-hidropiridilo; 30 mg/Kg de um controlo selecionado entre Celebrex, indometacina ou naproxeno; ou veículo. As respostas aos estímulos mecânicos nocivos são então determinadas 1, 3, 5 e 24 horas após a administração. A reversão da percentagem de hiperalgesia para cada animal é definida como:

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

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

No modelo Seltzer, utiliza-se o modelo de ligação parcial do nervo ciático da dor neuropática para produzir hiperalgesia neuropática em ratos (Z. Seltzer e outros, "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 o efeito da inalação de anestesia de isoflurano/O₂. No seguimento da indução da anestesia, a coxa esquerda do rato é barbeada e o nervo ciático é exposto ao nível da parte superior da coxa através de uma pequena incisão e é cuidadosamente limpa dos tecidos conjuntivos circundantes num sítio próximo do trocanter imediatamente distal do ponto no qual o nervo semitendinoso do bíceps posterior ramifica do nervo ciático comum. Uma sutura de seda 7-0 é inserida no nervo com uma mini agulha de corte reverso curvada 3/8 e faz-se uma ligação hermética, de modo que a parte dorsal de 1/3 a ½ da espessura do nervo é mantida dentro da ligadura. A ferida é fechada com uma sutura simples do músculo (nylon 4-0 (Vicryl)) e cola de tecido vetbond (cianoacrilato). No seguimento da cirurgia, a área da ferida é polvilhada com um pó antibiótico. Os ratos de controlo tratados sofrem um procedimento cirúrgico idêntico, excepto no facto de o nervo ciático não ser manipulado. No seguimento da cirurgia, os animais são pesados e colocados numa almofada aquecida até se recuperarem da anestesia. Os animais voltam então às suas gaiolas até o teste comportamental começar. O animal é avaliado quanto à resposta aos estímulos mecânicos nocivos por determinação de LRP, conforme descrito a seguir, antes da cirurgia (linha de base) e depois imediatamente antes e 1, 3, 5 horas após a administração do medicamento na pata traseira do animal. A reversão da percentagem de hiperalgesia neuropática é definida como:

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

No modelo de Chung, o modelo de ligação do nervo

espinhal da dor neuropática é usado para produzir hiperalgesia mecânica, hiperalgesia térmica e alodinia táctil em ratos. A cirurgia é realizada sob o efeito de anestesia por inalação de isoflurano/O₂. No seguimento da indução da anestesia, faz-se uma incisão de 3 cm e os músculos para-espinhais esquerdos são separados do processo espiniforme ao nível de L₄ - S₂. O processo transversal de L₆ é cuidadosamente retirado com um par de fórceps pequenos para identificar visualmente os nervos espinais de L₄ - L₆. Isolam-se o(s) nervo(s) espinhal(is) esquerdo(s) L₅ (ou L₅ e L₆) e ligam-se hermeticamente com linha de coser de seda. Confirma-se uma hemóstase completa e a ferida é suturada usando suturas não absorvíveis, tais como suturas de nylon ou agrafos de aço inoxidável. Os ratos de controlo tratados sofrem um procedimento cirúrgico idêntico, excepto no facto de o(s) nervo(s) espinhal(is) não serem manipulados. No seguimento da cirurgia, os animais são pesados, recebem uma injeção subcutânea (s.c.) de salmoura ou de lactato de Ringer, a área da ferida é polvilhada com pó antibiótico e são mantidos numa almofada aquecida até se recuperarem da anestesia. Os animais voltam então às suas gaiolas até o teste comportamental começar. Os animais são avaliados quanto à resposta aos estímulos mecânicos nocivos por determinação de LRP, conforme descrito a seguir, antes da cirurgia (linha de base), depois imediatamente antes e 1, 3, 5 horas após receberem um composto de tetra-hidropiridilo na pata esquerda traseira do animal. O animal pode também ser avaliado quanto à resposta aos estímulos térmicos nocivos ou quanto à alodinia táctil, conforme descrito a seguir. O modelo de Chung para a dor neuropática está descrito em S.H. Kim, "An Experimental Model for Peripheral Neuropathy Produced by Segmental Spinal Nerve Ligation in the Rat," *Pain* 50 (3): 355-363 (1992).

Resposta aos Estímulos Mecânicos como uma Avaliação da Hiperalgisia Mecânica: O ensaio de pressão da pata pode ser usado para avaliar a hiperalgisia mecânica. Para esse ensaio, os limites de retirada da pata dianteira (LRP) para um estímulo mecânico nocivo são determinados usando um analgesímetro (Modelo 7200, comercialmente disponível na Ugo Basile de Itália) conforme descrito em C. Stein, "Unilateral Inflammation of the Hindpaw in Rats as a Model of Prolonged Noxious Stimulation: Alterations in Behavior e Nociceptive Thresholds," *Pharmacol. Biochem. e Behavior* 31: 451-455 (1988). O peso máximo que pode ser aplicado à pata dianteira é ajustado para 250 g e o ponto final é tomado como uma retirada completa da pata. O LRP é determinado uma vez para cada rato em cada intervalo de tempo e apenas a pata afectada (ipsilateral) é testada.

