



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 152**

51 Int. Cl.:
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 213/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08011788 .0**
96 Fecha de presentación : **21.09.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **2017276**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.01.2009**

54 Título: **Compuestos de fenil-carboxamida útiles para el tratamiento del dolor.**

30 Prioridad: **22.09.2003 US 504679 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.06.2011

73 Titular/es: **EURO-CELTIQUE S.A.**
2, avenue Charles de Gaulle
1653 Luxembourg, LU

72 Inventor/es: **Sun, Qun**

74 Agente: **Mir Plaja, Mireia**

ES 2 360 152 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos de fenil-carboxamida útiles para el tratamiento del dolor

5 **1. Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a Compuestos de Fenileno, a composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un Compuesto de Fenileno y al uso de Compuestos de Fenileno para la elaboración de una composición farmacéutica para tratar o prevenir una Condición tal como el dolor en un animal que lo necesite.

10

2. Antecedentes de la invención

[0002] El dolor es el síntoma más común para el cual los pacientes buscan consejo y tratamiento médicos. El dolor puede ser agudo o crónico. Mientras que el dolor agudo es habitualmente autolimitado, el dolor crónico persiste durante 3 meses o más tiempo y puede conducir a cambios significativos en la personalidad, el estilo de vida, la capacidad funcional y la calidad de vida global de un paciente (K.M. Foley, *Pain*, en *Cecil Textbook of Medicine* 100-107 (eds. J. C. Bennett y F. Plum, ed. 20^a 1996)).

15

[0003] Por otra parte, el dolor crónico se puede clasificar o bien como nociceptivo o bien como neuropático. El dolor nociceptivo incluye dolor inducido por lesiones tisulares y dolor inflamatorio tal como el asociado a la artritis. El dolor neuropático está provocado por daños en el sistema nervioso periférico o central y se mantiene por un procesamiento somatosensorial anómalo. Existe un amplio conjunto de evidencias referentes a la actividad tanto en los mGluRs del Grupo I (mGluR1 y mGluR5) (M. E. Fundytus, *CNS Drugs* 15:29-58 (2001)) como en los receptores vanilloide (VR1) (V. Di Marzo et al., *Current Opinion in Neurobiology* 12:372-379 (2002)) para el tratamiento del dolor. La inhibición del mGluR1 ó el mGluR5 reduce el dolor, tal como se demuestra mediante el tratamiento *in vivo* con anticuerpos selectivos p bien para el mGluR1 ó bien para el mGluR5, en donde se atenuó el dolor neuropático en ratas (M. E. Fundytus et al., *NeuroReport* 9:731-735 (1998)). Se ha demostrado también que el *knockdown* de mGluR1 por oligonucleótidos antisentido alivia el dolor tanto neuropático como inflamatorio (M. E. Fundytus et al., *British Journal of Pharmacology* 132:354-367 (2001); M. E. Fundytus et al., *Pharmacology, Biochemistry & Behavior* 73:401-410 (2002)). Por ejemplo, en *Neuropharmacology* 40:1-9 (2000), de K. Walker et al., y *Neuroscience Letters* 292:115-118 (2000), de A. Dogrul et al., se dan a conocer antagonistas de molécula pequeña para dolor atenuado por el mGluR5 en modelos animales *in vivo*.

20

25

30

[0004] El dolor nociceptivo se ha tratado tradicionalmente administrando analgésicos no opioides, tales como ácido acetilsalicílico, trisalicilato de colina y magnesio, acetaminofeno, ibuprofeno, fenoprofeno, diflusinal, y naproxeno; o analgésicos opioides, incluyendo morfina, hidromorfona, metadona, levorfanol, fentanilo, oxicodona, y oximorfona. *Id.* Además de los tratamientos antes enumerados, el dolor neuropático, cuyo tratamiento puede resultar dificultoso, se ha tratado también con antiepilépticos (por ejemplo, gabapentina, carbamazepina, ácido valproico, topiramato, fenitoína), antagonistas NMDA (por ejemplo, ketamina, dextrometorfano), lidocaina tópica (para neuralgia postherpética), y antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, fluoxetina, sertralina y amitriptilina).

35

40

[0005] El dolor se ha tratado tradicionalmente administrando analgésicos no opioides, tales como ácido acetilsalicílico, trisalicilato de colina y magnesio, acetaminofeno, ibuprofeno, fenoprofeno, diflusinal, y naproxeno; o analgésicos opioides, incluyendo morfina, hidromorfona, metadona, levorfanol, fentanilo, oxicodona, y oximorfona. *Id.*

45

50

55

[0006] La incontinencia urinaria ("UI") es una micción incontrolable, provocada generalmente por la inestabilidad del músculo detrusor de la vejiga. La UI afecta a personas de todas las edades y niveles de salud física, tanto en centros de atención sanitaria como en la sociedad en general. La contracción fisiológica de la vejiga es el resultado en gran medida de la estimulación, inducida por acetilcolina, de sitios receptores muscarínicos postganglionares en el músculo liso de la vejiga. Entre los tratamientos para la UI se incluyen la administración de fármacos que tienen propiedades relajantes de la vejiga, las cuales ayudan a controlar la sobreactividad del músculo detrusor de la vejiga. Por ejemplo, para tratar la UI se han usado anticolinérgicos tales como bromuro de propantelina y glicopirrolato, y combinaciones de relajantes de los músculos lisos tales como una combinación de oxibutinina racémica y dicitlomina o un anticolinérgico (Véase, por ejemplo, A.J. Wein, *Urol. Clin. N. Am.* 22:557-577 (1995); Levin et al., *J. Urol.* 128:396-398 (1982); Cooke et al., *S. Afr. Med. J.* 63:3 (1983); R.K. Mirakhur et al., *Anaesthesia* 38:1195-1204 (1983)). No obstante, estos fármacos no resultan eficaces en todos los pacientes que presentan contracciones no inhibidas de la vejiga. La administración de medicaciones anticolinérgicas representa el pilar principal de este tipo de tratamiento.

60

[0007] Ninguno de los tratamientos con fármacos comerciales existentes para la UI ha logrado un éxito completo en todas las clases de pacientes con UI, ni tampoco el tratamiento se ha producido sin efectos secundarios adversos significativos. Por ejemplo, con frecuencia pueden aparecer adormecimiento, sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa, dolores de cabeza, taquicardia, y arritmia cardiaca, los cuales están relacionados con la actividad anticolinérgica de los fármacos anti-UI tradicionales, y dichos efectos pueden afectar negativamente al cumplimiento del paciente. Aún a pesar de la prevalencia de los efectos anticolinérgicos no deseados en muchos pacientes, los fármacos anticolinérgicos se prescriben en la actualidad para pacientes que tienen UI. *The Merck Manual of Medical Information*

631-634 (R. Berkow ed., 1997).

- 5 **[0008]** Aproximadamente 1 de cada 10 personas desarrolla una úlcera. Las úlceras se desarrollan como consecuencia de un desequilibrio entre factores de secreción ácida, conocidos también como “factores agresivos”, tales como el ácido estomacal, la pepsina, y la infección por *Helicobacter pylori*, y factores de protección local de la mucosa, tales como la secreción de bicarbonato, mucosidad, y prostaglandinas.
- 10 **[0009]** El tratamiento de las úlceras conlleva típicamente la reducción o la inhibición de los factores agresivos. Por ejemplo, para neutralizar los ácidos estomacales se pueden usar antiácidos tales como hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, bicarbonato sódico, y bicarbonato de calcio. No obstante, los antiácidos pueden provocar alcalosis, lo cual deriva en náuseas, dolor de cabeza, y debilidad. Además, los antiácidos pueden interferir con la absorción de otros fármacos en la corriente sanguínea y pueden provocar diarrea.
- 15 **[0010]** Para tratar úlceras se usan también antagonistas H₂, tales como cimetidina, ranitidina, famotidina, y nizatidina. Los antagonistas H₂ fomentan la curación de las úlceras al reducir la secreción de ácidos gástricos y enzimas digestivas provocada por histamina y otros agonistas H₂ en el estómago y el duodeno. No obstante, los antagonistas H₂ pueden provocar aumento de los pechos e impotencia en los hombres, cambios mentales (especialmente en la tercera edad), dolor de cabeza, mareos, náuseas, mialgia, diarrea, erupciones, y fiebre.
- 20 **[0011]** Para tratar úlceras se usan también inhibidores de la ATPasa H⁺, K⁺ tales como el omeprazol y el lansoprazol. Los inhibidores de la ATPasa H⁺, K⁺ inhiben la producción de enzimas usadas por el estómago para secretar ácido. Entre los efectos secundarios asociados a los inhibidores de la ATPasa H⁺, K⁺ se incluyen náuseas, diarrea, cólico abdominal, dolor de cabeza, mareos, somnolencia, erupciones cutáneas, y elevaciones transitorias de actividades plasmáticas de aminotransferasas.
- 25 **[0012]** Para tratar úlceras se usa también el sucralfato. El sucralfato se adhiere a las células epiteliales y se cree que forma un recubrimiento protector en la base de una úlcera para fomentar su curación. No obstante, el sucralfato puede provocar estreñimiento, sequedad de boca e interferir con la absorción de otros fármacos.
- 30 **[0013]** Cuando el *Helicobacter pylori* es la causa subyacente de la úlcera, se usan antibióticos. Con frecuencia, la terapia con antibióticos se combina con la administración de compuestos de bismuto tales como subsalicilato de bismuto y citrato de bismuto coloidal. Se cree que los compuestos de bismuto mejoran la secreción de mucosidad y de HCO₃⁻, inhiben la actividad de la pepsina, y actúan como un antibacteriano contra el *H. pylori*. No obstante, la ingestión de compuestos de bismuto puede conducir a concentraciones plasmáticas elevadas de Bi⁺³ y puede interferir con la absorción de otros fármacos.
- 35 **[0014]** Los análogos de prostaglandinas, tales como el misoprostal, inhiben la secreción de ácido y estimulan la secreción de mucosidad y bicarbonato y se usan también para tratar úlceras, especialmente úlceras en pacientes que requieren fármacos antiinflamatorios no esteroideos. No obstante, las dosis orales eficaces de análogos de las prostaglandinas pueden provocar diarrea y calambres abdominales. Adicionalmente, algunos análogos de las prostaglandinas son abortivos.
- 40 **[0015]** Para tratar úlceras también se puede usar la carbenoxolona, un corticoide mineral. Parece que la carbenoxolona modifica la composición y la cantidad de mucosidad, mejorando de este modo la barrera mucosa. No obstante, la carbenoxolona puede conducir a una retención de Na⁺ y de fluidos, a hipertensión, hipokalemia, y a un deterioro de la tolerancia a la glucosa.
- 45 **[0016]** Para reducir la secreción de ácidos y tratar úlceras también se pueden usar antagonistas colinérgicos muscarínicos tales como pirenzapina y telenzapina. Entre los efectos secundarios de los antagonistas colinérgicos muscarínicos se incluyen la sequedad de boca, visión borrosa, y el estreñimiento. *The Merck Manual of Medical Information* 496-500 (R. Berkow ed., 1997) y *The Pharmacological Basis of Therapeutics* de Goodman y Gilman 901-915 (J. Hardman and L. Limbird eds., 9^a ed. 1996).
- 50 **[0017]** La enfermedad inflamatoria intestinal (“IBD”) es un trastorno crónico en el cual el intestino se inflama, provocando con frecuencia calambres abdominales recurrentes y diarrea. Los dos tipos de IBD son la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.
- 55 **[0018]** La enfermedad de Crohn, que puede incluir enteritis regional, ileítis granulomatosa, e ileocolitis, es una inflamación crónica de la pared intestinal. La enfermedad de Crohn aparece en la misma proporción en ambos sexos y es más común en judíos con ascendencia de Europa del este. La mayoría de los casos de enfermedad de Crohn comienza antes de los 30 años y la mayor parte se inicia entre las edades de 14 y 24 años. La enfermedad afecta típicamente al grosor total de la pared intestinal. En general, la enfermedad afecta a la parte más baja del intestino delgado (íleon) y al intestino grueso, aunque se puede producir en cualquier parte del tracto digestivo.
- 60

5 **[0019]** Los primeros síntomas de la enfermedad de Crohn son diarrea crónica, dolor abdominal con calambres, fiebre, pérdida de apetito, y pérdida de peso. Entre las complicaciones asociadas a la enfermedad de Crohn se incluyen el desarrollo de obstrucciones intestinales, canales de conexión anormales (fístulas), y abscesos. El riesgo de cáncer del intestino grueso aumenta en personas que padecen la enfermedad de Crohn. Con frecuencia, la enfermedad de Crohn se asocia a otros trastornos tales como cálculos biliares, una absorción inadecuada de nutrientes, amiloidosis, artritis, episcleritis, estomatitis aftosa, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, espondilitis anquilosante, sacroilitis, uveitis, y colangitis esclerosante primaria. No existe un remedio conocido para la enfermedad de Crohn.

10 **[0020]** Los calambres y la diarrea, efectos secundarios asociados a la enfermedad de Crohn, se pueden aliviar por medio de fármacos anticolinérgicos, difenoxilato, loperamida, tintura de opio desodorizada, o codeína. En general, el fármaco se toma oralmente antes de las comidas.

15 **[0021]** Para tratar los síntomas de la enfermedad de Crohn con frecuencia se administran antibióticos de amplio espectro. El antibiótico metronidazol se administra con frecuencia cuando la enfermedad afecta al intestino grueso o provoca abscesos y fístulas alrededor del ano. No obstante, el uso de larga duración de metronidazol puede dañar los nervios, dando como resultado sensaciones de hormigueo en los brazos y las piernas. La sulfasalazina y los fármacos relacionados químicamente pueden suprimir la inflamación leve, especialmente en el intestino grueso. No obstante, estos fármacos son menos eficaces en brotes repentinos, severos. Los corticosteroides, tales como la prednisona, reducen la fiebre y la diarrea y alivian el dolor abdominal y la sensibilidad excesiva. No obstante, una terapia con corticosteroides de larga duración da como resultado de forma invariable unos efectos secundarios serios tales como unos niveles altos de azúcar en la sangre, un aumento del riesgo de infección, osteoporosis, retención de agua, y fragilidad de la piel. Los fármacos tales como la azatioprina y la mercaptourina pueden poner en riesgo el sistema inmunitario y con frecuencia son eficaces para la enfermedad de Crohn en pacientes que no responden a otros fármacos. No obstante, estos fármacos habitualmente necesitan entre 3 y 6 meses antes de que produzcan resultados satisfactorios y pueden provocar efectos secundarios serios tales como alergia, pancreatitis, y un recuento bajo de glóbulos blancos.

20 **[0022]** Cuando la enfermedad de Crohn provoca la obstrucción del intestino o cuando los abscesos o fístulas no se curan, puede que sea necesaria la cirugía para eliminar secciones enfermas del intestino. No obstante, la cirugía no cura la enfermedad, y la inflamación tiende a reaparecer en los lugares en los que el intestino se vuelve a unir. En casi la mitad de los casos es necesaria una segunda operación. *The Merck Manual of Medical Information* 528-530 (R. Berkow ed., 1997).

30 **[0023]** La colitis ulcerosa es una enfermedad crónica en la que el intestino grueso se inflama y se crean úlceras en el mismo, derivando en episodios de diarrea sanguinolenta, calambres abdominales, y fiebre. Habitualmente, la colitis ulcerosa comienza entre los 15 y los 30 años, aunque un pequeño grupo de personas presentan su primer ataque entre los 50 y los 70 años. A diferencia de la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa nunca afecta al intestino delgado y no afecta al grosor completo del intestino. Habitualmente, la enfermedad comienza en el recto y en el colon sigmoide y finalmente se extiende de forma parcial o completa por todo el intestino grueso. La causa de la colitis ulcerosa es desconocida. El tratamiento de la colitis ulcerosa va dirigido al control de la inflamación, la reducción de síntomas, y a la sustitución de fluidos y nutrientes perdidos.

35 **[0024]** El síndrome del intestino irritable ("IBS") es un trastorno de motilidad del tracto gastrointestinal completo, que provoca dolor abdominal, estreñimiento y/o diarrea. El IBS afecta tres veces más a las mujeres que a los hombres.

40 **[0025]** Existen dos tipos principales de IBS. El primer tipo, el tipo de colon espástico, se activa comúnmente al comer, y habitualmente produce estreñimiento y diarrea periódicos con dolor. Con frecuencia, en las heces aparece mucosidad. El dolor puede llegar en ataques de dolor sordo continuo o calambres, habitualmente en el abdomen inferior. La persona que padece de IBS del tipo colon espástico, también puede experimentar hinchazón, gases, náuseas, dolor de cabeza, fatiga, depresión, ansiedad, y dificultad en concentrarse. El segundo tipo de IBS habitualmente produce diarrea o estreñimiento indoloros. La diarrea puede comenzar repentinamente y con extrema urgencia. Con frecuencia, la diarrea se produce poco después de las comidas y en ocasiones puede aparecer inmediatamente tras despertarse.

45 **[0026]** El tratamiento del IBS conlleva típicamente la modificación de la dieta del paciente con IBS. Con frecuencia se recomienda que un paciente con IBS evite las judías, la col, el sorbitol, y la fructosa. Una dieta baja en grasas y rica y fibras también puede ayudar a algunos pacientes con IBS. Una actividad física regular también puede ayudar a mantener el funcionamiento correcto del tracto gastrointestinal. Los fármacos tales como la propantelina que ralentizan la función del tracto gastrointestinal en general no son eficaces para tratar el IBS. Los fármacos antidiarreicos, tales como el difenoxilato y la loperamida, ayudan con la diarrea. *The Merck Manual of Medical Information* 525-526 (R. Berkow ed., 1997).

50 **[0027]** Para tratar la adicción se han administrado ciertos agentes farmacéuticos. La patente U.S. n.º 5.556.838 concedida a Mayer et al. da a conocer el uso de agentes no tóxicos de bloqueo del NMDA administrados conjuntamente con una sustancia adictiva para prevenir el desarrollo de síntomas de tolerancia o abstinencia. La patente U.S. n.º

5.574.052 concedida a Rose et al. da a conocer la administración conjunta de una sustancia adictiva con un antagonista para bloquear parcialmente los efectos farmacológicos de la sustancia adictiva. La patente U.S. n.º 5.075.341 concedida a Mendelson et al. da a conocer el uso de una mezcla de agonista/antagonista de un opiáceo para tratar la adicción a la cocaína y a los opiáceos. La patente U.S. n.º 5.232.934 concedida a Downs da a conocer la administración de 3-fenoxipiridina para tratar la adicción. Las patentes U.S. n.º 5.039.680 y 5.198.459 concedidas a Imperato et al. dan a conocer el uso de un antagonista de la serotonina para tratar la adicción química. La patente U.S. n.º 5.556.837 concedida a Nestler et al. da a conocer la infusión de factores de crecimiento BDNF ó NT-4 para inhibir o invertir cambios adaptativos neurológicos que se producen en correlación con cambios de conducta en un sujeto adicto. La patente U.S. n.º 5.762.925 concedida a Sagan da a conocer la implantación de células medulares adrenales encapsuladas, en el sistema nervioso central de un animal para inhibir el desarrollo de la intolerancia a los opioides. La patente U.S. n.º 6.204.284 concedida a Beer et al. da a conocer el (\pm)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano racémico para ser usado en la prevención o alivio de un síndrome de abstinencia resultante de la adicción a fármacos y para el tratamiento de dependencias químicas.

15 **[0028]** Sin tratamiento, la enfermedad de Parkinson progresa hacia un estado acinético rígido en el cual los pacientes son incapaces de cuidar de sí mismos. Frecuentemente, la muerte es el resultado de complicaciones de inmovilidad, incluyendo neumonía por aspiración o embolia pulmonar. Entre los fármacos usados habitualmente para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson se incluyen carbidopa/levodopa, pergolida, bromocriptina, selegilina, amantadina, y clorhidrato de trihexifenidilo. No obstante, sigue existiendo una necesidad de fármacos útiles para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y que presenten un perfil terapéutico mejorado.

25 **[0029]** La ansiedad es un miedo, aprensión, o temor por un peligro eminente acompañada frecuentemente por inquietud, tensión, taquicardia y disnea. En la actualidad, las benzodiacepinas son los agentes ansiolíticos usados más habitualmente para el trastorno de ansiedad generalizado. No obstante, las benzodiacepinas conllevan el riesgo de producir un deterioro de las funciones cognitivas y del aparato locomotor, particularmente en la tercera edad, lo cual puede dar como resultado confusión, delirios, y caídas con fracturas. Los sedantes también se prescriben habitualmente para el tratamiento de la ansiedad. Las azapironas, tales como la buspirona, se usan también para tratar la ansiedad moderada. No obstante, las azapironas resultan menos útiles para el tratamiento de una ansiedad severa acompañada con ataques de pánico.