Resposta aos Estímulos Térmicos como uma Avaliação da Hiperalgisia Térmica: O teste plantar pode ser usado para avaliar a hiperalgisia térmica. Para esse teste, as latências de retirada da pata dianteira aos estímulos térmicos nocivos são determinadas usando um aparelho de teste plantar (comercialmente disponível na Ugo Basile de Itália) seguindo a técnica descrita por K. Hargreaves e outros, "A New and Sensitive Method for Measuring Thermal Nociception in Cutaneous Hyperalgisia," *Pain* 32 (1): 77-88 (1988). O tempo de exposição máxima é ajustado em 32 segundos para evitar o dano ao tecido e qualquer retirada de pata a partir da fonte de calor é tomada como o ponto final. Três latências são determinada em cada ponto de tempo e medidas. Apenas a pata afectada (ipsilateral) é testada.

Avaliação da Alodinia Táctil: Para avaliar a alodinia tátil, os ratos são colocados em compartimentos de

plexiglass claros com um piso de malha de arame e deixa-se que se habituem por um período de 15 minutos. Após a habituação, aplica-se uma série de monofilamentos de von Frey à superfície plantar do pé esquerdo (operado) de cada rato. A série de monofilamentos de von Frey consiste em seis monofilamentos de diâmetro crescente, com a fibra de diâmetro menor aplicada em primeiro lugar. Realizaram-se cinco experiências com cada filamento sendo cada experiência separada da seguinte por aproximadamente 2 minutos. Cada aplicação dura um período de 4-8 segundos ou até se observar um comportamento de retirada nociceptiva. O acto de recuar, retirar ou lambar a pata é considerado uma resposta comportamental.

5.8 EXEMPLO 8: ENSAIOS IN VIVO PARA PREVENÇÃO OU TRATAMENTO DA ANSIEDADE

O teste de labirinto mais elevado ou o teste de enterramento da sonda de choque pode ser usado para avaliar a actividade ansiolítica dos compostos de tetra-hidropiridilo em ratos ou murganhos.

O Teste de Labirinto Mais Elevado: O labirinto mais elevado consiste numa plataforma com quatro braços, dois abertos e dois fechados (50 x 10 x 50 m tapados e com um tecto aberto). Os ratos (ou murganhos) são colocados no centro da plataforma, no cruzamento dos quatro braços, voltados para um dos braços fechados. O tempo decorrido nos braços abertos vs. os braços fechados e o número de entradas na zona do braço aberto durante o período de teste são registados. Esse teste é conduzido antes da administração do medicamento e novamente após a administração do medicamento. Os resultados do teste são expressos como o tempo médio despendido nos braços abertos

e o número médio de entradas dentro dos braços abertos. Os medicamentos ansiolíticos conhecidos aumentam o tempo despendido nos braços abertos e o número de entradas nos braços abertos. O teste de labirinto mais elevado está descrito em D. Treit, "Animal Models for the Study of Anti-anxiety Agents: A Review," *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 9 (2): 203-222 (1985).

O teste de Enterrar a Sonda de Choque: Para o teste de enterrar a sonda de choque, o aparelho de teste consiste numa caixa de plexiglass medindo 40 x 30 x 40 cm, eventualmente coberta com cerca de 5 cm do material de camas de animais (material de cama de gatos absorvente de odor) com um pequeno orifício numa extremidade através da qual se insere uma sonda de choque (6,5 cm de comprimento e 0,5 cm de diâmetro). A sonda de choque de plexiglass está enrolada helicoidalmente com dois fios de cobre através dos quais passa uma corrente elétrica. A corrente é ajustada para 2 mA. Os ratos habitua-se ao aparelho de teste durante 30 minutos 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 no seguimento da administração do medicamento. A sonda não é eletrificada até os ratos tocarem nela com seus focinhos ou patas dianteiras e nesse momento o rato recebe um breve choque de 2 mA. Um período de teste de 15 minutos começa logo que o rato recebe o seu primeiro choque e a sonda permanece eletrificada durante o restante período de teste. O choque promove o comportamento de enterramento do rato. No seguimento do primeiro choque, mede-se o tempo que o rato leva para espalhar o material de leito na direcção ou sobre a sonda, com seu focinho ou as patas dianteiras (comportamento de enterramento), bem como o número de choques induzidos por contacto que o rato recebe da sonda. Os medicamentos ansiolíticos reduzem o

comportamento de enterramento. Além disso, classifica-se o índice de reactividade do rato em cada choque numa escala de quatro pontos. O tempo total em que o rato está imóvel durante o período de teste de 15 minutos é usado como um índice da actividade geral. O teste de enterramento da sonda de choque está descrito em D. Treit, 1985, *supra*.

5.9 EXEMPLO 9: ENSAIOS IN VIVO ASSAYS PARA A PREVENÇÃO OU O TRATAMENTO DE UM DISTÚRBO DE DEPENDÊNCIA

O teste de preferência de lugar condicionado ou teste de auto-administração de medicamento pode ser usado para avaliar a capacidade dos compostos de tetra-hidropiridilo para atenuar as propriedades de recompensa das drogas de abuso conhecidas.

O Teste de Preferência de Local Condicionado: O aparelho para o teste de preferência de local condicionado consiste em dois compartimentos grandes (45 x 45 x 30 cm) fabricados em madeira com uma parede frontal de plexiglass. Estes dois compartimentos grandes são francamente diferentes. As portas na parte de trás de cada compartimento grande conduzem a uma caixa menor (36 x 18 x 20 cm) feita de madeira, pintada de cinzento com um tecto de malha de arame. Os dois compartimentos grandes diferem em termos de sombra (branco versus preto), nível de iluminação (a porta de plexiglass do compartimento branco está coberta com uma folha de alumínio excepto numa janela de 7 x 7 cm), textura (o compartimento branco tem um painel no chão com uma espessura de 3 cm (40 x 40) com nove orifícios de 5 cm de diâmetro igualmente espaçados e o preto tem um piso de malha de arame) e sensações olfativas (salmoura no compartimento branco e 1 mL de ácido acético a 10 % no compartimento preto). Nos dias de habituação e

teste, as portas da caixa pequena permaneceram abertas, dando ao rato livre acesso aos compartimentos maiores.

A primeira sessão na qual um rato é colocado no aparelho é uma sessão de habituação e as entradas para o compartimento menor cinzento permanecem abertas dando ao rato livre acesso a ambos os compartimentos maiores. Durante a habituação, os ratos geralmente não mostram preferência por nenhum compartimento. No seguimento da habituação, os ratos são submetidos a 6 sessões de condicionamento. Os ratos são divididos em 4 grupos: pré-tratamento com veículo + veículo (grupo de controlo), pré-tratamento com composto de tetra-hidropiridilo + veículo, pré-tratamento com veículo + morfina, pré-tratamento com composto de tetra-hidropiridilo + morfina. Durante cada sessão de condicionamento, o rato recebe uma das combinações de medicamento e fica confinado a um compartimento durante 30 minutos. No dia seguinte, o rato recebe veículo + tratamento com veículo e fica confinado ao outro compartimento maior. Cada rato recebe três sessões de condicionamento consistindo num compartimento com combinação de 3 medicamentos e pares de compartimento com 3 veículos. A ordem das injeções e os pares de medicamento/compartimento são equilibrados dentro dos grupos. No dia do teste, os ratos recebem uma injeção antes do teste (30 minutos a 1 hora) com morfina ou veículo e o rato é colocado no aparelho, as portas do compartimento cinzento permanecem abertas e o rato pode explorar todo o aparelho durante 20 minutos. Regista-se o tempo passado em cada compartimento. As drogas de abuso conhecidas aumentam o tempo passado no compartimento emparelhado com o medicamento durante a sessão de teste. Se o composto de tetra-hidropiridilo bloqueia a aquisição da preferência de local condicionada pela morfina (recompensa), não haverá

diferença no tempo passado em cada lado nos ratos pré-tratados com um composto de tetra-hidropiridilo e o grupo não será diferente do grupo de ratos que recebeu veículo + veículo em ambos os compartimentos. Os dados serão analisados em função do tempo gasto em cada compartimento (combinação de par de medicamento-emparelhado versus veículo-emparelhado). Geralmente, a experiência é repetida com um mínimo de três doses do composto de tetra-hidropiridilo.