35 **[0030]** La epilepsia es un trastorno caracterizado por la tendencia a presentar crisis recurrentes. Entre los ejemplos de fármacos para tratar una crisis y la epilepsia se incluyen carbamazepina, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, primidona, ácido valproico, trimetadiona, benzodiacepinas, GABA γ -vinílico, acetazolamida, y felbamato. No obstante, los fármacos contra las crisis epilépticas pueden presentar efectos secundarios tales como adormecimiento; hiperactividad; alucinaciones; incapacidad de concentrarse; toxicidad en el sistema nervioso central y periférico, tal como nistagmo, ataxia, diplopía, y vértigo; hiperplasia gingival; alteraciones gastrointestinales tales como náuseas, vómitos, dolor epigástrico, y anorexia; efectos endocrinos tales como inhibición de la hormona antidiurética, hiperglicemia, glucosuria, osteomalacia; e hipersensibilidad tal como erupción escarlatiniforme, erupción morbiliforme, síndrome de Stevens-Johnson, lupus eritematoso sistémico, y necrosis hepática; y reacciones hematológicas tales como aplasia de células rojas, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplástica, y anemia megaloblástica. *The Merck Manual of Medical Information* 345-350 (R. Berkow ed., 1997).

45 **[0031]** Los síntomas del ictus varían dependiendo de qué parte del cerebro esté afectada. Los síntomas incluyen pérdida de sensaciones o sensaciones anormales en un brazo o pierna o un lado del cuerpo, debilidad o parálisis de un brazo o pierna o un lado del cuerpo, pérdida parcial de visión u oído, visión doble, mareos, problemas de dicción, dificultad para acordarse de la palabra adecuada o para decirla, incapacidad de reconocer partes del cuerpo, movimientos anormales, pérdida del control de la vejiga, desequilibrio, y caídas, y desvanecimientos. Los síntomas pueden ser permanentes y pueden estar asociados a coma o estupor. Entre los ejemplos de fármacos para tratar los ictus se incluyen anticoagulantes tales como heparina, fármacos que descomponen coágulos tales como estreptoquinasa o un activador tisular del plasminógeno, y fármacos que reducen la inflamación tales como manitol o corticosteroides. *The Merck Manual of Medical Information* 352-355 (R. Berkow ed., 1997).

55 **[0032]** El prurito es una sensación desagradable que provoca que el paciente se rasque. Convencionalmente, el prurito se trata mediante fototerapia con ultravioleta B ó PUVA ó con agentes terapéuticos tales como naltrexona, nalmefeno, danazol, tricíclicos y antidepresivos.

60 **[0033]** Se ha demostrado que antagonistas selectivos del receptor metabotrópico de glutamato 5 ("mGluR5") ejercen actividad analgésica en modelos animales *in vivo* (K. Walker et al., *Neuropharmacology* 40:1-9 (2000) y A. Dogrul et al., *Neuroscience Letters*, 292(2):115-118 (2000)).

[0034] También se ha demostrado que antagonistas selectivos del receptor mGluR5 ejercen actividad ansiolítica y antidepresiva en modelos animales *in vivo* (E. Tatarczynska et al., *Br. J. Pharmacol.* 132(7):1423-1430 (2001) y P.J.M. Will et al., *Trends in Pharmacological Sciences* 22(7):331-37 (2001)).

[0035] También se ha demostrado que antagonistas selectivos del receptor mGluR5 ejercen una actividad contra el Parkinson *in vivo* (K. J. Ossowska *et al.*, *Neuropharmacology* 41(4):413-20 (2001) y P.J.M. Will *et al.*, *Trends in Pharmacological Sciences* 22(7):331-37 (2001)).

5 [0036] Se ha demostrado también que antagonistas selectivos del receptor mGluR5 ejercen una actividad contra la dependencia *in vivo* (C. Chiamulera *et al.*, *Nature Neuroscience* 4(9):873-74 (2001)).

[0037] La patente U.S. n.º 6.495.550 concedida a McNaughton-Smith *et al.* da a conocer benzanilidas sustituidas con piridina útiles como abridores de canales de iones potasio.

10

[0038] La publicación internacional n.º WO 94/05153 da a conocer compuestos de benceno sustituidos útiles como herbicidas.

15 [0039] La publicación internacional n.º WO 04/058762 da a conocer compuestos bicíclicos de 9 miembros, sustituidos, útiles como inhibidores de MK-2.

[0040] La solicitud del Reino Unido n.º GB 2 276 162 da a conocer compuestos de anilina y benzanilida útiles para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, trastornos endocrinos, y disfunción sexual.

20 [0041] La solicitud del Reino Unido n.º GB 2 276 163 da a conocer compuestos de piridina útiles para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, trastornos endocrinos, y disfunción sexual.

[0042] La solicitud europea n.º EP 533267 da a conocer compuestos de benzanilida útiles como antagonistas 5-HT1D.

25 [0043] La solicitud de patente US publicada n.º US 2003/0153596, concedida a Young Ger Suh, da a conocer derivados de tiourea útiles como modulador para receptores vanilloide.

30 [0044] Existe en la técnica una necesidad de compuestos que sean útiles para tratar o prevenir el dolor, la UI, una úlcera, la IBD, el IBS, un trastorno adictivo, la enfermedad de Parkinson, el parkinsonismo, la ansiedad, la epilepsia, el ictus, convulsiones, una condición prurítica, psicosis, un trastorno cognitivo, un déficit de memoria, un deterioro de la función cerebral, la corea de Huntington, la ALS, la demencia, la retinopatía, espasmos musculares, migrañas, vómitos, la discinesia, o depresiones en un animal.

35 [0045] La mención de cualquier referencia en la Sección 2 de la presente solicitud no debe considerarse como una admisión de que dicha referencia es técnica anterior a la presente solicitud.

3. Resumen de la invención

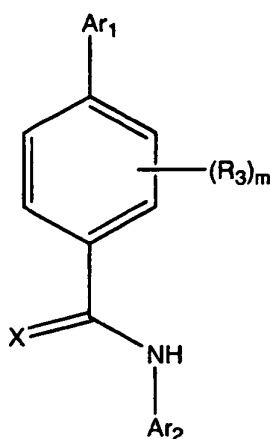
40 [0046] La presente invención abarca compuestos de fórmula (I):

45

50

55

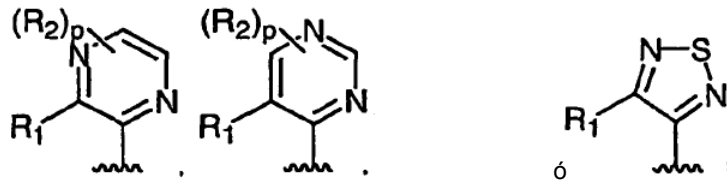
60



(I)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que Ar₁ es

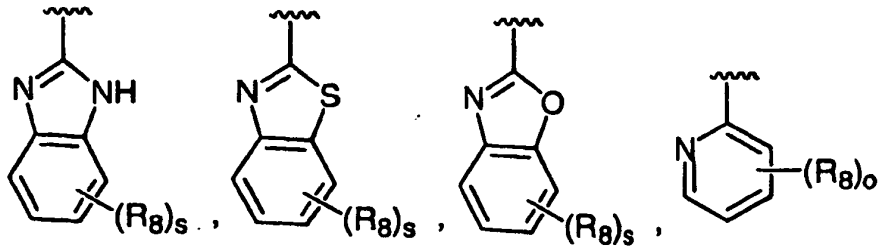
5



ó

Ar₂ es

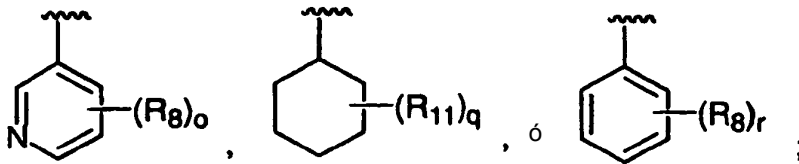
10



15

20

25



30

X es O ó S;

R₁ es -halo, -CH₃, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, ó -CH₂(halo);

cada R₂ es de forma independiente:

(a) -halo, -OH, -NH₂, -CN ó -NO₂;

35

(b) -alquilo(C₁-C₁₀), -alqueno(C₂-C₁₀), -alquino(C₂-C₁₀), -cicloalquilo(C₃-C₁₀), -bicicloalquilo(C₈-C₁₄), -tricycloalquilo(C₈-C₁₄), -cicloalqueno(C₅-C₁₀), -bicycloalqueno(C₈-C₁₄), -tricycloalqueno(C₈-C₁₄), -heterociclo(de 3 a 7 miembros), ó bicycloheterociclo(de 7 a 10 miembros), cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R₅; ó

(c) -fenilo, -naftilo, -arilo(C₁₄) ó -heteroarilo(de 5 a 10 miembros), cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R₆;

cada R₃ es de forma independiente:

40

(a) -halo, -CN, -OH, -NO₂, ó -NH₂;

(b) -alquilo(C₁-C₁₀), -alqueno(C₂-C₁₀), -alquino(C₂-C₁₀), -cicloalquilo(C₃-C₁₀), -bicicloalquilo(C₈-C₁₄), -tricycloalquilo(C₈-C₁₄), -cicloalqueno(C₅-C₁₀), -bicycloalqueno(C₈-C₁₄), -tricycloalqueno(C₈-C₁₄), -heterociclo(de 3 a 7 miembros), ó bicycloheterociclo(de 7 a 10 miembros), cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R₅; ó

45

(c) -fenilo, -naftilo, -arilo(C₁₄) ó -heteroarilo(de 5 a 10 miembros), cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R₆;

cada R₅ es de forma independiente -CN, -OH, -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(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, ó -S(O)₂R₇;

50

cada R₆ es de forma independiente -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), -cicloalqueno(C₅-C₈), -fenilo, -heterociclo(de 3 a 5 miembros), -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, ó -S(O)₂R₇;

cada R₇ es de forma independiente -H, -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), -cicloalqueno(C₅-C₈), -fenilo, -heterociclo(de 3 a 5 miembros), -C(halo)₃, -CH(halo)₂, ó CH₂(halo);

55

cada R₈ es de forma independiente -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), -cicloalqueno(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, ó -S(O)₂R₇;

cada R₁₁ es de forma independiente -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), -cicloalqueno(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, ó -S(O)₂R₇;

60

cada halo es de forma independiente -F, -Cl, -Br, ó -I;

m es un entero comprendido entre 0 y 4;

o es un entero comprendido entre 0 y 4;

p es un entero comprendido entre 0 y 2;

q es un entero comprendido entre 0 y 6;

r es un entero comprendido entre 0 y 5; y

s es un entero comprendido entre 0 y 4, en donde el compuesto no es N-(4-tert-butil-fenil)-4-(3-cloro-piracina-2-il)-benzamida.

5 **[0047]** Un compuesto de fórmula (I) ó una sal del mismo farmacéuticamente aceptable (un "Compuesto de Fenileno") es útil para tratar o prevenir el dolor, la UI, una úlcera, la IBD, el IBS en un animal. Se describen además Compuestos de fenileno que son útiles para tratar o prevenir un trastorno adictivo, la enfermedad de Parkinson, el parkinsonismo, la ansiedad, la epilepsia, el ictus, convulsiones, una condición prurítica, psicosis, un trastorno cognitivo, un déficit de memoria, un deterioro de la función cerebral, la corea de Huntington, la ALS, la demencia, la retinopatía, espasmos musculares, migrañas, vómitos, la discinesia, o depresiones (siendo cada una de ellas una "Condición") en un animal.

10 **[0048]** La invención se refiere también a composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un Compuesto de Fenileno y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones son útiles para tratar o prevenir una de las Condiciones en un animal.

15 **[0049]** La invención se refiere además al uso de Compuestos de Fenileno para la elaboración de un medicamento para tratar una de las Condiciones, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un Compuesto de Fenileno a un animal que lo necesite.

20 **[0050]** La invención se refiere además al uso de Compuestos de Fenileno para la elaboración de un medicamento para prevenir una de las Condiciones, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un Compuesto de Fenileno a un animal que lo necesite.

25 **[0051]** La invención se refiere todavía adicionalmente a métodos para inhibir la función del Receptor Vanilloide 1 ("VR1") en una célula, que comprenden hacer entrar en contacto una célula capaz de expresar el VR1 con una cantidad eficaz de un Compuesto de Fenileno.

30 **[0052]** Se describen adicionalmente métodos para inhibir la función mGluR5 en una célula, que comprenden hacer entrar en contacto una célula capaz de expresar mGluR5 con una cantidad eficaz de un Compuesto de Fenileno.

35 **[0053]** Se describen adicionalmente métodos para inhibir la función del receptor metabotrópico de glutamato 1 ("mGluR1") en una célula, que comprenden hacer entrar en contacto una célula capaz de expresar mGluR1 con una cantidad eficaz de un Compuesto de Fenileno.

40 **[0054]** La invención se refiere todavía adicionalmente a métodos para preparar una composición, que comprenden la etapa en la que se mezclan un Compuesto de Fenileno y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

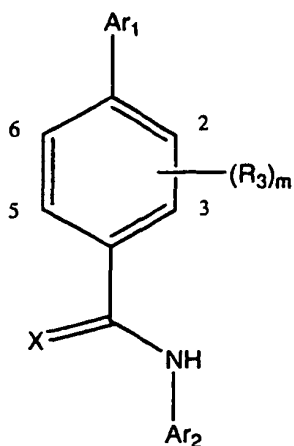
45 **[0055]** La invención se refiere todavía adicionalmente a un kit que comprende un envase que contiene una cantidad eficaz de un Compuesto de Fenileno.

[0056] La presente invención se puede comprender más completamente haciendo referencia a la siguiente descripción detallada y a los ejemplos ilustrativos, los cuales están destinados a ejemplificar realizaciones no limitativas de la invención.

4. Descripción detallada de la invención

4.1 Compuestos de fenileno de fórmula (I)

[0057] Tal como se ha mencionado anteriormente, la presente invención abarca Compuestos de Fenileno de Fórmula (I)



(I)

20 en la que Ar_1 , Ar_2 , R_3 , X , y m se han definido anteriormente para los Compuestos de Fenileno de fórmula (I).

[0058] En una de las realizaciones, Ar_1 es un grupo pirimidilo.

[0059] En otra de las realizaciones, Ar_1 es un grupo piracínilo.

[0060] En otra de las realizaciones, Ar_1 es un grupo tiadiazolilo.

[0061] En otra de las realizaciones, X es O.

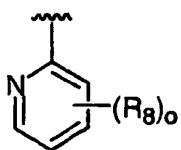
30 [0062] En otra de las realizaciones, X es S.

[0063] En otra de las realizaciones, Ar_2 es un grupo benzoimidazolilo.

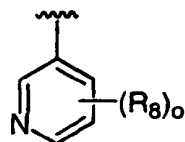
[0064] En otra de las realizaciones, Ar_2 es un grupo benzotiazolilo.

35 [0065] En otra de las realizaciones, Ar_2 es un grupo benzooxazolilo.

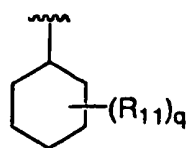
[0066] En otra de las realizaciones, Ar_2 es



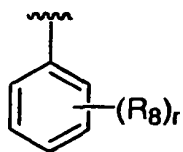
45 [0067] En otra de las realizaciones, Ar_2 es



55 [0068] En otra de las realizaciones, Ar_2 es



60 [0069] En otra de las realizaciones, Ar_2 es



5

[0070] En otra de las realizaciones, m es 0.

10 **[0071]** En otra de las realizaciones, m es 1.

[0072] En otra de las realizaciones, m es 2.

15 **[0073]** En otra de las realizaciones, m es 3.

[0074] En otra de las realizaciones, m es 4.

[0075] En otra de las realizaciones, p es 0.

20 **[0076]** En otra de las realizaciones, p es 1.

[0077] En otra de las realizaciones, p es 2.

[0078] En otra de las realizaciones, o es 0.

25

[0079] En otra de las realizaciones, o es 1.

[0080] En otra de las realizaciones, o es 2.

30 **[0081]** En otra de las realizaciones, o es 3.

[0082] En otra de las realizaciones, o es 4.

[0083] En otra de las realizaciones, q es 0.

35

[0084] En otra de las realizaciones, q es 1.

[0085] En otra de las realizaciones, q es 2.

40 **[0086]** En otra de las realizaciones, q es 3.

[0087] En otra de las realizaciones, q es 4.

[0088] En otra de las realizaciones, q es 5.

45

[0089] En otra de las realizaciones, q es 6.

[0090] En otra de las realizaciones, r es 0.

50 **[0091]** En otra de las realizaciones, r es 1.

[0092] En otra de las realizaciones, r es 2.

[0093] En otra de las realizaciones, r es 3.

55

[0094] En otra de las realizaciones, r es 4.

[0095] En otra de las realizaciones, r es 5.

60 **[0096]** En otra de las realizaciones, s es 0.

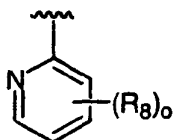
[0097] En otra de las realizaciones, s es 1.

[0098] En otra de las realizaciones, s es 2.

- [0099]** En otra de las realizaciones, s es 3.
- [0100]** En otra de las realizaciones, s es 4.
- 5 **[0101]** En otra de las realizaciones, s es 5.
- [0102]** En otra de las realizaciones, R₁ es -halo.
- 10 **[0103]** En otra de las realizaciones, R₁ es -Cl.
- [0104]** En otra de las realizaciones, R₁ es -Br.
- [0105]** En otra de las realizaciones, R₁ es -I.
- 15 **[0106]** En otra de las realizaciones, R₁ es -F.
- [0107]** En otra de las realizaciones, R₁ es -CH₃.
- 20 **[0108]** En otra de las realizaciones, R₁ es -C(halo)₃.
- [0109]** En otra de las realizaciones, R₁ es -CH(halo)₂.
- [0110]** En otra de las realizaciones, R₁ es -CH₂(halo).
- 25 **[0111]** En otra de las realizaciones, p es 1 y R₂ es -halo, -OH, -NH₂, -CN ó -NO₂.
- [0112]** En otra de las realizaciones, p es 1 y R₂ es -alquilo(C₁-C₁₀), -alqueno(C₂-C₁₀), -alquino(C₂-C₁₀), -cicloalquilo(C₃-C₁₀), -bicicloalquilo(C₈-C₁₄), -tricicloalquilo(C₈-C₁₄), -cicloalqueno(C₅-C₁₀), -bicicloalqueno(C₈-C₁₄), -tricicloalqueno(C₈-C₁₄), -heterociclo(de 3 a 7 miembros), ó -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros), cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R₅.
- 30 **[0113]** En otra de las realizaciones, p es 1 y R₂ es -fenilo, -naftilo, -arilo(C₁₄) ó -heteroarilo(de 5 a 10 miembros), cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R₆.
- 35 **[0114]** En otra de las realizaciones, m es 1 y R₃ es -halo, -CN, -OH, -NO₂, ó -NH₂.
- [0115]** En otra de las realizaciones, m es 1 y R₃ es -alquilo(C₁-C₁₀), -alqueno(C₂-C₁₀), -alquino(C₂-C₁₀), -cicloalquilo(C₃-C₁₀), -bicicloalquilo(C₈-C₁₄), -tricicloalquilo(C₈-C₁₄), -cicloalqueno(C₅-C₁₀), -bicicloalqueno(C₈-C₁₄), -tricicloalqueno(C₈-C₁₄), -heterociclo(de 3 a 7 miembros), ó -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros), cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R₅.
- 40 **[0116]** En otra de las realizaciones, m es 1 y R₃ es -fenilo, -naftilo, -arilo(C₁₄) ó -heteroarilo(de 5 a 10 miembros), cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R₆.
- 45 **[0117]** En otra de las realizaciones, m es 1 y R₃ es -alquilo(C₁-C₁₀).
- [0118]** En otra de las realizaciones, m es 1 y R₃ es -CH₃.
- 50 **[0119]** En otra de las realizaciones, m es 1 y R₃ es -halo.
- [0120]** En otra de las realizaciones, m es 1 y R₃ es -Cl.
- [0121]** En otra de las realizaciones, m es 1 y R₃ es -Br.
- 55 **[0122]** En otra de las realizaciones, m es 1 y R₃ es -I.
- [0123]** En otra de las realizaciones, m es 1 y R₃ es -F.
- 60 **[0124]** En otra de las realizaciones, Ar₂ es un grupo benzotiazolilo y s es 1.
- [0125]** En otra de las realizaciones, Ar₂ es un grupo benzoimidazolilo y s es 1.
- [0126]** En otra de las realizaciones, Ar₂ es un grupo benzooxazolilo y s es 1.

[0127] En otra de las realizaciones, Ar₂ es

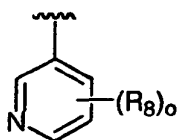
5



10 y o es 1.

[0128] En otra de las realizaciones, Ar₂ es

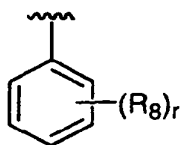
15



20 y o es 1.

[0129] En otra de las realizaciones, Ar₂ es

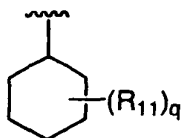
25



30 y r es 1.

[0130] En otra de las realizaciones, Ar₂ es

35



40 y q es 1.

[0131] En otra de las realizaciones, Ar₂ es un grupo benzotiazolilo, s es 1, y R₈ es -halo ó -alquilo(C₁-C₆).

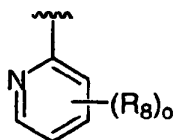
45

[0132] En otra de las realizaciones, Ar₂ es un grupo benzoimidazolilo, s es 1 y R₈ es -halo ó -alquilo(C₁-C₆).

[0133] En otra de las realizaciones, Ar₂ es un grupo benzooxazolilo, s es 1, y R₈ es -halo ó -alquilo(C₁-C₆).

[0134] En otra de las realizaciones, Ar₂ es

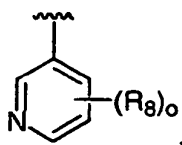
50



o es 1, y R₈ es -halo ó -alquilo(C₁-C₆).

[0135] En otra de las realizaciones, Ar₂ es

60

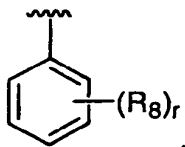


5

o es 1, y R_8 es -halo ó -alquilo(C₁-C₆).

[0136] En otra de las realizaciones, Ar_2 es

10

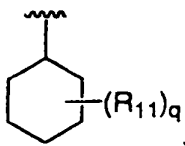


15

r es 1, y R_8 es -halo ó -alquilo(C₁-C₆).

[0137] En otra de las realizaciones, Ar_2 es

25

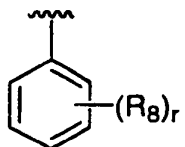


30

q es 1, y R_{11} es -halo ó -alquilo(C₁-C₆).

[0138] En otra de las realizaciones, Ar_2 es

35



40

r es 1, y R_8 está en la posición *para* del anillo de fenilo.

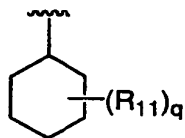
[0139] En otra de las realizaciones, Ar_1 es un grupo pirazinilo, X es O, m es 0, y Ar_2 es un grupo benzotiazolilo.

[0140] En otra de las realizaciones, Ar_1 es un grupo pirazinilo, X es O, m es 0, y Ar_2 es un grupo benzooxazolilo.

[0141] En otra de las realizaciones, Ar_1 es un grupo pirazinilo, X es O, m es 0, y Ar_2 es un grupo benzoimidazolilo.

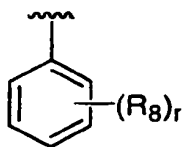
[0142] En otra de las realizaciones, Ar_1 es un grupo pirazinilo, X es O, m es 0, y Ar_2 es

55



[0143] En otra de las realizaciones, Ar_1 es un grupo pirazinilo, X es O, m es 0, y Ar_2 es

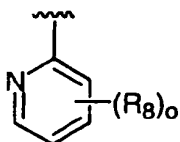
5



10

[0144] En otra de las realizaciones, Ar₁ es un grupo pirazinilo, X es O, m es 0, y Ar₂ es

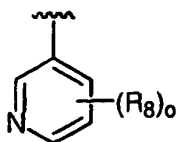
15



20

[0145] En otra de las realizaciones, Ar₁ es un grupo pirazinilo, X es O, m es 0, y Ar₂ es

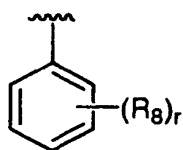
25



30

[0146] En otra de las realizaciones, Ar₁ es un grupo pirazinilo, X es O, r es 1, m es 0, Ar₂ es

35

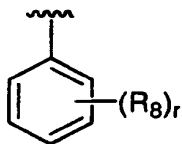


40

y R₈ es un -alquilo(C₁-C₆). En otra de las realizaciones, el -alquilo(C₁-C₆) está sustituido en la posición *para* del grupo fenilo. En otra de las realizaciones, el -alquilo(C₁-C₆) es un grupo *tert*-butilo. En otra de las realizaciones, el -alquilo(C₁-C₆) es un grupo *tert*-butilo y está sustituido en la posición *para* del grupo fenilo. En otra de las realizaciones, el -alquilo(C₁-C₆) es un grupo *iso*-propilo. En otra de las realizaciones, el -alquilo(C₁-C₆) es un grupo *iso*-propilo y está sustituido en la posición *para* del grupo fenilo.

45

[0147] En otra de las realizaciones, Ar₁ es un grupo pirazinilo, X es O, r es 1, m es 0, Ar₂ es



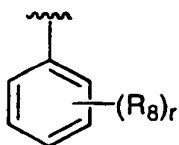
50

y R₈ es -CF₃. En otra de las realizaciones, el -CF₃ está sustituido en la posición 4 del grupo fenilo.

55

[0148] En otra de las realizaciones, Ar₁ es un grupo pirazinilo, X es O, r es 1, m es 0, Ar₂ es

60



y R₈ es -halo. En otra de las realizaciones, el -halo está sustituido en la posición *para* del grupo fenilo. En otra de las realizaciones, -halo es -Cl. En otra de las realizaciones, -halo es -Cl y está sustituido en la posición *para* del grupo fenilo.

En otra de las realizaciones, -halo es -Br. En otra de las realizaciones, -halo es -Br y está sustituido en la posición *para* del grupo fenilo. En otra de las realizaciones, -halo es I. En otra de las realizaciones, -halo es -I y está sustituido en la posición *para* del grupo fenilo. En otra de las realizaciones, -halo es -F. En otra de las realizaciones, -halo es -F y está sustituido en la posición *para* del grupo fenilo.

5

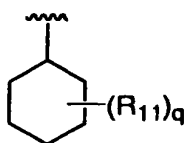
[0149] En otra de las realizaciones, Ar₁ es un grupo pirimidinilo, X es O, m es 0, y Ar₂ es un grupo benzotiazolilo.

[0150] En otra de las realizaciones, Ar₁ es un grupo pirimidinilo, X es O, m es 0, y Ar₂ es un grupo benzooxazolilo.

10 **[0151]** En otra de las realizaciones, Ar₁ es un grupo pirimidinilo, X es O, m es 0, y Ar₂ es un grupo benzoimidazolilo.

[0152] En otra de las realizaciones, Ar₁ es un grupo pirimidinilo, X es O, m es 0, y Ar₂ es

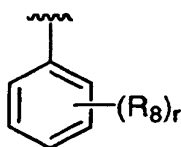
15



20

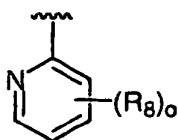
[0153] En otra de las realizaciones, Ar₁ es un grupo pirimidinilo, X es O, m es 0, y Ar₂ es

25



30 **[0154]** En otra de las realizaciones, Ar₁ es un grupo pirimidinilo, X es O, m es 0, y Ar₂ es

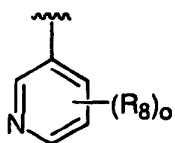
35



40 **[0155]** En otra de las realizaciones, Ar₁ es un grupo pirimidinilo, X es O, m es 0, y Ar₂ es

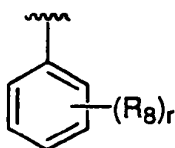
40

45



[0156] En otra de las realizaciones, Ar₁ es un grupo pirimidinilo, X es O, r es 1, m es 0, Ar₂ es

50



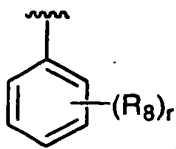
55

y R₈ es un -alquilo(C₁-C₆). En otra de las realizaciones, el -alquilo(C₁-C₆) está sustituido en la posición *para* del grupo fenilo. En otra de las realizaciones, el -alquilo(C₁-C₆) es un grupo *tert*-butilo. En otra de las realizaciones, el -alquilo(C₁-C₆) es un grupo *tert*-butilo y está sustituido en la posición *para* del grupo fenilo. En otra de las realizaciones, el -alquilo(C₁-C₆) es un grupo *iso*-propilo. En otra de las realizaciones, el -alquilo(C₁-C₆) es un grupo *iso*-propilo y está sustituido en la posición *para* del grupo fenilo.

60

[0157] En otra de las realizaciones, Ar₁ es un grupo pirimidinilo, X es O, r es 1, m es 0, Ar₂ es

5

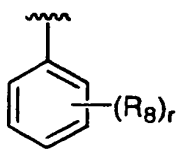


10

y R_8 es $-CF_3$. En otra de las realizaciones, el $-CF_3$ está sustituido en la posición 4 del grupo fenilo.

[0158] En otra de las realizaciones, Ar_1 es un grupo pirimidinilo, X es O, r es 1, m es 0, Ar_2 es

15



20

y R_8 es -halo. En otra de las realizaciones, el -halo está sustituido en la posición *para* del grupo fenilo. En otra de las realizaciones, -halo es -Cl. En otra de las realizaciones, -halo es -Cl y está sustituido en la posición *para* del grupo fenilo. En otra de las realizaciones, -halo es -Br. En otra de las realizaciones, -halo es -Br y está sustituido en la posición *para* del grupo fenilo. En otra de las realizaciones, -halo es -I. En otra de las realizaciones, -halo es -I y está sustituido en la posición *para* del grupo fenilo. En otra de las realizaciones, -halo es -F. En otra de las realizaciones, -halo es -F y está sustituido en la posición *para* del grupo fenilo.

25

[0159] En otra de las realizaciones, Ar_1 es un grupo tiadiazolilo, X es O, m es 0, y Ar_2 es un grupo benzotiazolilo.

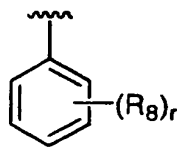
[0160] En otra de las realizaciones, Ar_1 es un grupo tiadiazolilo, X es O, m es 0, y Ar_2 es un grupo benzooxazolilo.

30

[0161] En otra de las realizaciones, Ar_1 es un grupo tiadiazolilo, X es O, m es 0, y Ar_2 es un grupo benzoimidazolilo.

[0162] En otra de las realizaciones, Ar_1 es un grupo tiadiazolilo, X es O, m es 0, y Ar_2 es

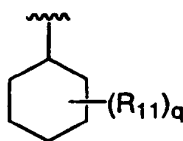
35



40

[0163] En otra de las realizaciones, Ar_1 es un grupo tiadiazolilo, X es O, m es 0, y Ar_2 es

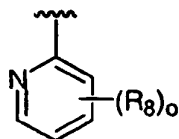
45



50

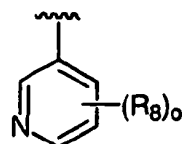
[0164] En otra de las realizaciones, Ar_1 es un grupo tiadiazolilo, X es O, m es 0, y Ar_2 es

55



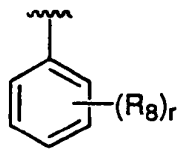
[0165] En otra de las realizaciones, Ar_1 es un grupo tiadiazolilo, X es O, m es 0, y Ar_2 es

60



[0166] En otra de las realizaciones, Ar₁ es un grupo tiadiazolilo, X es O, r es 1, m es 0, Ar₂ es

5



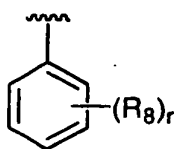
10

15

y R₈ es un -alquilo(C₁-C₆). En otra de las realizaciones, el -alquilo(C₁-C₆) está sustituido en la posición *para* del grupo fenilo. En otra de las realizaciones, el -alquilo(C₁-C₆) es un grupo *tert*-butilo. En otra de las realizaciones, el -alquilo(C₁-C₆) es un grupo *tert*-butilo y está sustituido en la posición *para* del grupo fenilo. En otra de las realizaciones, el -alquilo(C₁-C₆) es un grupo *iso*-propilo. En otra de las realizaciones, el -alquilo(C₁-C₆) es un grupo *iso*-propilo y está sustituido en la posición *para* del grupo fenilo.

[0167] En otra de las realizaciones, Ar₁ es un grupo tiadiazolilo, X es O, r es 1, m es 0, Ar₂ es

20

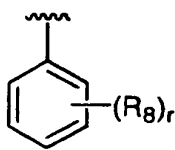


25

y R₈ es -CF₃. En otra de las realizaciones, el -CF₃ está sustituido en la posición *para* del grupo fenilo.

[0168] En otra de las realizaciones, Ar₁ es un grupo tiadiazolilo, X es O, r es 1, m es 0, Ar₂ es

30



35

y R₈ es -halo. En otra de las realizaciones, el -halo está sustituido en la posición *para* del grupo fenilo. En otra de las realizaciones, -halo es -Cl. En otra de las realizaciones, -halo es -Cl y está sustituido en la posición *para* del grupo fenilo. En otra de las realizaciones, -halo es -Br. En otra de las realizaciones, -halo es -Br y está sustituido en la posición *para* del grupo fenilo. En otra de las realizaciones, -halo es -I. En otra de las realizaciones, -halo es -I y está sustituido en la posición *para* del grupo fenilo. En otra de las realizaciones, -halo es -F. En otra de las realizaciones, -halo es -F y está sustituido en la posición *para* del grupo fenilo.

45

[0169] En los Compuestos de Fenileno que tienen un grupo R₃, el grupo R₃ se puede unir al átomo de carbono en la posición 2, 3, 5 y/o 6 del anillo de fenileno. En una de las realizaciones, un grupo R₃ está unido al carbono en la posición 2 del anillo de fenileno. En otra de las realizaciones, un grupo R₃ está unido al carbono en la posición 3 del anillo de fenileno. En otra de las realizaciones, un grupo R₃ está unido al carbono en la posición 5 del anillo de fenileno. En otra de las realizaciones, un grupo R₃ está unido al carbono en la posición 6 del anillo de fenileno.

50

[0170] En otra de las realizaciones, un grupo R₃ es un grupo -alquilo(C₁-C₁₀) y el grupo R₃ está unido al carbono en la posición 2 del anillo de fenileno. En otra de las realizaciones, un grupo R₃ es un grupo -alquilo(C₁-C₁₀), y el grupo R₃ está unido al carbono en la posición 3 del anillo de fenileno. En otra de las realizaciones, un grupo R₃ es un grupo -alquilo(C₁-C₁₀) y el grupo R₃ está unido al carbono en la posición 5 del anillo de fenileno. En otra de las realizaciones, un grupo R₃ es un grupo -alquilo(C₁-C₁₀) y el grupo R₃ está unido al carbono en la posición 6 del anillo de fenileno.

55

[0171] En otra de las realizaciones, un grupo R₃ es -CH₃ y el grupo R₃ está unido al carbono en la posición 2 del anillo de fenileno. En otra de las realizaciones, un grupo R₃ es -CH₃, y el grupo R₃ está unido al carbono en la posición 3 del anillo de fenileno. En otra de las realizaciones, un grupo R₃ es -CH₃ y el grupo R₃ está unido al carbono en la posición 5 del anillo de fenileno. En otra de las realizaciones, un grupo R₃ es -CH₃ y el grupo R₃ está unido al carbono en la posición 6 del anillo de fenileno.

60

[0172] En otra de las realizaciones, un grupo R₃ es -halo y el grupo R₃ está unido al carbono en la posición 2 del anillo de fenileno. En otra de las realizaciones, un grupo R₃ es -halo, y el grupo R₃ está unido al carbono en la posición 3 del anillo de fenileno. En otra de las realizaciones, un grupo R₃ es -halo y el grupo R₃ está unido al carbono en la posición 5

del anillo de fenileno. En otra de las realizaciones, un grupo R_3 es -halo y el grupo R_3 está unido al carbono en la posición 6 del anillo de fenileno.

5 **[0173]** En otra de las realizaciones, un grupo R_3 es -Cl y el grupo R_3 está unido al carbono en la posición 2 del anillo de fenileno. En otra de las realizaciones, un grupo R_3 es -Cl, y el grupo R_3 está unido al carbono en la posición 3 del anillo de fenileno. En otra de las realizaciones, un grupo R_3 es -Cl y el grupo R_3 está unido al carbono en la posición 5 del anillo de fenileno. En otra de las realizaciones, un grupo R_3 es -Cl y el grupo R_3 está unido al carbono en la posición 6 del anillo de fenileno.

10 **[0174]** En otra de las realizaciones, un grupo R_3 es -Br y el grupo R_3 está unido al carbono en la posición 2 del anillo de fenileno. En otra de las realizaciones, un grupo R_3 es -Br, y el grupo R_3 está unido al carbono en la posición 3 del anillo de fenileno. En otra de las realizaciones, un grupo R_3 es -Br y el grupo R_3 está unido al carbono en la posición 5 del anillo de fenileno. En otra de las realizaciones, un grupo R_3 es -Br y el grupo R_3 está unido al carbono en la posición 6 del anillo de fenileno.

15 **[0175]** En otra de las realizaciones, un grupo R_3 es -F y el grupo R_3 está unido al carbono en la posición 2 del anillo de fenileno. En otra de las realizaciones, un grupo R_3 es -F, y el grupo R_3 está unido al carbono en la posición 3 del anillo de fenileno. En otra de las realizaciones, un grupo R_3 es -F y el grupo R_3 está unido al carbono en la posición 5 del anillo de fenileno. En otra de las realizaciones, un grupo R_3 es -F y el grupo R_3 está unido al carbono en la posición 6 del anillo de fenileno.

20 **[0176]** En otra de las realizaciones, un grupo R_3 es -I y el grupo R_3 está unido al carbono en la posición 2 del anillo de fenileno. En otra de las realizaciones, un grupo R_3 es -I, y el grupo R_3 está unido al carbono en la posición 3 del anillo de fenileno. En otra de las realizaciones, un grupo R_3 es -I y el grupo R_3 está unido al carbono en la posición 5 del anillo de fenileno. En otra de las realizaciones, un grupo R_3 es -I y el grupo R_3 está unido al carbono en la posición 6 del anillo de fenileno.

25 **[0177]** En otra de las realizaciones, m es 1, el grupo R_3 es un grupo -alquilo(C_1-C_{10}), y el grupo R_3 está unido al carbono en la posición 2 del anillo de fenileno. En otra de las realizaciones, m es 1, el grupo R_3 es un grupo -alquilo(C_1-C_{10}), y el grupo R_3 está unido al carbono en la posición 3 del anillo de fenileno.

30 **[0178]** En otra de las realizaciones, m es 1, el grupo R_3 es $-CH_3$, y el grupo R_3 está unido al carbono en la posición 2 del anillo de fenileno. En otra de las realizaciones, m es 1, el grupo R_3 es $-CH_3$, y el grupo R_3 está unido al carbono en la posición 3 del anillo de fenileno.

35 **[0179]** En otra de las realizaciones, m es 1, el grupo R_3 es -halo, y el grupo R_3 está unido al carbono en la posición 2 del anillo de fenileno. En otra de las realizaciones, m es 1, el grupo R_3 es -halo, y el grupo R_3 está unido al carbono en la posición 3 del anillo de fenileno.

40 **[0180]** En otra de las realizaciones, m es 1, el grupo R_3 es -Cl, y el grupo R_3 está unido al carbono en la posición 2 del anillo de fenileno. En otra de las realizaciones, m es 1, el grupo R_3 es -Cl, y el grupo R_3 está unido al carbono en la posición 3 del anillo de fenileno.

45 **[0181]** En otra de las realizaciones, m es 1, el grupo R_3 es -Br, y el grupo R_3 está unido al carbono en la posición 2 del anillo de fenileno. En otra de las realizaciones, m es 1, el grupo R_3 es -Br, y el grupo R_3 está unido al carbono en la posición 3 del anillo de fenileno.

50 **[0182]** En otra de las realizaciones, m es 1, el grupo R_3 es -F, y el grupo R_3 está unido al carbono en la posición 2 del anillo de fenileno. En otra de las realizaciones, m es 1, el grupo R_3 es -F, y el grupo R_3 está unido al carbono en la posición 3 del anillo de fenileno.

55 **[0183]** En otra de las realizaciones, m es 1, el grupo R_3 es -I, y el grupo R_3 está unido al carbono en la posición 2 del anillo de fenileno. En otra de las realizaciones, m es 1, el grupo R_3 es -I, y el grupo R_3 está unido al carbono en la posición 3 del anillo de fenileno.

[0184] Se pueden obtener isómeros ópticos de los Compuestos de Fenileno mediante técnicas conocidas tales como la cromatografía quiral o la formación de sales diastereoméricas a partir de un ácido o base ópticamente activos.

60 **[0185]** Adicionalmente, uno o más hidrógenos, carbonos u otros átomos de un Compuesto de Fenileno se pueden sustituir por un isótopo del hidrógeno, carbono u otros átomos. Dichos compuestos, los cuales incluye la presente invención, son útiles como herramientas de investigación y diagnóstico en estudios farmacocinéticos del metabolismo y en ensayos de unión.

4.3 Compuestos de fenileno ilustrativos

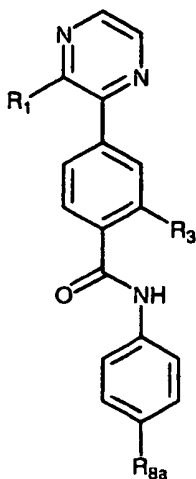
[0186] En las siguientes Tablas 1 a 10 se enumeran Compuestos de Fenileno ilustrativos.

5 [0187] Para la estructura química representada, por ejemplo, en el encabezamiento de cada una de las Tablas 1 a 5, a es de forma independiente 0 ó 1. Cuando a = 0, el grupo en la posición "a" es -H. Cuando a = 1, el grupo en la posición "a" (R_{8a}) es diferente a -H, es decir, es R_8 .