Teste de Auto-Administração do Medicamento: O aparelho para o teste de auto-administração do fármaco é uma câmara de condicionamento padrão disponível comercialmente que opera uma câmara de condicionamento. Antes das experiências com os fármacos começarem, os ratos são treinados a pressionar uma alavanca para receber a recompensa de um alimento. Após ter adquirido um comportamento estável de pressão da, os ratos são testados quanto à aquisição de pressão de alavanca para receber a recompensa do alimento. Implantam-se nos ratos catéteres jugulares que permanecem cronicamente para administração i.v. de compostos e deixam-se os ratos recuperarem durante 7 dias antes do treino começar. As sessões experimentais são conduzidas diariamente durante 5 dias em sessões de 3 horas. Os ratos são treinados na auto-administração de uma droga de abuso conhecida, tal como morfina. Os ratos ficam então confrontados com duas alavancas, uma alavanca "activa" e uma alavanca "inactiva". A pressão da alavanca activa resulta num esquema de infusão da droga a uma taxa fixa 1 (TF1) (isto é, uma pressão na alavanca origina uma infusão) seguido de um período de tempo de 20 segundos (assinalado por iluminação de uma luz sobre as alavancas). A pressão da alavanca inactiva resulta na infusão do excipiente. O treino continua até o número total de infusões de morfina

estabilizar em $\pm 10 \%$ por sessão. Os ratos treinados são então usados para avaliar o efeito do pré-tratamento com compostos de tetra-hidropiridilo na auto-administração da droga. No dia do ensaio, os ratos são pré-tratados com um composto de tetra-hidropiridilo ou excipiente e depois deixam-se em auto-administração da droga como de costume. Se o composto de tetra-hidropiridilo boquear os efeitos de recompensa da morfina, os ratos pré-tratados com o composto de tetra-hidropiridilo mostrarão uma taxa de resposta inferior em comparação com a sua taxa de anterior e comparados com os ratos tratados com excipiente. Os dados são analisados como a mudança no número de infusões de droga nas sessões antes do teste (número de infusões durante a sessão de teste - número de infusões durante a sessão de treino).

5.10 EXEMPLO 10: ENSAIO FUNCIONAL PARA A CARACTERIZAÇÃO DAS PROPRIEDADES ANTAGONÍSTICAS DE mGluR1

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

Gera-se uma linha de células de mGluR1 de OHC (ovário de hamster chinês) de rato usando ADNc que codifica o receptor mGluR1 de rato que pode ser obtido, por exemplo, do Prof. S. Nakanishi (Kyoto, Japão).

Colocam-se em placas 40.000 células/cavidade de mGluR1 de OHC de rato numa placa COSTAR 3409 tratada, de cultura de tecido, preta, de fundo claro, com 96 cavidades, (comercialmente disponível na Fisher Scientific of Chicago, IL) e faz-se a incubação em Meio de Eagles Modificado por

Dulbecco (MEMD, pH 7,4) complementada com glutamina, SBF a 10 %, Pen/Strep a 1 %, e 500 µg/mL de Geneticina durante cerca de 12 horas. As células de mGluR1 de OHC de rato são então lavadas e tratadas com meio OPTIMEM (comercialmente disponível na Invitrogen, Carlsbad, CA) e incubadas por um período de tempo variando de 1 a 4 horas antes de se carregar as células com o corante FLUO-4 (comercialmente disponível na Molecular Probes Inc., Eugene, OR). Após a incubação, as placas de células são lavadas com tampão de carga (127 mM de NaCl, 5 mM de KCl, 2 mM de MgCl₂, 700 µM de NaH₂PO₄, 2 mM de CaCl₂, 5 mM de NaHCO₃, 8 mM de HEPES e 10 mM de glicose, pH 7,4) e incubadas com 3 µM de FLUO-4 em 0,1 mL de tampão de carga durante 90 minutos. As células são então lavadas duas vezes com 0,2 mL de tampão de carga, novamente suspensas 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 na ausência de um composto de tetra-hidropiridilo.

Para medir o fluxo de mobilização de cálcio, a fluorescência é monitorizada durante cerca de 15 segundos para estabelecer uma linha de base e adicionam-se soluções de DMSO contendo várias concentrações de um composto de tetra-hidropiridilo variando de cerca de 50 µM a cerca de 0,8, nM diluídos no tampão de carga (0,06 mL de uma diluição de 4X) à placa de células e a fluorescência é monitorizada durante cerca de 2 minutos. Adiciona-se então 0,05 mL de uma solução de glutamato 4X (agonista) a cada cavidade para se obter uma concentração final de glutamato em cada cavidade de 10 µM e a fluorescência é monitorizada durante mais cerca de 1 minuto. A concentração final de DMSO no ensaio é de 1 %. Em cada experiência, a fluorescência é monitorizada em função do tempo e os dados

são analisados usando uma regressão não linear para determinar o valor de CI_{50} . Em cada experiência, cada valor de dados é determinado duas vezes.