10 [0188] Para la estructura química representada, por ejemplo, en el encabezamiento de cada una de las Tablas 6 a 10, a es de forma independiente 0 ó 1. Cuando a = 0, el grupo en la posición "a" es -H. Cuando a = 1, el grupo en la posición "a" ($(R_8)_a$) es diferente a -H, es decir, es R_8 .

15 [0189] Para la estructura química representada, por ejemplo, en el encabezamiento de cada una de las Tablas 6 a 10, b es de forma independiente 0 ó 1. Cuando b = 0, el grupo en la posición "b" es -H. Cuando b = 1, el grupo en la posición "b" ($(R_8)_b$) es diferente a -H, es decir, es R_8 .

Tabla 1



(Ia)

y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, en la que:

Compuesto	R_1	R_{8a}
A1 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	-H
A2 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	- <i>tert</i> -butilo
A3 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	- <i>iso</i> -butilo
A4 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	- <i>sec</i> -butilo
A5 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	- <i>iso</i> -propilo
A6 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	- <i>n</i> -propilo
A7 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	-ciclohexilo
A8 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	- <i>tert</i> -butoxi
A9 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	- <i>iso</i> -propoxi
A10 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	-CF ₃
A11 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	-OCF ₃
A12 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	-Cl
A13 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	-Br
A14 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	-I
A15 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	- <i>n</i> -butilo
A16 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	- <i>n</i> -propilo
A17 (a, b, c, d, e, y f)	-F	-H
A18 (a, b, c, d, e, y f)	-F	- <i>tert</i> -butilo

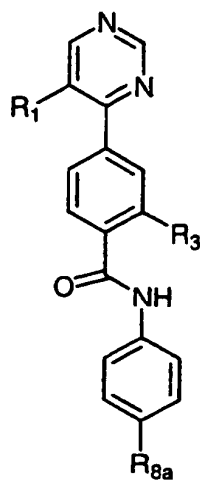
A19 (a, b, c, d, e, y f)	-F	- <i>iso</i> -butilo
A20 (a, b, c, d, e, y f)	-F	- <i>sec</i> -butilo
A21 (a, b, c, d, e, y f)	-F	- <i>iso</i> -propilo
A22 (a, b, c, d, e, y f)	-F	-n-propilo
A23 (a, b, c, d, e, y f)	-F	-ciclohexilo
A24 (a, b, c, d, e, y f)	-F	- <i>tert</i> -butoxi
A25 (a, b, c, d, e, y f)	-F	- <i>iso</i> -propoxi
A26 (a, b, c, d, e, y f)	-F	-CF ₃
A27 (a, b, c, d, e, y f)	-F	-OCF ₃
A28 (a, b, c, d, e, y f)	-F	-Cl
A29 (a, b, c, d, e, y f)	-F	-Br
A30 (a, b, c, d, e, y f)	-F	-I
A31 (a, b, c, d, e, y f)	-F	-n-butilo
A32 (a, b, c, d, e, y f)	-F	-n-propilo
A33 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	-H
A34 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	- <i>iso</i> -butilo
A35 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	- <i>tert</i> -butilo
A36 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	- <i>sec</i> -butilo
A37 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo
A38 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	-n-propilo
A39 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	-ciclohexilo
A40 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	- <i>tert</i> -butoxi
A41 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	- <i>iso</i> -propoxi
A42 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	-CF ₃
A43 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	-OCF ₃
A44 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	-Cl
A45 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	-Br
A46 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	-I
A47 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	-n-butilo
A48 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	-n-propilo
A49 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	-H
A50 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	- <i>tert</i> -butilo
A51 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	- <i>iso</i> -butilo
A52 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	- <i>sec</i> -butilo
A53 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo
A54 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	-n-propilo
A55 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	-ciclohexilo
A56 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	- <i>tert</i> -butoxi
A57 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	- <i>iso</i> -propoxi
A58 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	-CF ₃
A59 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	-OCF ₃
A60 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	-Cl
A61 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	-Br
A62 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	-I
A63 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	-n-butilo
A64 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	-n-propilo
A65 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butilo
A66 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	-H
A67 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	- <i>iso</i> -butilo
A68 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	- <i>sec</i> -butilo
A69 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo

A70 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	-n-propilo
A71 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	-ciclohexilo
A72 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butoxi
A73 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propoxi
A74 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	-CF ₃
A75 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	-OCF ₃
A76 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	-Cl
A77 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	-Br
A78 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	-I
A79 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	-n-butilo
A80 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	-n-propilo
A81 (a, b, c, d, e, y f)	-Br	-H
A82 (a, b, c, d, e, y f)	-Br	- <i>tert</i> -butilo
A83 (a, b, c, d, e, y f)	-Br	- <i>iso</i> -butilo
A84 (a, b, c, d, e, y f)	-Br	- <i>sec</i> -butilo
A85 (a, b, c, d, e, y f)	-Br	- <i>iso</i> -propilo
A86 (a, b, c, d, e, y f)	-Br	-n-propilo
A87 (a, b, c, d, e, y f)	-Br	-ciclohexilo
A88 (a, b, c, d, e, y f)	-Br	- <i>tert</i> -butoxi
A89 (a, b, c, d, e, y f)	-Br	- <i>iso</i> -propoxi
A90 (a, b, c, d, e, y f)	-Br	-CF ₃
A91 (a, b, c, d, e, y f)	-Br	-OCF ₃
A92 (a, b, c, d, e, y f)	-Br	-Cl
A93 (a, b, c, d, e, y f)	-Br	-Br
A94 (a, b, c, d, e, y f)	-Br	-I
A95 (a, b, c, d, e, y f)	-Br	-n-butilo
A96 (a, b, c, d, e, y f)	-Br	-n-propilo
A97 (a, b, c, d, e, y f)	-I	- <i>tert</i> -butilo
A98 (a, b, c, d, e, y f)	-I	-H
A99 (a, b, c, d, e, y f)	-I	- <i>iso</i> -butilo
A100 (a, b, c, d, e, y f)	-I	- <i>sec</i> -butilo
A 101 (a, b, c, d, e, y f)	-I	- <i>iso</i> -propilo
A102 (a, b, c, d, e, y f)	-I	-n-propilo
A103 (a, b, c, d, e, y f)	-I	-ciclohexilo
A104 (a, b, c, d, e, y f)	-I	- <i>tert</i> -butoxi
A105 (a, b, c, d, e, y f)	-I	- <i>iso</i> -propoxi
A106 (a, b, c, d, e, y f)	-I	-CF ₃
A107 (a, b, c, d, e, y f)	-I	-OCF ₃
A108 (a, b, c, d, e, y f)	-I	-Cl
A109 (a, b, c, d, e, y f)	-I	-Br
A110 (a, b, c, d, e, y f)	-I	-I
A111 (a, b, c, d, e, y f)	-I	-n-butilo
A112 (a, b, c, d, e, y f)	-I	-n-propilo

[0190] En la columna designada "Compuesto":

- (a) significa que R₃ es -CH₃;
- (b) significa que R₃ es -Cl;
- (c) significa que R₃ es -Br;
- (d) significa que R₃ es -I;
- (e) significa que R₃ es -F; y
- (f) significa que R₃ es -H, es decir, en la fórmula (I) m = 0.

Tabla 2



(Ib)

y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, en la que:

Compuesto	R ₁	R _{8a}
B1 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	-H
B2 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	- <i>tert</i> -butilo
B3 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	- <i>iso</i> -butilo
B4 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	- <i>sec</i> -butilo
B5 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	- <i>iso</i> -propilo
B6 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	-n- propilo
B7 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	-ciclohexilo
B8 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	- <i>tert</i> -butoxi
B9 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	- <i>iso</i> -propoxi
B10 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	-CF ₃
B11 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	-OCF ₃
B12 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	-Cl
B13 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	-Br
B14 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	-I
B15 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	-n- butilo
B16 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	-n- propilo
B17 (a, b, c, d, e, y f)	-F	-H
B18 (a, b, c, d, e, y f)	-F	- <i>tert</i> -butilo
B19 (a, b, c, d, e, y f)	-F	- <i>iso</i> -butilo
B20 (a, b, c, d, e, y f)	-F	- <i>sec</i> -butilo
B21 (a, b, c, d, e, y f)	-F	- <i>iso</i> -propilo
B22 (a, b, c, d, e, y f)	-F	-n- propilo
B23 (a, b, c, d, e, y f)	-F	-ciclohexilo
B24 (a, b, c, d, e, y f)	-F	- <i>tert</i> -butoxi
B25 (a, b, c, d, e, y f)	-F	- <i>iso</i> -propoxi
B26 (a, b, c, d, e, y f)	-F	-CF ₃
B27 (a, b, c, d, e, y f)	-F	-OCF ₃
B28 (a, b, c, d, e, y f)	-F	-Cl
B29 (a, b, c, d, e, y f)	-F	-Br

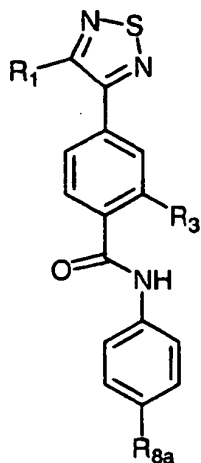
B30 (a, b, c, d, e, y f)	-F	-I
B31 (a, b, c, d, e, y f)	-F	-n- butilo
B32 (a, b, c, d, e, y f)	-F	-n- propilo
B33 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	-H
B34 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	-iso-butilo
B35 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	- <i>tert</i> -butilo
B36 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	- <i>sec</i> -butilo
B37 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo
B38 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	-n- propilo
B39 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	-ciclohexilo
B40 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	- <i>tert</i> -butoxi
B41 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	- <i>iso</i> -propoxi
B42 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	-CF ₃
B43 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	-OCF ₃
B44 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	-Cl
B45 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	-Br
B46 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	-I
B47 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	-n- butilo
B48 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	-n- propilo
B49 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	-H
B50 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	- <i>tert</i> -butilo
B51 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	- <i>iso</i> -butilo
B52 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	- <i>sec</i> -butilo
B53 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo
B54 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	-n- propilo
B55 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	-ciclohexilo
B56 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	- <i>tert</i> -butoxi
B57 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	- <i>iso</i> -propoxi
B58 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	-CF ₃
B59 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	-OCF ₃
B60 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	-Cl
B61 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	-Br
B62 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	-I
B63 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	-n- butilo
B64 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	-n- propilo
B65 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butilo
B66 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	-H
B67 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	- <i>iso</i> -butilo
B68 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	- <i>sec</i> -butilo
B69 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo
B70 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	-n- propilo
B71 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	-ciclohexilo
B72 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butoxi
B73 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propoxi
B74 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	-CF ₃
B75 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	-OCF ₃
B76 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	-Cl
B77 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	-Br
B78 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	-I
B79 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	-n- butilo

B80 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	-n- propilo
B81 (a, b, c, d, e, y f)	-Br	-H
B82 (a, b, c, d, e, y f)	-Br	- <i>tert</i> -butilo
B83 (a, b, c, d, e, y f)	-Br	- <i>iso</i> -butilo
B84 (a, b, c, d, e, y f)	-Br	- <i>sec</i> -butilo
B85 (a, b, c, d, e, y f)	-Br	- <i>iso</i> -propilo
B86 (a, b, c, d, e, y f)	-Br	-n- propilo
B87 (a, b, c, d, e, y f)	-Br	-ciclohexilo
B88 (a, b, c, d, e, y f)	-Br	- <i>tert</i> -butoxi
B89 (a, b, c, d, e, y f)	-Br	- <i>iso</i> -propoxi
B90 (a, b, c, d, e, y f)	-Br	-CF ₃
B91 (a, b, c, d, e, y f)	-Br	-OCF ₃
B92 (a, b, c, d, e, y f)	-Br	-Cl
B93 (a, b, c, d, e, y f)	-Br	-Br
B94 (a, b, c, d, e, y f)	-Br	-I
B95 (a, b, c, d, e, y f)	-Br	-n- butilo
B96 (a, b, c, d, e, y f)	-Br	-n- propilo
B97 (a, b, c, d, e, y f)	-I	- <i>tert</i> -butilo
B98 (a, b, c, d, e, y f)	-I	-H
B99 (a, b, c, d, e, y f)	-I	- <i>iso</i> -butilo
B100 (a, b, c, d, e, y f)	-I	- <i>sec</i> -butilo
B101 (a, b, c, d, e, y f)	-I	- <i>iso</i> -propilo
B102 (a, b, c, d, e, y f)	-I	-n- propilo
B103 (a, b, c, d, e, y f)	-I	-ciclohexilo
B104 (a, b, c, d, e, y f)	-I	- <i>tert</i> -butoxi
B105 (a, b, c, d, e, y f)	-I	- <i>iso</i> -propoxi
B106 (a, b, c, d, e, y f)	-I	-CF ₃
B107 (a, b, c, d, e, y f)	-I	-OCF ₃
B108 (a, b, c, d, e, y f)	-I	-Cl
B109 (a, b, c, d, e, y f)	-I	-Br
B110 (a, b, c, d, e, y f)	-I	-I
B111 (a, b, c, d, e, y f)	-I	-n-butilo
B112 (a, b, c, d, e, y f)	-I	-n-propilo

[0191] En la columna designada "Compuesto":

- (a) significa que R₃ es -CH₃;
- (b) significa que R₃ es -Cl;
- (c) significa que R₃ es -Br;
- (d) significa que R₃ es -I;
- (e) significa que R₃ es -F; y
- (f) significa que R₃ es -H, es decir, en la fórmula (I) m = 0.

Tabla 4



(Id)

y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, en la que:

Compuesto	R ₁	R _{8a}
D1 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	-H
D2 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	- <i>tert</i> -butilo
D3 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	- <i>iso</i> -butilo
D4 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	- <i>sec</i> -butilo
D5 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	- <i>iso</i> -propilo
D6 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	- <i>n</i> -propilo
D7 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	-ciclohexilo
D8 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	- <i>tert</i> -butoxi
D9 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	- <i>iso</i> -propoxi
D10 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	-CF ₃
D11 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	-OCF ₃
D12 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	-Cl
D13 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	-Br
D14 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	-I
D15 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	- <i>n</i> -butilo
D16 (a, b, c, d, e, y f)	-Cl	- <i>n</i> -propilo
D17 (a, b, c, d, e, y f)	-F	-H
D18 (a, b, c, d, e, y f)	-F	- <i>tert</i> -butilo
D19 (a, b, c, d, e, y f)	-F	- <i>iso</i> -butilo
D20 (a, b, c, d, e, y f)	-F	- <i>sec</i> -butilo
D21 (a, b, c, d, e, y f)	-F	- <i>iso</i> -propilo
D22 (a, b, c, d, e, y f)	-F	- <i>n</i> -propilo
D23 (a, b, c, d, e, y f)	-F	-ciclohexilo
D24 (a, b, c, d, e, y f)	-F	- <i>tert</i> -butoxi
D25 (a, b, c, d, e, y f)	-F	- <i>iso</i> -propoxi
D26 (a, b, c, d, e, y f)	-F	-CF ₃
D27 (a, b, c, d, e, y f)	-F	-OCF ₃
D28 (a, b, c, d, e, y f)	-F	-Cl
D29 (a, b, c, d, e, y f)	-F	-Br

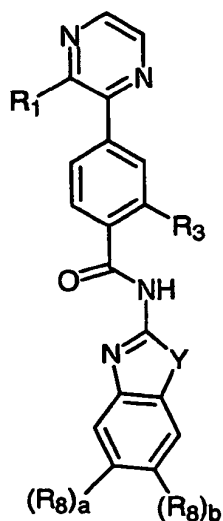
D30 (a, b, c, d, e, y f)	-F	-I
D31 (a, b, c, d, e, y f)	-F	-n- butilo
D32 (a, b, c, d, e, y f)	-F	-n- propilo
D33 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	-H
D34 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	-iso-butilo
D35 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	-tert-butilo
D36 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	-sec-butilo
D37 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	-iso-propilo
D38 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	-n- propilo
D39 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	-ciclohexilo
D40 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	-tert-butoxi
D41 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	-iso-propoxi
D42 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	-CF ₃
D43 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	-OCF ₃
D44 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	-Cl
D45 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	-Br
D46 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	-I
D47 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	-n- butilo
D48 (a, b, c, d, e, y f)	-CH ₃	-n- propilo
D49 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	-H
D50 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	-tert-butilo
D51 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	-iso-butilo
D52 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	-sec-butilo
D53 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	-iso-propilo
D54 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	-n- propilo
D55 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	-ciclohexilo
D56 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	-tert-butoxi
D57 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	-iso-propoxi
D58 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	-CF ₃
D59 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	-OCF ₃
D60 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	-Cl
D61 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	-Br
D62 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	-I
D63 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	-n- butilo
D64 (a, b, c, d, e, y f)	-CF ₃	-n- propilo
D65 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	-tert-butilo
D66 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	-H
D67 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	-iso-butilo
D68 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	-sec-butilo
D69 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	-iso-propilo
D70 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	-n- propilo
D71 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	-ciclohexilo
D72 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	-tert-butoxi
D73 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	-iso-propoxi
D74 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	-CF ₃
D75 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	-OCF ₃
D76 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	-Cl
D77 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	-Br
D78 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	-I
D79 (a, b, c, d, e, y f)	-CHF ₂	-n- butilo

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

[0192] En la columna designada "Compuesto":

- (a) significa que R₃ es -CH₃;
- (b) significa que R₃ es -Cl;
- (c) significa que R₃ es -Br;
- (d) significa que R₃ es -I;
- (e) significa que R₃ es -F; y
- (f) significa que R₃ es -H, es decir, en la fórmula (I) m = 0.

Tabla 6



(Ic)

y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, en la que:

Compuesto	Y	R ₁	(R ₈) _a	(R ₈) _b
F1 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Cl	-Cl	-H
F2 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Cl	-Br	-H
F3 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Cl	-F	-H
F4 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Cl	-CH ₃	-H
F5 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Cl	-CF ₃	-H
F6 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Cl	-OCH ₃	-H
F7 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
F8 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Cl	-OCF ₃	-H
F9 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Cl	- <i>tert</i> -butilo	-H
F10 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
F11 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
F12 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Cl	-H	-H
F13 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Cl	-H	-Cl
F14 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Cl	-H	-Br
F15 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Cl	-H	-F
F16 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Cl	-H	-CH ₃
F17 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Cl	-H	-CF ₃
F18 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Cl	-H	-OCH ₃
F19 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
F20 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Cl	-H	-OCF ₃
F21 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Cl	-H	- <i>tert</i> -butilo
F22 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
F23 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-Cl	-H
F24 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-Br	-H
F25 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-F	-H
F26 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-CH ₃	-H
F27 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-CF ₃	-H
F28 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-OCH ₃	-H
F29 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
F30 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-OCF ₃	-H

F31 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	- <i>tert</i> -butilo	-H
F32 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
F33 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
F34 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-H	-H
F35 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-H	-Cl
F36 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-H	-Br
F37 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-H	-F
F38 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-H	-CH ₃
F39 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-H	-CF ₃
F40 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₃
F41 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
F42 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-H	-OCF ₃
F43 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-H	- <i>tert</i> -butilo
F44 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
F45 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-Cl	-H
F46 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-Br	-H
F47 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-F	-H
F48 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-CH ₃	-H
F49 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-CF ₃	-H
F50 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-OCH ₃	-H
F51 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
F52 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-OCF ₃	-H
F53 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	- <i>tert</i> -butilo	-H
F54 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
F55 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
F56 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-H	-H
F57 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-H	-Cl
F58 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-H	-Br
F59 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-H	-F
F60 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-H	-CH ₃
F61 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-H	-CF ₃
F62 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₃
F63 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
F64 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-H	-OCF ₃
F65 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-H	- <i>tert</i> -butilo
F66 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
F67 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-Cl	-H
F68 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-Br	-H
F69 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-F	-H
F70 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-H
F71 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-CF ₃	-H
F72 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
F73 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
F74 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
F75 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butilo	-H
F76 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
F77 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
F78 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-H	-H
F79 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-H	-Cl
F80 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-H	-Br
F81 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-H	-F
F82 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-H	-CH ₃
F83 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-H	-CF ₃
F84 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₃

F85 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
F86 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
F87 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-H	- <i>tert</i> -butilo
F88 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
F89 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-Br	-H
F90 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-Cl	-H
F91 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-F	-H
F92 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-CH ₃	-H
F93 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-CF ₃	-H
F94 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-OCH ₃	-H
F95 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
F96 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-OCF ₃	-H
F97 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	- <i>tert</i> -butilo	-H
F98 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
F99 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-CH ₃	-CH ₃
F100 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-H	-H
F101 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-H	-Cl
F102 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-H	-Br
F103 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-H	-F
F104 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-H	-CH ₃
F105 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-H	-CF ₃
F106 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-H	-OCH ₃
F107 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
F108 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-H	-OCF ₃
F109 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-H	- <i>tert</i> -butilo
F110 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
F111 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-Cl	-H
F112 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-Br	-H
F113 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-F	-H
F114 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-CH ₃	-H
F115 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-CF ₃	-H
F116 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-OCH ₃	-H
F117 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
F118 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-OCF ₃	-H
F119 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	- <i>tert</i> -butilo	-H
F120 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
F121 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-CH ₃	-CH ₃
F122 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-H	-H
F123 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-H	-Cl
F124 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-H	-Br
F125 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-H	-F
F126 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-H	-CH ₃
F127 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-H	-CF ₃
F128 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-H	-OCH ₃
F129 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
F130 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-H	-OCF ₃
F131 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-H	- <i>tert</i> -butilo
F132 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo
F133 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-Cl	-H
F134 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-Br	-H
F135 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-F	-H
F136 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-CH ₃	-H
F137 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-CF ₃	-H
F138 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-OCH ₃	-H

ES 2 360 152 T3

F139 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
F140 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-OCF ₃	-H
F141 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	- <i>tert</i> -butilo	-H
F142 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
F143 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
F144 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-H	-H
F145 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-H	-CH ₃
F146 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-H	-Cl
F147 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-H	-Br
F148 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-H	-F
F149 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-H	-CF ₃
F150 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-H	-OCH ₃
F151 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
F152 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-H	-OCF ₃
F153 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-H	- <i>tert</i> -butilo
F154 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
F155 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-Cl	-H
F156 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-Br	-H
F157 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-F	-H
F158 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-CH ₃	-H
F159 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-CF ₃	-H
F160 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-OCH ₃	-H
F161 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
F162 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-OCF ₃	-H
F163 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	- <i>tert</i> -butilo	-H
F164 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
F165 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
F166 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-H	-H
F167 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-H	-Cl
F168 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-H	-Br
F169 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-H	-F
F170 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-H	-CH ₃
F171 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-H	-CF ₃
F172 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-H	-OCH ₃
F173 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
F174 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-H	-OCF ₃
F175 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-H	- <i>tert</i> -butilo
F176 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
F177 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-Cl	-H
F178 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-Br	-H
F179 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-F	-H
F180 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-CH ₃	-H
F181 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-CF ₃	-H
F182 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-OCH ₃	-H
F183 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
F184 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-OCF ₃	-H
F185 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	- <i>tert</i> -butilo	-H
F186 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
F187 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
F188 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-H	-H
F189 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-H	-Cl
F190 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-H	-Br
F191 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-H	-F
F192 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-H	-CH ₃

F193 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-H	-CF ₃
F194 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-H	-OCH ₃
F195 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
F196 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-H	-OCF ₃
F197 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-H	- <i>tert</i> -butilo
F198 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
F199 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-Cl	-H
F200 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-Br	-H
F201 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-F	-H
F202 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-CH ₃	-H
F203 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-CF ₃	-H
F204 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
F205 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
F206 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
F207 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butilo	-H
F208 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
F209 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
F210 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-H	-H
F211 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-H	-Cl
F212 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-H	-Br
F213 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-H	-F
F214 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-H	-CH ₃
F215 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-H	-CF ₃
F216 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
F217 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
F218 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
F219 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-H	- <i>tert</i> -butilo
F220 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
F221 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-Br	-H
F222 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-Cl	-H
F223 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-F	-H
F224 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-CH ₃	-H
F225 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-CF ₃	-H
F226 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-OCH ₃	-H
F227 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
F228 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-OCF ₃	-H
F229 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	- <i>tert</i> -butilo	-H
F230 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
F231 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-CH ₃	-CH ₃
F232 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-H	-H
F233 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-H	-H -Cl
F234 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-H	-H -Br
F235 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-H	-H -F
F236 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-H	-H -CH ₃
F237 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-H	-H -CF ₃
F238 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-H	-H -OCH ₃
F239 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
F240 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-H	-OCF ₃
F241 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-H	- <i>tert</i> -butilo
F242 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
F243 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-Cl	-H
F244 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-Br	-H
F245 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-F	-H
F246 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-CH ₃	-H

F247 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-CF ₃	-H
F248 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-OCH ₃	-H
F249 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
F250 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-OCF ₃	-H
F251 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	- <i>tert</i> -butilo	-H
F252 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
F253 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-CH ₃	-CH ₃
F254 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-H	-H
F255 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-H	-Cl
F256 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-H	-Br
F257 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-H	-F
F258 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-H	-CH ₃
F259 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-H	-CF ₃
F260 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-H	-OCH ₃
F261 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
F262 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-H	-OCF ₃
F263 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-H	- <i>tert</i> -butilo
F264 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo
F265 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-Cl	-H
F266 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-Br	-H
F267 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-F	-H
F268 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-CH ₃	-H
F269 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-CF ₃	-H
F270 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-OCH ₃	-H
F271 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
F272 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-OCF ₃	-H
F273 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	- <i>tert</i> -butilo	-H
F274 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
F275 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
F276 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-H	-H
F277 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-H	-CH ₃
F278 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-H	-Cl
F279 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-H	-Br
F280 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-H	-F
F281 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-H	-CF ₃
F282 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-H	-OCH ₃
F283 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
F284 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-H	-OCF ₃
F285 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-H	- <i>tert</i> -butilo
F286 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
F287 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-Cl	-H
F288 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-Br	-H
F289 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-F	-H
F290 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-H
F291 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-CF ₃	-H
F292 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-OCH ₃	-H
F293 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
F294 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-OCF ₃	-H
F295 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	- <i>tert</i> -butilo	-H
F296 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
F297 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
F298 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-H	-H
F299 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-H	-Cl
F300 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-H	-Br

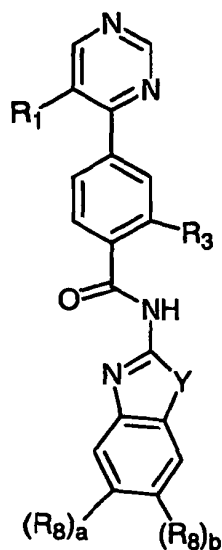
F301 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-H	-F
F302 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-H	-CH ₃
F303 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-H	-CF ₃
F304 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₃
F305 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
F306 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-H	-OCF ₃
F307 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-H	<i>-tert-butilo</i>
F308 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-H	<i>-iso-propilo</i>
F309 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-Cl	-H
F310 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-Br	-H
F311 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-F	-H
F312 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-H
F313 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-CF ₃	-H
F314 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-OCH ₃	-H
F315 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
F316 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-OCF ₃	-H
F317 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	<i>-tert-butilo</i>	-H
F318 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	<i>-iso-propilo</i>	-H
F319 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
F320 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-H	-H
F321 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-H	-Cl
F322 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-H	-Br
F323 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-H	-F
F324 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-H	-CH ₃
F325 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-H	-CF ₃
F326 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₃
F327 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
F328 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-H	-OCF ₃
F329 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-H	<i>-tert-butilo</i>
F330 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-H	<i>-iso-propilo</i>
F331 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-Cl	-H
F332 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-Br	-H
F333 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-F	-H
F334 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-H
F335 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-CF ₃	-H
F336 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
F337 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
F338 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
F339 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	<i>-tert-butilo</i>	-H
F340 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	<i>-iso-propilo</i>	-H
F341 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
F342 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-H	-H
F343 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-H	-Cl
F344 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-H	-Br
F345 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-H	-F
F346 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-H	-CH ₃
F347 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-H	-CF ₃
F348 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
F349 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
F350 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
F351 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-H	<i>-tert-butilo</i>
F352 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-H	<i>-iso-propilo</i>
F353 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-Br	-H
F354 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-Cl	-H

F355 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-F	-H
F356 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-CH ₃	-H
F357 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-CF ₃	-H
F358 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-OCH ₃	-H
F359 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
F360 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-OCF ₃	-H
F361 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	- <i>tert</i> -butilo	-H
F362 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
F363 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-CH ₃	-CH ₃
F364 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-H	-H
F365 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-H	-Cl
F366 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-H	-Br
F367 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-H	-F
F368 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-H	-CH ₃
F369 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-H	-CF ₃
F370 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-H	-OCH ₃
F371 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
F372 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-H	-OCF ₃
F373 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-H	- <i>tert</i> -butilo
F374 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
F375 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-Cl	-H
F376 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-Br	-H
F377 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-F	-H
F378 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-CH ₃	-H
F379 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-CF ₃	-H
F380 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-OCH ₃	-H
F381 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
F382 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-OCF ₃	-H
F383 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	- <i>tert</i> -butilo	-H
F384 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
F385 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-CH ₃	-CH ₃
F386 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-H	-H
F387 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-H	-Cl
F388 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-H	-Br
F389 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-H	-F
F390 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-H	-CH ₃
F391 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-H	-CF ₃
F392 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-H	-OCH ₃
F393 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
F394 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-H	-OCF ₃
F395 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-H	- <i>tert</i> -butilo
F396 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo

[0193] En la columna designada "Compuesto":

- (a) significa que R₃ es -CH₃;
- (b) significa que R₃ es -Cl;
- (c) significa que R₃ es -Br;
- (d) significa que R₃ es -I;
- (e) significa que R₃ es -F; y
- (f) significa que R₃ es -H, es decir, en la fórmula (I) m = 0.

Tabla 7



(If)

y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, en la que:

Compuesto	Y	R ₁	(R ₈) _a	(R ₈) _b
G1 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Cl	-Cl	-H
G2 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Cl	-Br	-H
G3 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Cl	-F	-H
G4 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Cl	-CH ₃	-H
G5 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Cl	-CF ₃	-H
G6 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Cl	-OCH ₃	-H
G7 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
G8 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Cl	-OCF ₃	-H
G9 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Cl	- <i>tert</i> -butilo	-H
G10 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
G11 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
G12 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Cl	-H	-H
G13 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Cl	-H	-Cl
G14 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Cl	-H	-Br
G15 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Cl	-H	-F
G16 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Cl	-H	-CH ₃
G17 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Cl	-H	-CF ₃
G18 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Cl	-H	-OCH ₃
G19 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
G20 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Cl	-H	-OCF ₃
G21 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Cl	-H	- <i>tert</i> -butilo
G22 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
G23 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-Cl	-H
G24 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-Br	-H
G25 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-F	-H
G26 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-CH ₃	-H
G27 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-CF ₃	-H
G28 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-OCH ₃	-H
G29 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
G30 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-OCF ₃	-H

G31 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	- <i>tert</i> -butilo	-H
G32 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
G33 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
G34 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-H	-H
G35 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-H	-Cl
G36 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-H	-Br
G37 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-H	-F
G38 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-H	-CH ₃
G39 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-H	-CF ₃
G40 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₃
G41 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
G42 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-H	-OCF ₃
G43 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-H	- <i>tert</i> -butilo
G44 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
G45 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-Cl	-H
G46 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-Br	-H
G47 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-F	-H
G48 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-CH ₃	CH
G49 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-CF ₃	-H
G50 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-OCH ₃	-H
G51 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
G52 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-OCF ₃	-H
G53 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	- <i>tert</i> -butilo	-H
G54 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
G55 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
G56 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-H	-H
G57 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-H	-Cl
G58 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-H	-Br
G59 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-H	-F
G60 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-H	-CH ₃
G61 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-H	-CF ₃
G62 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₃
G63 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
G64 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-H	-OCF ₃
G65 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-H	- <i>tert</i> -butilo
G66 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
G67 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-Cl	-H
G68 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-Br	-H
G69 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-F	-H
G70 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-H
G71 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-CF ₃	-H
G72 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
G73 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
G74 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
G75 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butilo	-H
G76 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
G77 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
G78 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-H	-H
G79 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-H	-Cl
G80 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-H	-Br
G81 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-H	-F
G82 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-H	-CH ₃
G83 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-H	-CF ₃

G84 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
G85 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
G86 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
G97 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-H	- <i>tert</i> -butilo
G88 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
G89 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-Br	-H
G90 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-Cl	-H
G91 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-F	-H
G92 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-CH ₃	-H
G93 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-CF ₃	-H
G94 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-OCH ₃	-H
G95 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
G96 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-OCF ₃	-H
G97 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	- <i>tert</i> -butilo	-H
G98 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
G99 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-CH ₃	-CH ₃
G100 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-H	-H
G101 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-H	-Cl
G102 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-H	-Br
G103 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-H	-F
G104 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-H	-CH ₃
G105 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-H	-CF ₃
G106 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-H	-OCH ₃
G107 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
G108 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-H	-OCF ₃
G109 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-H	- <i>tert</i> -butilo
G110 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
G111 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-Cl	-H
G112 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-Br	-H
G113 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-F	-H
G114 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-CH ₃	-H
G115 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-CF ₃	-H
G116 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-OCH ₃	-H
G117 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
G118 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-OCF ₃	-H
G119 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	- <i>tert</i> -butilo	-H
G120 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
G121 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-CH ₃	-CH ₃
G122 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-H	-H
G123 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-H	-Cl
G124 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-H	-Br
G125 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-H	-F
G126 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-H	-CH ₃
G127 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-H	-CF ₃
G128 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-H	-OCH ₃
G129 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
G130 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-H	-OCF ₃
G131 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-H	- <i>tert</i> -butilo
G132 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo
G133 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-Cl	-H
G134 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-Br	-H
G135 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-F	-H
G136 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-CH ₃	-H

G137 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-CF ₃	-H
G138 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-OCH ₃	-H
G139 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
G140 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-OCF ₃	-H
G141 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	- <i>tert</i> -butilo	-H
G142 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
G143 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
G144 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-H	-H
G145 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-H	-CH ₃
G146 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-H	-Cl
G147 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-H	-Br
G148 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-H	-F
G149 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-H	-CF ₃
G150 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-H	-OCH ₃
G151 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
G152 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-H	-OCF ₃
G153 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-H	- <i>tert</i> -butilo
G154 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
G155 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-Cl	-H
G156 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-Br	-H
G157 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-F	-H
G158 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-CH ₃	-H
G159 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-CF ₃	-H
G160 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-OCH ₃	-H
G161 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
G162 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-OCF ₃	-H
G163 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	- <i>tert</i> -butilo	-H
G164 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
G165 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
G166 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-H	-H
G167 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-H	-Cl
G168 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-H	-Br
G169 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-H	-F
G170 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-H	-CH ₃
G171 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-H	-CF ₃
G172 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-H	-OCH ₃
G173 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
G174 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-H	-OCF ₃
G175 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-H	- <i>tert</i> -butilo
G176 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
G177 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-Cl	-H
G178 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-Br	-H
G179 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-F	-H
G180 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-CH ₃	-H
G181 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-CF ₃	-H
G182 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-OCH ₃	-H
G183 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
G184 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-OCF ₃	-H
G185 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	- <i>tert</i> -butilo	-H
G186 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
G187 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
G188 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-H	-H
G189 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-H	-Cl

ES 2 360 152 T3

G190 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-H	-Br
G191 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-H	-F
G192 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-H	-CH ₃
G193 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-H	-CF ₃
G194 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-H	-OCH ₃
G195 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
G196 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-H	-OCF ₃
G197 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-H	- <i>tert</i> -butilo
G198 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
G199 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-Cl	-H
G200 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-Br	-H
G201 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-F	-H
G202 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-CH ₃	-H
G203 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-CF ₃	-H
G204 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
G205 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
G206 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
G207 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butilo	-H
G208 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
G209 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
G210 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-H	-H
G211 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-H	-Cl
G212 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-H	-Br
G213 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-H	-F
G214 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-H	-CH ₃
G215 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-H	-CF ₃
G216 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
G217 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
G218 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
G219 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-H	- <i>tert</i> -butilo
G220 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
G221 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-Br	-H
G222 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-Cl	-H
G223 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-F	-H
G224 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-CH ₃	-H
G225 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-CF ₃	-H
G226 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-OCH ₃	-H
G227 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
G228 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-OCF ₃	-H
G229 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	- <i>tert</i> -butilo	-H
G230 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
G231 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-CH ₃	-CH ₃
G232 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-H	-H
G233 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-H	-Cl
G234 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-H	-Br
G235 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-H	-F
G236 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-H	-CH ₃
G237 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-H	-CF ₃
G238 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-H	-OCH ₃
G239 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
G240 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-H	-OCF ₃
G241 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-H	- <i>tert</i> -butilo
G242 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo

G243 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-Cl	-H
G244 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-Br	-H
G245 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-F	-H
G246 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-CH ₃	-H
G247 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-CF ₃	-H
G248 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-OCH ₃	-H
G249 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
G250 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-OCF ₃	-H
G251 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	- <i>tert</i> -butilo	-H
G252 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
G253 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-CH ₃	-CH ₃
G254 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-H	-H
G255 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-H	-Cl
G256 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-H	-Br
G257 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-H	-F
G258 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-H	-CH ₃
G259 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-H	-CF ₃
G260 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-H	-OCH ₃
G261 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
G262 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-H	-OCF ₃
G263 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-H	- <i>tert</i> -butilo
G264 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo
G265 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-Cl	-H
G266 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-Br	-H
G267 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-F	-H
G268 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-CH ₃	-H
G269 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-CF ₃	-H
G270 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-OCH ₃	-H
G271 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
G272 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-OCF ₃	-H
G273 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	- <i>tert</i> -butilo	-H
G274 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
G275 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
G276 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-H	-H
G277 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-H	-CH ₃
G278 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-H	-Cl
G279 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-H	-Br
G280 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-H	-F
G281 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-H	-CF ₃
G282 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-H	-OCH ₃
G283 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
G284 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-H	-OCF ₃
G285 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-H	- <i>tert</i> -butilo
G286 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
G287 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-Cl	-H
G288 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-Br	-H
G289 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-F	-H
G290 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-H
G291 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-CF ₃	-H
G292 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-OCH ₃	-H
G293 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
G294 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-OCF ₃	-H
G295 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	- <i>tert</i> -butilo	-H

ES 2 360 152 T3

G296 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-iso-propilo	-H
G297 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
G298 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-H	-H
G299 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-H	-Cl
G300 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-H	-Br
G301 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-H	-F
G302 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-H	-CH ₃
G303 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-H	-CF ₃
G304 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₃
G305 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
G306 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-H	-OCF ₃
G307 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-H	-tert-butilo
G308 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-H	-iso-propilo
G309 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-Cl	-H
G310 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-Br	-H
G311 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-F	-H
G312 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-H
G313 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-CF ₃	-H
G314 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-OCH ₃	-H
G315 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
G316 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-OCF ₃	-H
G317 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-tert-butilo	-H
G318 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-iso-propilo	-H
G319 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
G320 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-H	-H
G321 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-H	-Cl
G322 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-H	-Br
G323 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-H	-F
G324 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-H	-CH ₃
G325 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-H	-CF ₃
G326 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₃
G327 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
G328 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-H	-OCF ₃
G329 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-H	-tert-butilo
G330 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-H	-iso-propilo
G331 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-Cl	-H
G332 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-Br	-H
G333 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-F	-H
G334 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-H
G335 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-CF ₃	-H
G336 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
G337 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
G338 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
G339 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-tert-butilo	-H
G340 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-iso-propilo	-H
G341 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
G342 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-H	-H
G343 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-H	-Cl
G344 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-H	-Br
G345 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-H	-F
G346 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-H	-CH ₃
G347 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-H	-CF ₃
G348 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₃

G349 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
G350 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
G351 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-H	- <i>tert</i> -butilo
G352 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
G353 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-Br	-H
G354 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-Cl	-H
G355 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-F	-H
G356 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-CH ₃	-H
G357 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-CF ₃	-H
G358 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-OCH ₃	-H
G359 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
G360 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-OCF ₃	-H
G361 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	- <i>tert</i> -butilo	-H
G362 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
G363 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-CH ₃	-CH ₃
G364 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-H	-H
G365 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-H	-Cl
G366 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-H	-Br
G367 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-H	-F
G368 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-H	-CH ₃
G369 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-H	-CF ₃
G370 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-H	-OCH ₃
G371 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
G372 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-H	-OCF ₃
G373 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-H	- <i>tert</i> -butilo
G374 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
G375 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-Cl	-H
G376 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-Br	-H
G377 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-F	-H
G378 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-CH ₃	-H
G379 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-CF ₃	-H
G380 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-OCH ₃	-H
G381 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
G382 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-OCF ₃	-H
G383 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	- <i>tert</i> -butilo	-H
G384 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
G385 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-CH ₃	-CH ₃
G386 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-H	-H
G387 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-H	-Cl
G388 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-H	-Br
G389 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-H	-F
G390 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-H	-CH ₃
G391 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-H	-CF ₃
G392 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-H	-OCH ₃
G393 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
G394 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-H	-OCF ₃
G395 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-H	- <i>tert</i> -butilo
G396 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo

[0194] En la columna designada "Compuesto":

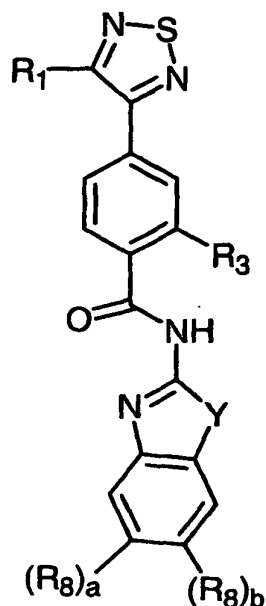
- (a) significa que R₃ es -CH₃;
- (b) significa que R₃ es -Cl;
- (c) significa que R₃ es -Br;
- (d) significa que R₃ es -I;

(e) significa que R₃ es -F; y

(f) significa que R₃ es -H, es decir, en la fórmula (I) m = 0.