5.11 EXEMPLO 11: LIGAÇÃO DOS COMPOSTOS DE TETRA-HIDROPIRIDILO AO VR1

Os processos para ensaiar os compostos capazes de inibirem VR1 são conhecidos dos especialistas na técnica, por exemplo, os processos descritos na Patente US número 6.239.267 de Duckworth e outros; Patente US número 6.406.908 de McIntyre e outros; ou Patente US número 6.335.180 de Julius e outros. Os resultados desses ensaios demonstrarão que os compostos de tetra-hidropiridilo ligam-se e modulam a actividade de VR1.

Ligação do Composto **A19(c)** a VR1: Protocolo de ensaio

Clonagem do VR1 Humano: Utilizou-se ARN da espinal medula humana (comercialmente disponível na Clontech, Palo Alto, CA) foi usado. Realizou-se uma transcrição inversa em 1,0 μ g de ARN total usando Thermoscript Reverse Transcriptase (comercialmente disponível na Invitrogen, Carlsbad, CA) e iniciadores de oligo dT conforme detalhado na descrição do produto. As misturas reaccionais da transcrição inversa foram incubadas a 55 °C durante 1 hora, inactivadas por aquecimento a 85°C durante 5 minutos e tratadas com RNase H a 37 °C durante 20 minutos.

A sequência do ADNc do VR1 humano foi obtida por comparação da sequência genómica humana, antes da anotação, com a sequência de rato publicada. As sequências de intrão foram removidas e as sequências exónicas de flanco foram unidas para gerar o hipotético ADNc humano. Os iniciadores que flanqueiam a região de codificação do VR1 humano foram concebidos como se segue: iniciador directo,

GAAGATCTTCGCTGGTTGCACACTGGGCCACA; e iniciador inverso, GAAGATCTTCGGGGACAGTGACGGTTGGATGT.

Realizou-se a RCP de VR1 num décimo da mistura reaccional de transcrição inversa usando polimerase de matriz altamente expandida e Tampão de Expansão 2 num valor final de 50 μ L de acordo com as instruções do fabricante (Roche Applied Sciences, Indianapolis, IN). Após desnaturação a 94 °C durante 2 minutos, realizou-se a ampliação por RCP durante 25 ciclos a 94 °C durante 15 segundos, a 58 °C durante 30 segundos e a 68 °C durante 3 minutos, seguida de uma incubação final a 72 °C durante 7 minutos para completar a ampliação. O produto PCR de ~2,8 kb foi isolado com gel usando agarose a 1,0 %, gel de Tris-Acetato contendo 1,6 μ g/mL de violeta cristal e purificado com um Kit de Purificação de Gel Isento de UV S.N.A.P. (comercialmente disponível na Invitrogen). O produto de RCP VR1 foi clonado no vector pIND/V5-His-TOPO (comercialmente disponível na Invitrogen) de acordo com as instruções do fabricante. As preparações de ADN, as digestões da enzima de restrição e a sequenciação do ADN preliminar foram realizadas de acordo com protocolos padrão. A sequenciação de comprimento completo confirmou a identidade do VR1 humano.

Geração de Linhas de Células Indutíveis: A menos que seja apontado de outra forma, os reagentes da cultura de célula foram adquiridos da Life Technologies of Rockville, MD. As células HEK293-EcR que expressam o receptor de ecdisona (comercialmente disponível na Invitrogen) foram cultivadas em meio de crescimento (Meio de Eagles Modificado por Dullbecco) contendo 10 % de soro bovino fetal (comercialmente disponível na HYCLONE, Logan, UT), 1x penicilina/estreptomicina, 1x glutamina, 1 mM de piruvato

de sódio e 400 µg/mL de Zeocina (comercialmente disponível na Invitrogen)). As estruturas de VR1-pIND foram transfectadas numa linha de células HEK293-EcR usando o reagente de transfecção Fugene (comercialmente disponível na Roche Applied Sciences, Basileia, Suíça). Após 48 horas, as células foram transferidas para o Meio de Seleção (Meio de Crescimento contendo 300 µg/mL de G418 (comercialmente disponível na Invitrogen)). Aproximadamente 3 semanas mais tarde, isolaram-se e expandiram-se colónias individuais resistentes a Zeocina/G418. Para identificar os clones funcionais, as múltiplas colónias foram colocadas em placas de 96 cavidades e a expressão foi induzida durante 48 horas usando meio de seleção complementado com ponaesterona A 5 µM ("PonA") (comercialmente disponível na Invitrogen). No dia do ensaio, as células foram carregadas com Fluo-4 (um corante sensível ao cálcio que está comercialmente disponível na Molecular Probes, Eugene, OR) e mediu-se o influxo de cálcio mediado por CAP usando FLIPR conforme descrito a seguir. Os clones funcionais foram ensaiados novamente, expandidos e criopreservados.