5

Tabla 9



(Ih)

y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, en la que:

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

I24 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-Br	-H
I25 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-F	-H
I26 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-CH ₃	-H
I27 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-CF ₃	-H
I28 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-OCH ₃	-H
I29 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
I30 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-OCF ₃	-H
I31 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	- <i>tert</i> -butilo	-H
I32 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
I33 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
I34 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-H	-H
I35 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-H	-Cl
I36 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-H	-Br
I37 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-H	-F
I38 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-H	-CH ₃
I39 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-H	-CF ₃
I40 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₃
I41 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
I42 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-H	-OCF ₃
I43 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-H	- <i>tert</i> -butilo
I44 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
I45 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-Cl	-H
I46 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-Br	-H
I47 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-F	-H
I48 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-CH ₃	-H
I49 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-CF ₃	-H
I50 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-OCH ₃	-H
I51 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
I52 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-OCF ₃	-H
I53 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	- <i>tert</i> -butilo	-H
I54 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
I55 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
I56 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-H	-H
I57 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-H	-Cl
I58 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-H	-Br
I59 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-H	-F
I60 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-H	-CH ₃
I61 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-H	-CF ₃
I62 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₃
I63 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
I64 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-H	-OCF ₃
I65 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-H	- <i>tert</i> -butilo
I66 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
I67 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-Cl	-H
I68 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-Br	-H
I69 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-F	-H
I70 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-H
I71 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-CF ₃	-H
I72 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
I73 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H

I74 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
I75 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butilo	-H
I76 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
I77 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
I78 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-H	-H
I79 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-H	-Cl
I80 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-H	-Br
I81 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-H	-F
I82 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-H	-CH ₃
I83 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-H	-CF ₃
I84 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
I85 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
I86 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
I87 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-H	- <i>tert</i> -butilo
I88 (a, b, c, d, e, y f)	S	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
I89 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-Br	-H
I90 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-Cl	-H
I91 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-F	-H
I92 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-CH ₃	-H
I93 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-CF ₃	-H
I94 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-OCH ₃	-H
I95 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
I96 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-OCF ₃	-H
I97 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	- <i>tert</i> -butilo	-H
I98 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
I99 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-CH ₃	-CH ₃
I100 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-H	-H
I101 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-H	-Cl
I102 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-H	-Br
I103 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-H	-F
I104 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-H	-CH ₃
I105 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-H	-CF ₃
I106 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-H	-OCH ₃
I107 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
I108 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-H	-OCF ₃
I109 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-H	- <i>tert</i> -butilo
I110 (a, b, c, d, e, y f)	S	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
I111 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-Cl	-H
I112 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-Br	-H
I113 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-F	-H
I114 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-CH ₃	-H
I115 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-CF ₃	-H
I116 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-OCH ₃	-H
I117 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
I118 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-OCF ₃	-H
I119 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	- <i>tert</i> -butilo	-H
I120 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
I121 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-CH ₃	-CH ₃
I122 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-H	-H
I123 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-H	-Cl

I124 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-H	-Br
I125 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-H	-F
I126 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-H	-CH ₃
I127 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-H	-CF ₃
I128 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-H	-OCH ₃
I129 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
I130 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-H	-OCF ₃
I131 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-H	- <i>tert</i> -butilo
I132 (a, b, c, d, e, y f)	S	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo
I133 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-Cl	-H
I134 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-Br	-H
I135 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-F	-H
I136 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-CH ₃	-H
I137 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-CF ₃	-H
I138 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-OCH ₃	-H
I139 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
I140 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-OCF ₃	-H
I141 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	- <i>tert</i> -butilo	-H
I142 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
I143 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
I144 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-H	-H
I145 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-H	-CH ₃
I146 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-H	-Cl
I147 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-H	-Br
I148 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-H	-F
I149 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-H	-CF ₃
I150 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-H	-OCH ₃
I151 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
I152 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-H	-OCF ₃
I153 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-H	- <i>tert</i> -butilo
I154 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
I155 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-Cl	-H
I156 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-Br	-H
I157 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-F	-H
I158 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-CH ₃	-H
I159 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-CF ₃	-H
I160 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-OCH ₃	-H
I161 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
I162 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-OCF ₃	-H
I163 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	- <i>tert</i> -butilo	-H
I164 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
I165 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
I166 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-H	-H
I167 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-H	-Cl
I168 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-H	-Br
I169 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-H	-F
I170 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-H	-CH ₃
I171 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-H	-CF ₃
I172 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-H	-OCH ₃
I173 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃

I174 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-H	-OCF ₃
I175 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-H	- <i>tert</i> -butilo
I176 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
I177 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-Cl	-H
I178 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-Br	-H
I179 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-F	-H
I180 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-CH ₃	-H
I181 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-CF ₃	-H
I182 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-OCH ₃	-H
I183 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
I184 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-OCF ₃	-H
I185 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	- <i>tert</i> -butilo	-H
I186 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
I187 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
I188 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-H	-H
I189 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-H	-Cl
I190 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-H	-Br
I191 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-H	-F
I192 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-H	-CH ₃
I193 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-H	-CF ₃
I194 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-H	-OCH ₃
I195 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
I196 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-H	-OCF ₃
I197 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-H	- <i>tert</i> -butilo
I198 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
I199 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-Cl	-H
I200 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-Br	-H
I201 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-F	-H
I202 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-CH ₃	-H
I203 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-CF ₃	-H
I204 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
I205 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
I206 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
I207 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butilo	-H
I208 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
I209 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
I210 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-H	-H
I211 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-H	-Cl
I212 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-H	-Br
I213 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-H	-F
I214 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-H	-CH ₃
I215 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-H	-CF ₃
I216 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
I217 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
I218 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
I219 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-H	- <i>tert</i> -butilo
I220 (a, b, c, d, e, y f)	O	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
I221 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-Br	-H
I222 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-Cl	-H
I223 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-F	-H

I224 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-CH ₃	-H
I225 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-CF ₃	-H
I226 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-OCH ₃	-H
I227 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
I228 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-OCF ₃	-H
I229 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	- <i>tert</i> -butilo	-H
I230 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
I231 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-CH ₃	-CH ₃
I232 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-H	-H
I233 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-H	-Cl
I234 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-H	-Br
I235 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-H	-F
I236 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-H	-CH ₃
I237 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-H	-CF ₃
I238 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-H	-OCH ₃
I239 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
I240 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-H	-OCF ₃
I241 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-H	- <i>tert</i> -butilo
I242 (a, b, c, d, e, y f)	O	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
I243 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-Cl	-H
I244 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-Br	-H
I245 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-F	-H
I246 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-CH ₃	-H
I247 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-CF ₃	-H
I248 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-OCH ₃	-H
I249 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
I250 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-OCF ₃	-H
I251 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	- <i>tert</i> -butilo	-H
I252 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
I253 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-CH ₃	-CH ₃
I254 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-H	-H
I255 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-H	-Cl
I256 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-H	-Br
I257 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-H	-F
I258 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-H	-CH ₃
I259 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-H	-CF ₃
I260 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-H	-OCH ₃
I261 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
I262 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-H	-OCF ₃
I263 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-H	- <i>tert</i> -butilo
I264 (a, b, c, d, e, y f)	O	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo
I265 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-Cl	-H
I266 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-Br	-H
I267 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-F	-H
I268 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-CH ₃	-H
I269 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-CF ₃	-H
I270 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-OCH ₃	-H
I271 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
I272 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-OCF ₃	-H
I273 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	- <i>tert</i> -butilo	-H

I274 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-iso-propilo	-H
I275 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
I276 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-H	-H
I277 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-H	-CH ₃
I278 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-H	-Cl
I279 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-H	-Br
I280 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-H	-F
I281 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-H	-CF ₃
I282 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-H	-OCH ₃
I283 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
I284 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-H	-OCF ₃
I285 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-H	-tert-butilo
I286 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Cl	-H	-iso-propilo
I287 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-Cl	-H
I288 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-Br	-H
I289 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-F	-H
I290 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-H
I291 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-CF ₃	-H
I292 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-OCH ₃	-H
I293 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
I294 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-OCF ₃	-H
I295 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-tert-butilo	-H
I296 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-iso-propilo	-H
I297 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
I298 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-H	-H
I299 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-H	-Cl
I300 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-H	-Br
I301 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-H	-F
I302 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-H	-CH ₃
I303 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-H	-CF ₃
I304 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₃
I305 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
I306 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-H	-OCF ₃
I307 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-H	-tert-butilo
I308 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CH ₃	-H	-iso-propilo
I309 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-Cl	-H
I310 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-Br	-H
I311 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-F	-H
I312 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-H
I313 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-CF ₃	-H
I314 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-OCH ₃	-H
I315 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
I316 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-OCF ₃	-H
I317 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-tert-butilo	-H
I318 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-iso-propilo	-H
I319 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
I320 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-H	-H
I321 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-H	-Cl
I322 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-H	-Br
I323 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-H	-F

I324 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-H	-CH ₃
I325 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-H	-CF ₃
I326 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₃
I327 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
I328 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-H	-OCF ₃
I329 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-H	- <i>tert</i> -butilo
I330 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
I331 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-Cl	-H
I332 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-Br	-H
I333 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-F	-H
I334 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-H
I335 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-CF ₃	-H
I336 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
I337 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
I338 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
I339 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butilo	-H
I340 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
I341 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
I342 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-H	-H
I343 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-H	-Cl
I344 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-H	-Br
I345 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-H	-F
I346 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-H	-CH ₃
I347 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-H	-CF ₃
I348 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
I349 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
I350 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
I351 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-H	- <i>tert</i> -butilo
I352 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
I353 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-Br	-H
I354 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-Cl	-H
I355 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-F	-H
I356 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-CH ₃	-H
I357 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-CF ₃	-H
I358 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-OCH ₃	-H
I359 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
I360 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-OCF ₃	-H
I361 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	- <i>tert</i> -butilo	-H
I362 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
I363 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-CH ₃	-CH ₃
I364 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-H	-H
I365 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-H	-Cl
I366 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-H	-Br
I367 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-H	-F
I368 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-H	-CH ₃
I369 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-H	-CF ₃
I370 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-H	-OCH ₃
I371 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
I372 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-H	-OCF ₃
I373 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-H	- <i>tert</i> -butilo

I374 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-Br	-H	-iso-propilo
I375 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-Cl	-H
I376 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-Br	-H
I377 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-F	-H
I378 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-CH ₃	-H
I379 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-CF ₃	-H
I380 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-OCH ₃	-H
I381 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
I382 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-OCF ₃	-H
I383 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-tert-butilo	-H
I384 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-iso-propilo	-H
I385 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-CH ₃	-CH ₃
I386 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-H	-H
I387 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-H	-Cl
I388 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-H	-Br
I389 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-H	-F
I390 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-H	-CH ₃
I391 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-H	-CF ₃
I392 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-H	-OCH ₃
I393 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
I394 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-H	-OCF ₃
I395 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-H	-tert-butilo
I396 (a, b, c, d, e, y f)	NH	-I	-H	-iso-propilo

[0195] En la columna designada "Compuesto":

- (a) significa que R₃ es -CH₃;
 (b) significa que R₃ es -Cl;
 (c) significa que R₃ es -Br;
 (d) significa que R₃ es -I;
 (e) significa que R₃ es -F; y
 (f) significa que R₃ es -H, es decir, en la fórmula (I) m = 0.

4.4 Definiciones

[0196] Tal como se usan en relación con los Compuestos de Fenileno en el presente documento, las expresiones usadas en el mismo tienen el siguiente significado:

"-alquilo(C₁-C₁₀)" significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene entre 1 y 10 átomos de carbono. Entre los -alquilos(C₁-C₁₀) de cadena lineal representativos se incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo, -n-hexilo, -n-heptilo, -n-octilo, -n-nonilo, y -n-decilo. Entre los -alquilos(C₁-C₁₀) ramificados representativos se incluyen -iso-propilo, -sec-butilo, -iso-butilo, -tert-butilo, -iso-pentilo, -neopentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 3-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-metilhexilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 1,2-dimetilpentilo, 1,3-dimetilpentilo, 1,2-dimetilhexilo, 1,3-dimetilhexilo, 3,3-dimetilhexilo, 1,2-dimetilheptilo, 1,3-dimetilheptilo, y 3,3-dimetilheptilo.

"-alquilo(C₁-C₆)" significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono. Entre los -alquilos(C₁-C₆) de cadena lineal representativos se incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo, y -n-hexilo. Entre los -alquilos(C₁-C₆) ramificados representativos se incluyen -iso-propilo, -sec-butilo, -iso-butilo, -tert-butilo, -iso-pentilo, -neopentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 3-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, y 3,3-dimetilbutilo.

"-alquilo(C₁-C₄)" significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono. Entre los -alquilos(C₁-C₄) de cadena lineal representativos se incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, y -n-butilo. Entre los -alquilos(C₁-C₄) ramificados representativos se incluyen -iso-propilo, -sec-butilo, -iso-butilo, y -tert-butilo.

- 5 “-alqueni(C₂-C₁₀)” significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene entre 2 y 10 átomos de carbono y que incluye por lo menos un enlace doble carbono-carbono. Entre los alqueni(C₂-C₁₀) de cadena lineal y ramificados representativos se incluyen -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 y similares.
- 10 “-alqueni(C₂-C₆)” significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono y que incluye por lo menos un enlace doble carbono-carbono. Entre los alqueni(C₂-C₆) de cadena lineal y ramificados representativos se incluyen -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 y similares.
- 15 “-alquini(C₂-C₁₀)” significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene entre 2 y 10 átomos de carbono y que incluye por lo menos un enlace triple carbono-carbono. Entre los -alquini(C₂-C₁₀) de cadena lineal y ramificados representativos se incluyen -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 y similares.
- 20 “-alquini(C₂-C₆)” significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono y que incluye por lo menos un enlace triple carbono-carbono. Entre los -alquini(C₂-C₆) de cadena lineal y ramificados representativos se incluyen -acetilenilo, -propinilo, -1-butinilo, -2-butinilo, -1-pentinilo, -2-pentinilo, -3-metil-1-butinilo, -4-pentinilo, -1-hexinilo, -2-hexinilo, -5-hexinilo y similares.
- 25 “-cicloalquilo(C₃-C₁₀)” significa un hidrocarburo cíclico saturado que tiene entre 3 y 10 átomos de carbono. Son cicloalquilo(C₃-C₁₀) representativos -ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, -ciclohexilo, -cicloheptilo, -ciclooctilo, -ciclononilo, y -ciclododecilo.
- 30 “-cicloalquilo(C₃-C₈)” significa un hidrocarburo cíclico saturado que tiene entre 3 y 8 átomos de carbono. Entre los cicloalquilo(C₃-C₈) representativos se incluyen -ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, -ciclohexilo, -cicloheptilo, y -ciclooctilo.
- 35 “-bicicloalquilo(C₈-C₁₄)” significa un sistema anular de hidrocarburos bi-cíclicos que tiene entre 8 y 14 átomos de carbono y por lo menos un anillo alquílico cíclico saturado. Entre los -bicicloalquilo(C₈-C₁₄) representativos se incluyen -indanilo, -1,2,3,4-tetrahidronaftilo, -5,6,7,8-tetrahidronaftilo, -perhidronaftilo y similares-
- 40 “-tricicloalquilo(C₈-C₁₄)” significa un sistema anular de hidrocarburos tri-cíclicos que tiene entre 8 y 14 átomos de carbono y por lo menos un anillo alquílico cíclico saturado. Entre los -tricicloalquilo(C₈-C₁₄) representativos se incluyen -pirenilo, -1,2,3,4-tetrahidroantraceno, -perhidroantraceno-aceantreneño, -1,2,3,4-tetrahidropentantrenilo, -5,6,7,8-tetrahidrofenantrenilo, -perhidrofenantrenilo y similares.
- 45 “-cicloalqueni(C₅-C₁₀)” significa un hidrocarburo no aromático cíclico que tiene por lo menos un enlace doble carbono-carbono en el sistema cíclico y entre 5 y 10 átomos de carbono. Entre los cicloalqueni(C₅-C₁₀) representativos se incluyen -ciclopentenilo, -ciclopentadienilo, -ciclohexenilo, -ciclohexadienilo, -cicloheptenilo, -cicloheptadienilo, -cicloheptatrienilo, -ciclooctenilo, -ciclooctadienilo, -ciclooctatrienilo, -ciclooctatetraenilo, -ciclononenilo, -ciclononadienilo, -ciclodecenilo, -ciclodecadienilo y similares.
- 50 “-cicloalqueni(C₅-C₈)” significa un hidrocarburo no aromático cíclico que tiene por lo menos un enlace doble carbono-carbono en el sistema cíclico y entre 5 y 8 átomos de carbono. Entre los cicloalqueni(C₅-C₈) representativos se incluyen -ciclopentenilo, -ciclopentadienilo, -ciclohexenilo, -ciclohexadienilo, -cicloheptenilo, -cicloheptadienilo, -cicloheptatrienilo, -ciclooctenilo, -ciclooctadienilo, -ciclooctatrienilo, -ciclooctatetraenilo y similares.
- 55 “-bicicloalqueni(C₈-C₁₄)” significa un sistema anular de hidrocarburos bi-cíclicos que tiene por lo menos un enlace doble carbono-carbono en cada anillo y entre 8 y 14 átomos de carbono. Entre los -bicicloalqueni(C₈-C₁₄) representativos se incluyen -indenilo, -pentalenilo, -naftalenilo, -azulenilo, -heptalenilo, -1,2,7,8-tetrahidronaftalenilo y similares.
- 60 “-tricicloalqueni(C₈-C₁₄)” significa un sistema anular de hidrocarburos tri-cíclicos que tiene por lo menos un enlace doble carbono-carbono en cada anillo y entre 8 y 14 átomos de carbono. Entre los -tricicloalqueni(C₈-C₁₄) representativos se incluyen -antraceno, -fenantrenilo, -fenalenilo, -acenaftalenilo, *as*-indaceno, *s*-indaceno y similares.

5 “-heterociclo(de 3 a 7 miembros)” significa un anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros el cual es o bien saturado, o bien no aromático insaturado, o bien aromático. Un heterociclo de 3 ó 4 miembros puede contener hasta 3 heteroátomos, un heterociclo de 5 miembros puede contener hasta 4 heteroátomos, un heterociclo de 6 miembros puede contener hasta 6 heteroátomos, y un heterociclo de 7 miembros puede contener hasta 7 heteroátomos. Cada heteroátomo se selecciona de forma independiente de entre nitrógeno, el cual puede estar cuaternizado; oxígeno; y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. El -heterociclo(de 3 a 7 miembros) se puede unir a través de un átomo de nitrógeno o carbono. Entre los -heterociclos(de 3 a 7 miembros) representativos se incluyen piridilo, furilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropirindinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo y similares.

15 “-heterociclo(de 3 a 5 miembros)” significa un anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 5 miembros el cual es o bien saturado, o bien no aromático insaturado, o bien aromático. Un heterociclo de 3 ó 4 miembros puede contener hasta 3 heteroátomos, y un heterociclo de 5 miembros puede contener hasta 4 heteroátomos. Cada heteroátomo se selecciona de forma independiente de entre nitrógeno, el cual puede estar cuaternizado; oxígeno; y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. El -heterociclo(de 3 a 5 miembros) se puede unir a través de un átomo de nitrógeno o carbono. Entre los -heterociclos(de 3 a 5 miembros) representativos se incluyen furilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, triazinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, hidantoinilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo y similares.

25 “-bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros)” significa un anillo heterocíclico bicíclico, de 7 a 10 miembros el cual es o bien saturado, o bien no aromático insaturado, o bien aromático. Un -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros) contiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados de forma independiente de entre nitrógeno, el cual puede estar cuaternizado; oxígeno; y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. El -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros) se puede unir a través de un átomo de nitrógeno o carbono. Entre los -bicicloheterociclos(de 7 a 10 miembros) representativos se incluyen -quinolinilo, -isoquinolinilo, -cromonilo, -coumarinilo, -indolilo, -indolizínilo, -benzo[b]furanilo, -benzo[b]tiofenilo, -indazolilo, -purinilo, -4H-quinolizínilo, -isoquinolilo, -quinolilo, -ftalazinilo, -naftiridinilo, -carbazolilo, - β -carbolinilo y similares.

30 “-arilo(C₁₄)” significa una fracción carbocíclica aromática de 14 miembros tal como -antrilo o -fenantrilo.

35 “-heteroarilo(de 5 a 10 miembros)” significa un anillo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros, incluyendo sistemas anulares tanto mono- como bi-cíclicos, en los que por lo menos un átomo de carbono de uno de los anillos o de ambos se sustituye por un heteroátomo seleccionado de forma independiente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En una de las realizaciones, uno de los anillos del -heteroarilo(de 5 a 10 miembros) contiene por lo menos un átomo de carbono. En otra de las realizaciones, ambos anillos del -heteroarilo(de 5 a 10 miembros) contienen por lo menos un átomo de carbono. Entre los -heteroarilos(de 5 a 10 miembros) representativos se incluyen piridilo, furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, quinolinilo, pirrolilo, indolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidilo, pirimidinilo, tiadiazolilo, triazinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, y quinazolinilo.

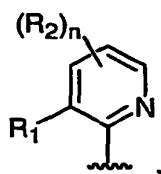
45 “-CH₂(halo)” significa un grupo metilo en el que uno de los hidrógenos del grupo metilo se ha sustituido por un halógeno. Entre los grupos -CH₂(halo) representativos se incluyen -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂Br, y -CH₂I.

“-CH(halo)₂” significa un grupo metilo en el que dos de los hidrógenos del grupo metilo se han sustituido por un halógeno. Entre los grupos -CH(halo)₂ representativos se incluyen -CHF₂, -CHCl₂, -CHBr₂, -CHBrCl, -CHClI, y -CHI₂.

50 “-C(halo)₃” significa un grupo metilo en el que cada uno de los hidrógenos del grupo metilo se ha sustituido por un halógeno. Entre los grupos -C(halo)₃ representativos se incluyen -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, y -CI₃.

“-Halógeno” o “-halo” significa -F, -Cl, -Br, ó -I.

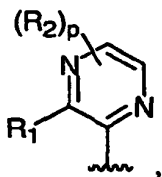
55 **[0197]** La expresión “grupo piridilo” significa



en el que R₁, R₂, y n se han definido anteriormente para los Compuestos de Fenileno de fórmula (II).

[0198] La expresión “grupo pirazinilo” significa

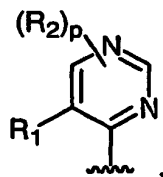
5



10 en el que R₁, R₂, y p se han definido anteriormente para los Compuestos de Fenileno de fórmula (I).

[0199] La expresión “grupo pirimidinilo” significa

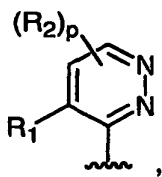
15



20 en el que R₁, R₂, y p se han definido anteriormente para los Compuestos de Fenileno de fórmula (I).

[0200] La expresión “grupo piridazinilo” significa

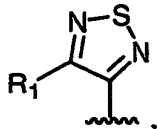
25



30 en el que R₁, R₂, y p se han definido anteriormente para los Compuestos de Fenileno de fórmula (I).

[0201] La expresión “grupo tiadiazolilo” significa

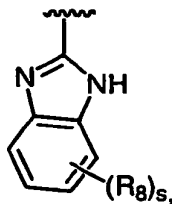
35



40 en el que R₁ se ha definido anteriormente para los Compuestos de Fenileno de fórmula (I).

[0202] La expresión “grupo benzoimidiazolilo” significa

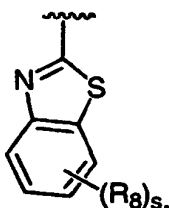
45



50 en el que R₈ y s se han definido anteriormente para los Compuestos de Fenileno de fórmula (I) ó (II).

[0203] La expresión “grupo benzotiazolilo” significa

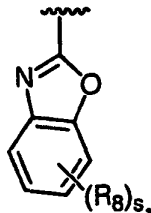
55



60

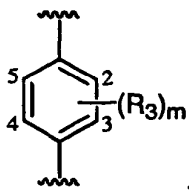
en el que R_8 y s se han definido anteriormente para los Compuestos de Fenileno de fórmula (I) ó (II).

[0204] La expresión “grupo benzooxazolilo” significa



en el que R_8 y s se han definido anteriormente para los Compuestos de Fenileno de fórmula (I) ó (II).

[0205] La expresión “anillo de fenileno” significa



en la que R_3 y m se han definido anteriormente para los compuestos de fenileno de fórmula (I) y los números designan la posición de cada átomo del anillo de fenileno.

[0206] El término “animal” incluye, aunque sin limitarse a los mismos, vacas, monos, babuinos, chimpancés, caballos, ovejas, cerdos, pollos, pavos, codornices, gatos, perros, ratones, ratas, conejos, cobayas, y humanos.

[0207] La expresión “sal farmacéuticamente aceptable”, tal como se usa en el presente documento, es cualquier sal farmacéuticamente aceptable que se pueda preparar a partir de un Compuesto de Fenileno incluyendo una sal formada a partir de un ácido y un grupo funcional básico, tal como un grupo nitrógeno, de uno de los Compuestos de Fenileno. Entre las sales ilustrativas se incluyen, aunque sin limitarse a las mismas, sales de sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, gluconato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluensulfonato, y pamoato (es decir, 1,1'-metilén-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” incluye también una sal preparada a partir de un Compuesto de Fenileno que tenga un grupo funcional ácido, tal como un grupo funcional ácido carboxílico, y una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. Entre las bases adecuadas se incluyen, aunque sin limitarse a las mismas, hidróxidos de metales alcalinos tales como sodio, potasio, y litio; hidróxidos de metales alcalinos térreos tales como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y zinc; amoniaco y aminas orgánicas, tales como mono-, di-, o trialquilaminas no sustituidas o hidroxi-sustituidas; dicitclohexilamina; tributil amina; piridina; N-metil,N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis-, o tris-(2-hidroxi-alkil aminas de cadena corta), tales como mono-, bis-, o tris-(2-hidroxietil)amina, 2-hidroxi-*tert*-butilamina, o tris-(hidroximetil)metilamina, N,N-di-alkil(cadena corta)-N-(hidroxi alkil(cadena corta))-aminas, tales como N,N-dimetil-N-(2-hidroxietil)amina, o tri-(2-hidroxietil)amina; N-metil-D-glucamina; y aminoácidos tales como arginina, lisina y similares.

[0208] La expresión “cantidad eficaz”, cuando se usa en relación con un Compuesto de Fenileno, significa una cantidad eficaz para: (a) tratar o prevenir una Condición; o (b) inhibir la función VR1, mGluR1 ó mGluR5 en una célula.

[0209] La expresión “cantidad eficaz”, cuando se usa en relación con otro agente terapéutico, significa una cantidad para proporcionar el efecto terapéutico del agente terapéutico.

[0210] Cuando un primer grupo se “sustituye por uno o más” segundos grupos, uno o más átomos de hidrógeno del primer grupo se sustituye con un número correspondiente de segundos grupos. Cuando el número de segundos grupos es dos o mayor, cada uno de los segundos grupos puede ser el mismo o diferente. En una de las realizaciones, el número de segundos grupos es uno o dos. En otra de las realizaciones, el número de segundos grupos es uno.

[0211] El término “EtOAc” significa acetato de etilo.

[0212] El término “THF” significa tetrahidrofurano.

[0213] El término "DMF" significa dimetilformamida.

[0214] El término "HOBT" significa 1-hidroxibenzotriazol hidrato.

[0215] El término "EDCI" significa 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida.

[0216] El término "IBD" significa enfermedad inflamatoria intestinal.

[0217] El término "IBS" significa síndrome del intestino irritable.

[0218] El término "ALS" significa esclerosis lateral amiotrófica.

[0219] Las expresiones "tratamiento de", "tratar", y similares incluyen la mejora o cese de una Condición, o un síntoma de la misma.

[0220] En una de las realizaciones, el tratamiento incluye la inhibición, por ejemplo, la reducción de la frecuencia global de episodios de una Condición o un síntoma de la misma.

[0221] Las expresiones "prevención de", "prevenir", y similares incluyen la evitación de la aparición de una Condición, o un síntoma de la misma.

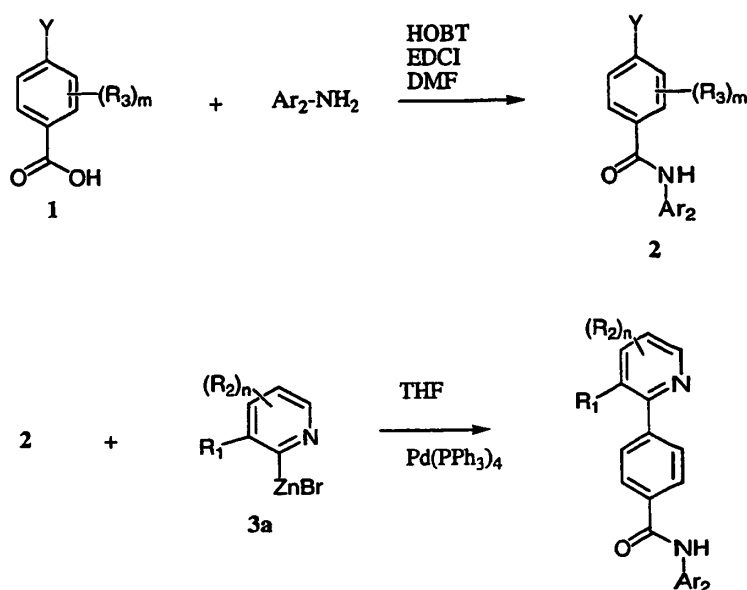
4.5 Métodos para realizar los Compuestos de Fenileno

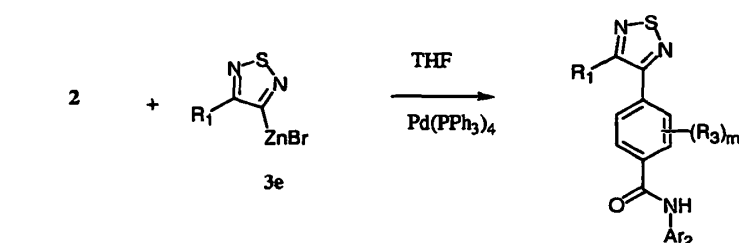
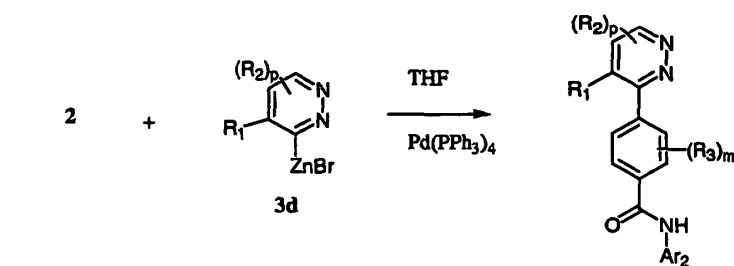
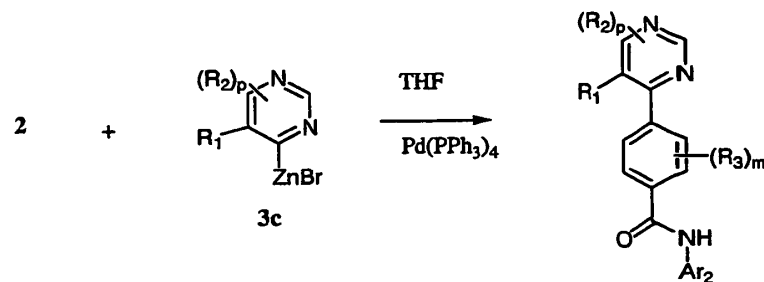
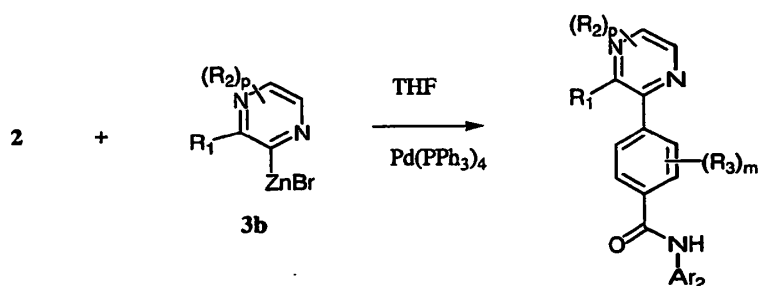
[0222] Los Compuestos de Fenileno se pueden realizar usando síntesis orgánica convencional que incluye los siguientes métodos ilustrativos mostrados en los esquemas que se ofrecen a continuación.

4.5.1 Métodos para realizar los Compuestos de Fenileno en los que X es O

[0223] Los Compuestos de Fenileno en los que X es O se pueden obtener mediante el siguiente método ilustrativo que se muestra a continuación en el Esquema 1.

Esquema 1





45 en donde Ar_2 , R_1 , R_2 , R_3 , m , n y p se han definido anteriormente e Y es un halógeno.

50 **[0224]** A una solución de un ácido 4-halobenzoico 1 en DMF (0,22 M) se le adiciona 1 equivalente de amina $\text{Ar}_2\text{-NH}_2$, y la solución resultante se deja en agitación durante aproximadamente 5 minutos a una temperatura de aproximadamente 25 °C. A la solución resultante se le adiciona a continuación 1 equivalente de HOBT y 1 eq. de EDCl, y la mezcla resultante se deja en agitación durante aproximadamente 6 horas a una temperatura de aproximadamente 25 °C. Típicamente, durante la agitación se forma un sólido, y la mezcla de la reacción se filtra para eliminar el sólido resultante. Si no se forma un sólido, la mezcla de la reacción se diluye con hidróxido de sodio acuoso 2N y se extrae entre 2 y 3 veces con EtOAc, se combinan las capas orgánicas, las mismas se secan (con Na_2SO_4), y el disolvente se elimina bajo presión reducida para proporcionar un residuo. A continuación, el residuo se lava con metanol y se seca bajo presión reducida. Entonces, el sólido o residuo se suspende en THF (0,04 moles/litro) bajo una atmósfera de argón, y a la suspensión se le adicionan aproximadamente 3 equivalentes de bromuro de cinc 3a-e y aproximadamente 0,05 equivalente de $\text{Pd(PPh}_3)_4$. La suspensión se deja en agitación durante aproximadamente 2 horas a una temperatura de aproximadamente 70 °C. A continuación, el disolvente se elimina bajo presión reducida para proporcionar un sólido que se purifica usando una columna de gel de sílice eluida con un gradiente de acetato de etilo/hexano para proporcionar el

60 Compuesto de Fenileno en el que X es O.

[0225] Si el compuesto de fórmula 2 se sustituye con un grupo hidroxilo o amino, el grupo hidroxilo o amino se protege usando un grupo protector adecuado antes de hacerlo reaccionar con bromuro de cinc 3a-e. De forma similar, si R_2 es un grupo hidroxilo o amino, el grupo hidroxilo o amino se protege antes de formar el reactivo de bromuro de cinc. Entre

los grupos protectores adecuados para el grupo hidroxilo se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, éter metílico, éter metoximetílico, éter metoxitiometílico, éter 2-metoxietoximetílico, éter bis(2-cloroetoxi)etílico, éter tetrahidropiránílico, éter tetrahidrotiopiránílico, éter 4-metoxitetrahidropiránílico, éter metoxitetrahidrotiopiránílico, éter tetrahidrofuranílico, éter tetrahidrotiofuranílico, éter 1-etoxietílico, éter 1-metil-1-metoxietílico, 2-(éter fenilselenílico),
 5 éter *tert*-butílico, éter alílico, éter bencílico, éter *o*-nitrobencílico, éter trifenilmetílico, éter *o*-naftildifenilmetílico, éter *p*-metoxidifenilmetílico, éter 9-(9-fenil-10-oxo)antrílico (tritolona), éter trimetilsilílico, éter *iso*-propildimetilsilílico, éter *tert*-butildimetilsilílico, éter *tert*-butildifenilsilílico, éter tribencilsilílico, éter tri-*iso*-propilsilílico, éster de formiato, éster de acetato, éster de tricloroacetato, éster de fenoxiacetato, éster de iso-butilato, éster de pivalato, éster de adamantato, éster de benzoato, éster 2,4,6-trimetílico (mesitoato), carbonato de metilo, 2,2,2-triclorocarbonato, carbonato alílico,
 10 carbonato de *p*-nitrofenilo, carbonato de bencilo, carbonato de *p*-nitrobencilo, S-benciltiocarbonato, N-fenilcarbamato, éster de nitrato, y éster de 2,4-dinitrofenilsulfenato (Véase, por ejemplo, *Protective Groups in Organic Synthesis*, de T. W. Greene, John Wiley-Interscience Publication, Nueva York (1981)). Entre los grupos protectores adecuados para un grupo amino se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, carbamato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo, carbamato de 1-metil-1-(4-bifenil)etilo, carbamato de 2-trimetilsililetilo, y carbamato de *tert*-butilo (*Protective Groups in Organic Synthesis*, de T. W. Greene et al., 309-405 (2ª ed. 1991)).
 15

[0226] Los ácidos 4-halobenzoicos 1 y las aminas de fórmula Ar_2NH_2 están disponibles comercialmente o se pueden preparar por métodos conocidos para aquellos expertos en la materia. Los compuestos de fórmula 3a-e se pueden preparar mediante métodos conocidos para aquellos expertos en la materia (Véase, *March's Advanced Organic Chemistry: Reaction Mechanisms and Structure*, 805-807 (5ª ed. 2001), de M.B. Smith y J. March; *Tett. Lett.* 42:3843-46 (2001), de H. Fillon et al.; *Tetrahedron* 9:1657-60 (1998), de M. Amadji et al.; y *Synlett.* 379-380 (1998), de S. Billotte).
 20

4.5.2 Métodos para realizar los Compuestos de Fenileno en los que X es S

[0227] Los Compuestos de Fenileno en los que X es S se pueden obtener haciendo reaccionar un Compuesto de Fenileno en el que X es O, preparado tal como se ha descrito anteriormente en la sección 4.5.1, con un reactivo de Lawesson a una temperatura de aproximadamente 100 °C. (Véase *March's Advanced Organic Chemistry: Reaction Mechanisms and Structure*, 1184-1185 (5ª ed. 2001), de M.B. Smith y J. March).
 25

4.6 Usos terapéuticos de los Compuestos de Fenileno

[0228] Según la invención, los Compuestos de Fenileno se usan para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una Condición en un animal.
 30

[0229] En una de las realizaciones, una cantidad eficaz de un Compuesto de Fenileno se puede usar para la elaboración de un medicamento con el fin de tratar o prevenir cualquier condición tratable o prevenible mediante la inhibición del VR1. Entre los ejemplos de condiciones que son tratables o prevenibles mediante la inhibición del VR1 se incluyen el dolor, la UI, úlceras, la IBD, y el IBS.
 35

[0230] Se describe además el uso de una cantidad eficaz de un Compuesto de Fenileno para tratar o prevenir cualquier condición tratable o prevenible mediante la inhibición del mGluR5. Entre los ejemplos de condiciones que son tratables o prevenibles mediante la inhibición del mGluR5 se incluyen, aunque sin limitarse a las mismas, dolor, un trastorno adictivo, la enfermedad de Parkinson, el parkinsonismo, la ansiedad, una condición prurítica, y la psicosis.
 40

[0231] Se describe además el uso de una cantidad eficaz de un Compuesto de Fenileno para tratar o prevenir cualquier condición tratable o prevenible mediante la inhibición del mGluR1. Entre los ejemplos de condiciones que son tratables o prevenibles mediante la inhibición del mGluR1 se incluyen, aunque sin limitarse a las mismas, el dolor, la UI, trastornos adictivos, la enfermedad de Parkinson, el parkinsonismo, la ansiedad, la epilepsia, ictus, convulsiones, una condición prurítica, psicosis, un trastorno cognitivo, déficit de memoria, función cerebral limitada, corea de Huntington, ALS, demencia, retinopatía, espasmos musculares, migrañas, vómitos, discinesia, y depresiones.
 45
 50

[0232] Los Compuestos de Fenileno se pueden usar para la elaboración de un medicamento para tratar o prevenir el dolor agudo o crónico. Entre los ejemplos de dolor tratable o prevenible usando los Compuestos de Fenileno se incluyen el dolor por cáncer, el dolor de parto, el dolor por infarto de miocardio, el dolor pancreático, el dolor cólico, el dolor postoperatorio, el dolor de cabeza, el dolor muscular, el dolor artrítico, y el dolor asociado a una enfermedad periodontal, incluyendo la gingivitis y la periodontitis.
 55

[0233] Los Compuestos de Fenileno también se pueden usar para la elaboración de un medicamento para tratar o prevenir dolor asociado a una inflamación o a una enfermedad inflamatoria en un animal. Dicho dolor puede aparecer cuando existe una inflamación del tejido corporal la cual puede ser una respuesta inflamatoria local y/o una inflamación sistémica. Por ejemplo, los Compuestos de Fenileno se pueden usar para la elaboración de un medicamento para tratar o prevenir dolor asociado a enfermedades inflamatorias incluyendo el rechazo en el trasplante de órganos; lesiones por reoxigenación resultantes del trasplante de órganos (véase *J. Mol. Cell Cardiol.* 31:297-303 (1999) de Grupp et al.) incluyendo el trasplante del corazón, el pulmón, el hígado, o el riñón; enfermedades inflamatorias crónicas de las
 60

5 articulaciones, incluyendo artritis, artritis reumatoide, osteoartritis y enfermedades óseas asociadas a un aumento de la resorción ósea; enfermedades inflamatorias intestinales, tales como la ileítis, la colitis ulcerosa, el síndrome de Barrett, y la enfermedad de Crohn; enfermedades inflamatorias de los pulmones, tales como el asma, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, y la enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas; enfermedades inflamatorias del ojo, incluyendo la distrofia corneal, el tracoma, la oncocercosis, la uveítis, la oftalmítis simpática y la endoftalmítis; enfermedades inflamatorias crónicas de las encías, incluyendo gingivitis y periodontitis; tuberculosis; lepra; enfermedades inflamatorias del riñón, incluyendo complicaciones urémicas, glomerulonefritis y nefrosis; enfermedad inflamatoria de la piel, incluyendo esclerodermatitis, soriasis y eccemas; enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central, incluyendo enfermedades desmielinizantes crónicas del sistema nervioso, esclerosis múltiple, neurodegeneración asociada al SIDA y la enfermedad de Alzheimer, meningitis infecciosa, encefalomiелitis, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica, y la encefalitis viral o autoinmune; enfermedades autoinmunes, incluyendo diabetes mellitus de Tipo I y Tipo II; complicaciones diabéticas, incluyendo cataratas diabéticas, glaucoma, retinopatía, nefropatía (tal como microalbuminuria y nefropatía diabética progresiva), polineuropatía, mononeuropatías, neuropatía autonómica, gangrena de los pies, enfermedad arterial coronaria aterosclerótica, enfermedad arterial periférica, coma hiperglicémico-hiperosmolar no cetósico, úlceras en los pies, problemas en las articulaciones, y una complicación en la piel o en la membrana mucosa (tal como una infección, máculas tibiales, una infección candidiásica o una necrobiosis lipoídica diabetorum); vasculitis por inmunocomplejos, y lupus eritematoso sistémico (SLE); una enfermedad inflamatoria del corazón, tal como una cardiomiopatía, una enfermedad cardíaca isquémica, hipercolesterolemia, y arterioesclerosis; así como otras diversas enfermedades que pueden tener componentes inflamatorios significativos, incluyendo preeclampsia, insuficiencia hepática crónica, trauma cerebral y de la médula espinal, y cáncer. Los Compuestos de Fenileno también se pueden usar para tratar o prevenir dolor asociado a una enfermedad inflamatoria que, por ejemplo, puede ser una inflamación sistémica del cuerpo, ejemplificada por un shock grampositivo o gramnegativo, un shock hemorrágico o anafiláctico, o un shock inducido por la quimioterapia contra el cáncer en respuesta a citoquinas proinflamatorias, por ejemplo, un shock asociado a citoquinas proinflamatorias. Dicho shock lo puede inducir, por ejemplo, un agente quimioterapéutico que se administre como tratamiento para el cáncer.