Ensaio com base no pH: Dois dias antes da realização desse ensaio, as células foram semeadas em placas pretas de fundo claro de 96 cavidades revestidas com poli-D-lisina (comercialmente disponível na Becton-Dickinson) à razão de 75.000 células/cavidade em meio de crescimento contendo PonA 5 µM (comercialmente disponível na Invitrogen) para induzir a expressão. No dia do ensaio, as placas foram lavadas com 0,2 ml de 1X Solução de Sal de Hank Equilibrada (comercialmente disponível na Life Technologies) contendo 1,6 mM de CaCl₂ e 20 mM de HEPES, a pH 7,4 ("tampão de lavagem") e foram carregadas usando 0,1 mL de tampão de lavagem contendo Fluo-4 (concentração final de 3 µM, comercialmente disponível na Molecular Probes). Após 1

hora, as células foram lavadas duas vezes com 0,2 ml de tampão de lavagem e foram novamente suspensas em 0,05 mL 1x Solução de Sal de Hank Equilibrada (comercialmente disponível na Life Technologies) contendo 3,5 mM de CaCl₂ e 10 mM de citrato, a pH 7,4 ("tampão de ensaio"). As placas foram então transferidas para um FLIPR para ensaio. O Composto A19(c) foi diluído no tampão de ensaio e adicionou-se 50 mL da solução resultante às placas de células e a solução foi monitorizada durante dois minutos. A concentração final do Composto A19(c) variou de cerca de 50 pM até cerca de 3 µM. O tampão de agonista (tampão de lavagem titulado com HCl 1N para se obter uma solução com um pH de 5,5 quando misturado a 1:1 com tampão de ensaio) (0,1 mL) foi então adicionado a cada cavidade e as placas foram incubadas durante mais 1 minuto. Os dados foram recolhidos no securso de todo o tempo e foram analisados usando o Excel e o Graph Pad Prism. O Composto A19(c), quando analisado de acordo com este protocolo, tinha um CI₅₀ de 735 nM.

Ensaio à base de Capsaicina: Dois dias antes da realização deste ensaio, as células foram semeadas em placas pretas de fundo claro, de 96 cavidades, revestidas com poli-D-lisina (50.000 células/cavidade) em meio de crescimento contendo PonA 5 µM (comercialmente disponível na Invitrogen) para induzir a expressão. No dia do ensaio, as placas foram lavadas com 0,2 ml de 1X Solução de Sal de Hank Equilibrada (comercialmente disponível na Life Technologies) contendo 1 mM de CaCl₂ e 20 mM de HEPES, a pH 7,4 e as células foram carregadas usando 0,1 mL de tampão de lavagem contendo Fluo-4 (concentração final de 3 µM). Após 1 hora, as células foram lavadas duas vezes com 0,2 ml de tampão de lavagem e foram novamente suspensas em 0,1 mL de tampão de lavagem. As placas foram então transferidas

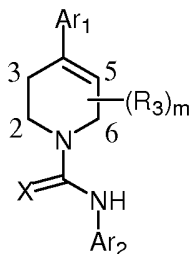
para um FLIPR para ensaio. Adicionaram-se 50 μ L do composto **A19(c)**, diluídos com o tampão de ensaio, às placas de células e incubaram-se durante 2 minutos. A concentração final do composto **A19(c)** variou de cerca de 50 pM a cerca de 3 μ M. O VR1 humano foi activado por adição de 50 μ L of capsaicina (400 nM) e as placas foram incubadas durante mais 3 minutos. Os dados foram recolhidos ao longo de topo o tempo e foram analisados usando o Excel e o GraphPad Prism. O composto **A19(c)**, quando ensaiado de acordo com este protocolo tinha um CI_{50} de 19 nM.

Os resultados do ensaio à base do pH e do ensaio à base de capsaicina demonstram que o composto A19(c), um composto de tetra-hidropiridilo ilustrativo, liga-se e modula a actividade de VR1 humano.

Lisboa, 20 de Agosto de 2009.

REIVINDICAÇÕES

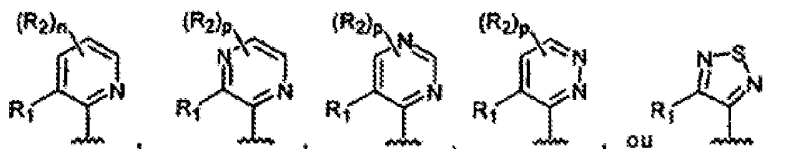
1. Composto, caracterizado pelo facto de ter a fórmula:



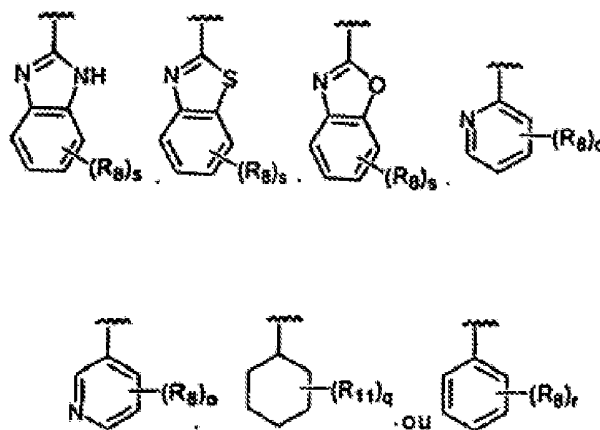
(I)

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

Ar₁ representa

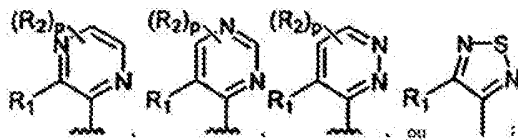


Ar₂ representa



X representa O, S, N-CN, N-OH ou N-OR₁₀;

R₁ representa -H, -halo, -CH₃, -NO₂, -CN, -OH, -OCH₃, -NH₂, C(halo)₃, -CH(halo)₂, ou quando Ar₁ representa



R₁ representa -H, -halo, -CH₃, -NO₂, -CN, -OH, -OCH₃, -NH₂, C(halo)₃, -CH(halo)₂ ou -CH₂(halo);

cada R₂ representa 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 de 3 a 7 átomos no núcleo ou biciclo-heterociclo de 7 a 10 átomos no núcleo, cada um dos quais está insubstituído ou substituído com um ou mais grupos R₅; ou
- (c) -fenilo, naftilo, -arilo (C₁₄) ou heterociclo de 5 a 10 átomos no núcleo, cada um dos quais está insubstituído ou substituído com um ou mais grupos R₆;

cada R₃ representa independentemente:

- (a) -halo, -CN, -OH, -NO₂ ou -NH₂;
- (b) -alquilo (C₁-C₁₀), -alcenilo (C₂-C₁₀), -alcinilo (C₂-C₁₀), -cicloalquilo (C₃-C₁₀), -bi-cicloalquilo (C₈-C₁₄), -tricicloalquilo (C₈-C₁₄), -cicloalcenilo (C₅-C₁₀), -bicicloalcenilo (C₈-C₁₄), -tricicloalcenilo (C₈-C₁₄), heterociclo com 3 a 7 átomos no núcleo ou bi-ciclo-heterociclo com 7 a 10 átomos no núcleo, cada um dos quais está insubstituído ou substituído com um ou mais grupos R₅; ou

(c) -fenilo, naftilo, -arilo (C₁₄) ou heterociclo de 5 a 10 átomos no núcleo, cada um dos quais está insubstituído ou substituído com um ou mais grupos R₆;

cada R₅ representa, 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 representa, independentemente, -alquilo (C₁-C₆), -alcenilo (C₂-C₆), -alcinilo (C₂-C₆), -ciclo-alquilo (C₃-C₈), -cicloalcenilo (C₅-C₈), -fenilo, heterociclo de 3 a 5 átomos no núcleo, -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 representa, independentemente, -H, -alquilo (C₁-C₆), -alcenilo (C₂-C₆), -alcinilo (C₂-C₆), -ciclo-alquilo (C₃-C₈), -cicloalcenilo (C₅-C₈), -fenilo, -heterociclo com 3 a 5 átomos no núcleo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂ ou CH₂(halo);

cada R₈ representa, independentemente, -alquilo (C₁-C₆), -alcenilo (C₂-C₆), -alcinilo (C₂-C₆), -ciclo-alquilo (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;

R₁₀ representa -alquilo (C₁-C₄);

cada R₁₁ representa, independentemente, -alquilo (C₁-C₆), -alcenilo (C₂-C₆), -alcinilo (C₂-C₆), -ciclo-alquilo (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 representa, independentemente, -F, -Cl, -Br ou -I;

m representa 0 ou 1;

o representa um número inteiro variando 0 a 4;

p representa um número inteiro variando de 0 a 2;

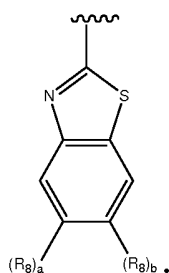
n representa um número inteiro variando de 0 a 3

q representa um número inteiro variando de 0 a 6;

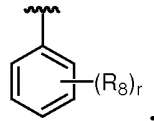
s representa um número inteiro variando de 0 a 4; e

r representa um inteiro variando de 0 a 5.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de X representar 0, m representar 0, p representar 0, n representar 0 e Ar₁ representar um grupo piridazinilo ou um grupo piridinilo.
3. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo facto de R₁ representar -Cl ou CH₃.
4. Composto de acordo com a reivindicação 1 e 2, caracterizado pelo facto de Ar₂ representar um grupo benzotiazolilo, um grupo benzoimidazolilo ou um grupo benzo-oxazolilo.
5. Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo facto de s representar 0.
6. Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo facto de Ar₂ representar



7. Composto de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo facto de $(R_8)_a$ representar -H e $(R_8)_b$ representar -alquilo (C_1-C_6) ou -halo.
8. Composto de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo facto de $(R_8)_b$ representar um grupo *iso*-propilo, um grupo *terc*-butilo ou um -halogéneo seleccionado no grupo de -F, -Cl, -Br e -I.
9. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo facto de Ar_2 representar



10. Composto de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo facto de r representar 1 e R_8 representar um -alquilo (C_1-C_6).
11. Composto de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo facto de Ar_2 estar substituído na posição 4 e -alquilo (C_1-C_6) representar *terc*-butilo.
12. Composição caracterizada pelo facto de compreender o composto ou um sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico do composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 9, e um veículo ou excipiente aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.
13. Utilização de uma quantidade eficaz do composto ou de um sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico do composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 9 e eventualmente uma quantidade eficaz de outro agente terapêutico, caracterizada pelo facto de se

destinar ao fabrico de um medicamento para o tratamento de dor num animal.

14. Utilização de uma quantidade eficaz do composto ou de um sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico do composto, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 9 e eventualmente uma quantidade eficaz de outro agente terapêutico, caracterizado pelo facto de se destinar ao fabrico de um medicamento para o tratamento de incontinência urinária num animal.
15. Utilização de uma quantidade eficaz do composto ou de um sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico do composto, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 9 e eventualmente uma quantidade eficaz de outro agente terapêutico, caracterizado pelo facto de se destinar ao fabrico de um medicamento para tratamento de uma úlcera num animal.
16. Utilização de uma quantidade eficaz do composto ou de um sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico do composto, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 9 e eventualmente uma quantidade eficaz de outro agente terapêutico, caracterizado pelo facto de se destinar ao fabrico de um medicamento para o tratamento de síndrome do intestino irritável num animal.
17. Utilização de uma quantidade eficaz do composto ou de um sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico do composto, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 9, e eventualmente uma quantidade eficaz de outro agente terapêutico, caracterizada pelo facto de se destinar ao fabrico de um medicamento para tratamento da doença do intestino inflamado em animal.

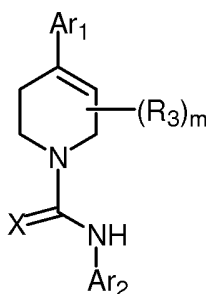
18. Utilização de uma quantidade eficaz do composto ou de um sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico do composto, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo facto de se destinar ao fabrico de um medicamento para inibir a função de VR1 numa célula.
19. Processo *in vitro* para inibir a função de VR1 numa célula, caracterizado pelo facto de compreender o contacto de uma célula capaz de expressar VR1 com uma quantidade eficaz do composto ou de um sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico do composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 9.
20. Kit, caracterizado pelo facto de compreender um recipiente contendo uma quantidade eficaz do composto ou de um sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico do composto, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 9.
21. Processo para a preparação de uma composição, caracterizado pelo facto de compreender a etapa de mistura de um composto ou de um sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico do composto, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 9 e um veículo ou excipiente aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

Lisboa, 20 de Agosto de 2009.

RESUMO

COMPOSTOS DE HETEROARIL-TETRA-HIDROPIPERIDILO ÚTEIS PARA O TRATAMENTO OU A PREVENÇÃO DA DOR

A presente invenção tem por objecto um composto da fórmula (I):



em que Ar₁, Ar₂, X, R₃ e m têm o significado aqui descrito ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico (um "composto de tetra-hidropiperidilo"); composições que compreendem uma quantidade eficaz de um composto de tetra-hidropiperidilo; e processos para o tratamento ou a prevenção de dor, IU, uma úlcera, DII, SII, distúrbio de dependência, doença de Parkinson, parkinsonismo, ansiedade, epilepsia, acidente vascular, ataque, um estado clínico prurítico, psicose, um distúrbio cognitivo, um déficite de memória, uma função restrita do cérebro, coreia de Huntington, esclerose lateral amiotrófica, demência, retinopatia, um espasmo muscular, enxaqueca, vômito, discinésia ou depressão num animal, compreendendo a administração a um animal que necessite, de uma quantidade eficaz de um composto de tetra-hidropiperidilo conforme se descreve aqui.