30 **[0234]** Los Compuestos de Fenileno se pueden usar para la elaboración de un medicamento para tratar o prevenir la UI. Entre los ejemplos de UI tratable o prevenible usando los Compuestos de Fenileno se incluyen incontinencia de urgencia, incontinencia de esfuerzo, incontinencia por rebosamiento, incontinencia neurogénica, e incontinencia total.

35 **[0235]** Los Compuestos de Fenileno se pueden usar para la elaboración de un medicamento para tratar o prevenir una úlcera. Entre los ejemplos de úlceras tratables o prevenibles usando los Compuestos de Fenileno se incluyen una úlcera duodenal, una úlcera gástrica, una úlcera marginal, una úlcera esofágica, y una úlcera de estrés.

[0236] Los Compuestos de Fenileno se pueden usar para la elaboración de un medicamento para tratar o prevenir la IBD, incluyendo la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

40 **[0237]** Los Compuestos de Fenileno se pueden usar para la elaboración de un medicamento para tratar o prevenir el IBS. Entre los ejemplos de IBS tratables o prevenibles usando los Compuestos de Fenileno se incluyen el IBS de tipo colon espástico y el IBS con estreñimiento predominante.

45 **[0238]** La memoria descriptiva expone además que los Compuestos de Fenileno se pueden usar para tratar o prevenir un trastorno adictivo, incluyendo aunque sin limitarse a los mismos, trastornos alimenticios, trastornos del control de los impulsos, trastornos relacionados con el alcohol, trastornos relacionados con la nicotina, trastornos relacionados con las anfetaminas, trastornos relacionados con el cannabis, trastornos relacionados con la cocaína, trastornos relacionados con alucinógenos, trastornos relacionados con inhalantes, y trastornos relacionados con opioides, subclasificándose adicionalmente todos ellos tal como se presenta a continuación.

50 **[0239]** Entre los trastornos alimenticios se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, la Bulimia Nerviosa, de Tipo no Purgativo; la Bulimia Nerviosa, de Tipo Purgativo; Anorexia; y Trastornos Alimenticios sin otra especificación (NOS).

55 **[0240]** Entre los trastornos del control de los impulsos se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, el Trastorno Explosivo Intermitente, la Cleptomanía, la Piromanía, el Juego Patológico, la Tricotilomanía, y Trastornos de Control de los Impulsos sin otra especificación (NOS).

[0241] Entre los trastornos relacionados con el alcohol se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, el Trastorno Psicótico Inducido por Alcohol con delirios, el Abuso de Alcohol, la Intoxicación por Alcohol,

60 **[0242]** la Abstinencia de Alcohol, el Delirio por Intoxicación Alcohólica, el Delirio por Abstinencia de Alcohol, la Demencia Persistente Inducida por Alcohol, el Trastorno Amnésico Persistente Inducido por Alcohol, la Dependencia Alcohólica, el Trastorno Psicótico Inducido por Alcohol con alucinaciones, el Trastorno del Estado de Ánimo Inducido por Alcohol, el Trastorno de Ansiedad Inducido por Alcohol, la Disfunción Sexual Inducida por Alcohol, el Trastorno del Sueño Inducido por Alcohol, y Trastornos Relacionados con el Alcohol sin otra especificación (NOS).

[0243] Entre los trastornos relacionados con la nicotina se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, la Dependencia de la Nicotina, la Abstinencia de la Nicotina, y Trastornos Relacionados con la Nicotina sin otra especificación (NOS).

5 **[0244]** Entre los trastornos relacionados con las anfetaminas se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, Dependencia de Anfetaminas, Abuso de Anfetaminas, Intoxicación por Anfetaminas, Abstinencia de Anfetaminas, Delirio por Intoxicación de Anfetaminas, Trastorno Psicótico Inducido por Anfetaminas con delirios, Trastornos Psicóticos Inducidos por Anfetaminas con alucinaciones, Trastorno del Estado de Ánimo Inducido por Anfetaminas, Trastorno de Ansiedad Inducido por Anfetaminas, Disfunción Sexual Inducida por Anfetaminas, Trastorno del Sueño Inducido por Anfetaminas, y Trastornos Relacionados con Anfetaminas sin otra especificación (NOS).

10 **[0245]** Entre los trastornos relacionados con cannabis se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, Dependencia de Cannabis, Abuso de Cannabis, Intoxicación por Cannabis, Delirio por Intoxicación de Cannabis, Trastorno Psicótico Inducido por Cannabis con delirios, Trastorno Psicótico Inducido por Cannabis con alucinaciones, Trastorno de Ansiedad Inducido por Cannabis y Trastornos Relacionados con Cannabis sin otra especificación (NOS).

15 **[0246]** Entre los trastornos relacionados con cocaína se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, Dependencia de Cocaína, Abuso de Cocaína, Intoxicación por Cocaína, Abstinencia de Cocaína, Delirio por Intoxicación de Cocaína, Trastorno Psicótico Inducido por Cocaína con delirios, Trastornos Psicóticos Inducidos por Cocaína con alucinaciones, Trastorno del Estado de Ánimo Inducido por Cocaína, Trastorno de Ansiedad Inducido por Cocaína, Disfunción Sexual Inducida por Cocaína, Trastorno del Sueño Inducido por Cocaína y Trastornos Relacionados con la Cocaína sin otra especificación (NOS).

20 **[0247]** Entre los trastornos relacionados con alucinógenos se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, Dependencia de Alucinógenos, Abuso de Alucinógenos, Intoxicación por Alucinógenos, Abstinencia de Alucinógenos, Delirio por Intoxicación de Alucinógenos, Trastorno Perceptivo Persistente por Alucinógenos (Flashbacks), Trastorno Psicótico Inducido por Alucinógenos con delirios, Trastornos Psicóticos Inducidos por Alucinógenos Con alucinaciones, Trastorno del Estado de Ánimo Inducido por Alucinógenos, Trastorno de Ansiedad Inducido por Alucinógenos, Disfunción Sexual Inducida por Alucinógenos, Trastorno del Sueño Inducido por Alucinógenos y Trastornos Relacionados con Alucinógenos sin otra especificación (NOS).

25 **[0248]** Entre los trastornos relacionados con inhalantes se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, Dependencia de Inhalantes, Abuso de Inhalantes, Intoxicación por Inhalantes, Delirio por Intoxicación de Inhalantes, Trastorno Psicótico Inducido por Inhalantes con delirios, Trastorno Psicótico Inducido por Inhalantes con alucinaciones, Trastorno de Ansiedad Inducido por Inhalantes y Trastornos Relacionados con Inhalantes sin otra especificación (NOS).

30 **[0249]** Entre los trastornos relacionados con opioides se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, Dependencia de Opioides, Abuso de Opioides, Abstinencia de Opioides, Intoxicación por Opioides, Delirio por Intoxicación con Opioides, Trastorno Psicótico Inducido por Opioides con delirios, Trastorno Psicótico Inducido por Opioides con alucinaciones, Trastorno de Ansiedad Inducido por Opioides y Trastornos Relacionados con Opioides sin otra especificación (NOS).

35 **[0250]** La memoria descriptiva expone además que los Compuestos de Fenileno se pueden usar para tratar o prevenir la enfermedad de Parkinson y el parkinsonismo y los síntomas asociados a la enfermedad de Parkinson y el parkinsonismo, que incluyen aunque sin limitarse a los mismos, la bradicinesia, la rigidez muscular, el temblor de reposo, y el deterioro del equilibrio postural.

40 **[0251]** La memoria descriptiva expone además que los Compuestos de Fenileno se pueden usar para tratar o prevenir la ansiedad generalizada o la ansiedad severa y los síntomas asociados a la ansiedad, que incluyen aunque sin limitarse a los mismos, inquietud; tensión; taquicardia; disnea; depresión, incluyendo depresión "neurótica" crónica; trastorno de pánico; agorafobia y otras fobias específicas; trastornos alimenticios; y trastornos de personalidad.

45 **[0252]** La memoria descriptiva expone además que los Compuestos de Fenileno se pueden usar para tratar o prevenir la epilepsia, incluyendo aunque sin limitarse a las mismas, la epilepsia parcial, la epilepsia generalizada, y los síntomas asociados a la epilepsia, incluyendo aunque sin limitarse a los mismos, convulsiones parciales simples, crisis jacksonianas, crisis parciales complejas (sicomotoras), crisis convulsivas (el gran mal o crisis tónico-clónicas), crisis del pequeño mal (ausencia), y el estado epiléptico.

50 **[0253]** La memoria descriptiva expone además que los Compuestos de Fenileno se pueden usar para tratar o prevenir ictus, incluyendo aunque sin limitarse a los mismos, ictus isquémicos e ictus hemorrágicos.

55 **[0254]** La memoria descriptiva expone además que los Compuestos de Fenileno se pueden usar para tratar o prevenir una crisis, incluyendo aunque sin limitarse a los mismos, espasmos infantiles, convulsiones febriles, y crisis epilépticas.

60 **[0255]** La memoria descriptiva expone además que los Compuestos de Fenileno se pueden usar para tratar o prevenir

una condición prurítica, incluyendo aunque sin limitarse a las mismas, prurito provocado por piel seca, escabiosis, dermatitis, herpetiforme, dermatitis atópica, prurito vulvar y anal, miliaria, mordeduras de insectos, pediculosis, dermatitis de contacto, reacciones contra fármacos, urticaria, erupciones de urticaria durante el embarazo, psoriasis, liquen plano, liquen simple crónico, dermatitis exfoliativa, foliculitis, penfigoide bulloso, o dermatitis por fibra de vidrio.

5

[0256] La memoria descriptiva expone además que los Compuestos de Fenileno se pueden usar para tratar o prevenir la psicosis, incluyendo aunque sin limitarse a las mismas, la esquizofrenia, incluyendo la esquizofrenia paranoide, la esquizofrenia hebefrénica o desorganizada, la esquizofrenia catatónica, la esquizofrenia indiferenciada, la esquizofrenia de subtipo negativo o deficitario, y la esquizofrenia no deficitaria; un trastorno delirante, incluyendo un trastorno delirante del subtipo erotomaniaco, un trastorno delirante del subtipo grandioso, un trastorno delirante del subtipo celotípico, un trastorno delirante del subtipo persecutorio, y un trastorno delirante del subtipo somático; y la psicosis breve.

10

[0257] La memoria descriptiva expone además que los Compuestos de Fenileno se pueden usar para tratar o prevenir un trastorno cognitivo, incluyendo aunque sin limitarse a los mismos, delirio y demencia tal como la demencia multiinfarto, la demencia pugilística, la demencia provocada por el SIDA, y la demencia provocada por la enfermedad de Alzheimer.

15

[0258] La memoria descriptiva expone además que los Compuestos de Fenileno se pueden usar para tratar o prevenir un déficit de memoria, incluyendo aunque sin limitarse a las mismas, amnesia disociativa y fuga disociativa.

20

[0259] La memoria descriptiva expone además que los Compuestos de Fenileno se pueden usar para tratar o prevenir una restricción de la función cerebral, incluyendo aunque sin limitarse a las mismas, la provocada por cirugía o por un trasplante de órgano, una restricción del flujo sanguíneo al cerebro, una lesión en la médula espinal, una lesión en la cabeza, hipoxia, un paro cardíaco, o la hipoglucemia.

25

[0260] La memoria descriptiva expone además que los Compuestos de Fenileno se pueden usar para tratar o prevenir la corea de Huntington.

30

[0261] La memoria descriptiva expone además que los Compuestos de Fenileno se pueden usar para tratar o prevenir la ALS.

[0262] La memoria descriptiva expone además que los Compuestos de Fenileno se pueden usar para tratar o prevenir la retinopatía, incluyendo aunque sin limitarse a las mismas, la retinopatía arteriosclerótica, la retinopatía arteriosclerótica diabética, la retinopatía hipertensiva, la retinopatía no proliferativa, y la retinopatía proliferativa.

35

[0263] La memoria descriptiva expone además que los Compuestos de Fenileno se pueden usar para tratar o prevenir un espasmo muscular.

[0264] La memoria descriptiva expone además que los Compuestos de Fenileno se pueden usar para tratar o prevenir una migraña incluyendo, aunque sin limitarse a las mismas, migraña sin aura ("migraña común"), migraña con aura ("migraña clásica"), migraña sin cefalea, migraña basilar, migraña hemipléjica familiar, infarto migrañoso, y migraña con aura prolongada.

40

[0265] La memoria descriptiva expone además que los Compuestos de Fenileno se pueden usar para tratar o prevenir vómitos, incluyendo aunque sin limitarse a los mismos, vómitos con náusea, vómitos secos (arcadas), y la regurgitación.

45

[0266] La memoria descriptiva expone además que los Compuestos de Fenileno se pueden usar para tratar o prevenir la discinesia, incluyendo aunque sin limitarse a las mismas, la discinesia tardía y la discinesia biliar.

50

[0267] La memoria descriptiva expone además que los Compuestos de Fenileno se pueden usar para tratar o prevenir la depresión, incluyendo aunque sin limitarse a los mismos, la depresión mayor y el trastorno bipolar.

[0268] Los solicitantes creen que los Compuestos de Fenileno son antagonistas para el VR1.

55

[0269] La invención se refiere también a métodos para inhibir la función VR1 en una célula, que comprenden hacer entrar en contacto *in vitro* una célula capaz de expresar VR1 con una cantidad de un Compuesto de Fenileno eficaz para inhibir la función VR1 en la célula. Este método se puede usar *in vitro*, por ejemplo, como ensayo para seleccionar células que expresan el VR1 y, por consiguiente, son útiles como parte de un ensayo para seleccionar compuestos útiles para tratar o prevenir el dolor, la UI, una úlcera, la IBD, o el IBS. La memoria descriptiva expone además que el método resulta también útil para inhibir la función VR1 en una célula *in vivo*, en un animal (por ejemplo, un humano), mediante la entrada en contacto de una célula en un animal con una cantidad eficaz de un Compuesto de Fenileno. En una de las realizaciones, el método resulta útil para la elaboración de un medicamento para tratar o prevenir dolor en un animal que lo necesite. En otra de las realizaciones, el método resulta útil para la elaboración de un medicamento para tratar o prevenir la UI en un animal que lo necesite. En otra de las realizaciones, el método resulta útil para la

60

elaboración de un medicamento para tratar o prevenir una úlcera en un animal que lo necesite. En otra de las realizaciones, el método resulta útil para la elaboración de un medicamento para tratar o prevenir la IBD en un animal que lo necesite. En otra de las realizaciones, el método resulta útil para la elaboración de un medicamento para tratar o prevenir el IBS en un animal que lo necesite.

5

[0270] Entre los ejemplos de tejido que comprenden células capaces de expresar el VR1 se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, el tejido neuronal, cerebral, renal, urotelial, y vesical. Los métodos para realizar ensayos con células que expresan el VR1 son conocidos en la técnica.

10

[0271] Los solicitantes creen que los Compuestos de Fenileno son antagonistas para el mGluR5.

15

[0272] Se describen además métodos para inhibir la función mGluR5 en una célula, que comprenden hacer entrar en contacto una célula capaz de expresar el mGluR5 con una cantidad de un Compuesto de Fenileno eficaz para inhibir la función mGluR5 en la célula. Este método se puede usar *in vitro*, por ejemplo, como ensayo para seleccionar células que expresan el mGluR5 y, por consiguiente, son útiles como parte de un ensayo para seleccionar compuestos útiles para tratar o prevenir el dolor, un trastorno adictivo, la enfermedad de Parkinson, el parkinsonismo, la ansiedad, una condición prurítica, o la psicosis. El método resulta también útil para inhibir la función mGluR5 en una célula *in vivo*, en un animal (por ejemplo, un humano), haciendo entrar en contacto una célula de un animal con una cantidad de un Compuesto de Fenileno eficaz para inhibir la función mGluR5 en la célula. Se describe además que el método resulta útil para tratar o prevenir el dolor en un animal que lo necesite. Se describe además que el método resulta útil para tratar o prevenir un trastorno adictivo en un animal que lo necesite. Se describe además que el método resulta útil para tratar o prevenir la enfermedad de Parkinson en un animal que lo necesite. Se describe además que el método resulta útil para tratar o prevenir el parkinsonismo en un animal que lo necesite. Se describe además que el método resulta útil para tratar o prevenir la ansiedad en un animal que lo necesite. Se describe además que el método resulta útil para tratar o prevenir una condición prurítica en un animal que lo necesite. Se describe además que el método resulta útil para tratar o prevenir la psicosis en un animal que lo necesite.

20

25

[0273] Son ejemplos de células capaces de expresar el mGluR5 las células neuronales y gliales del sistema nervioso central, particularmente el cerebro, especialmente en el núcleo accumbens. Los métodos para realizar ensayos con células que expresan el mGluR5 son conocidos en la técnica.

30

[0274] Los solicitantes creen que los Compuestos de Fenileno son antagonistas para el mGluR1.

35

[0275] Se describen además métodos para inhibir la función mGluR1 en una célula, que comprenden hacer entrar en contacto una célula capaz de expresar el mGluR1 con una cantidad de un Compuesto de Fenileno eficaz para inhibir la función mGluR1 en la célula. Este método se puede usar *in vitro*, por ejemplo, como ensayo para seleccionar células que expresan el mGluR1 y, por consiguiente, son útiles como parte de un ensayo para seleccionar compuestos útiles para tratar o prevenir el dolor, la UI, un trastorno adictivo, la enfermedad de Parkinson, el parkinsonismo, la ansiedad, la epilepsia, el ictus, una crisis, una condición prurítica, la psicosis, un trastorno cognitivo, un déficit de memoria, una restricción de la función cerebral, la corea de Huntington, el ALS, la demencia, la retinopatía, un espasmo muscular, una migraña, vómitos, discinesia, o depresión. El método resulta también útil para inhibir la función mGluR1 en una célula *in vivo*, en un animal (por ejemplo, un humano), haciendo entrar en contacto una célula de un animal con una cantidad eficaz de un Compuesto de Fenileno. Se describe además que el método resulta útil para tratar o prevenir el dolor en un animal que lo necesite. Se describe además que el método resulta útil para tratar o prevenir la UI en un animal que lo necesite. Se describe además que el método resulta útil para tratar o prevenir un trastorno adictivo en un animal que lo necesite. Se describe además que el método resulta útil para tratar o prevenir la enfermedad de Parkinson en un animal que lo necesite. Se describe además que el método resulta útil para tratar o prevenir el parkinsonismo en un animal que lo necesite. Se describe además que el método resulta útil para tratar o prevenir la ansiedad en un animal que lo necesite. El método resulta útil para tratar o prevenir la epilepsia en un animal que lo necesite. Se describe además que el método resulta útil para tratar o prevenir un ictus en un animal que lo necesite. Se describe además que el método resulta útil para tratar o prevenir una crisis en un animal que lo necesite. Se describe además que el método resulta útil para tratar o prevenir una condición prurítica en un animal que lo necesite. Se describe además que el método resulta útil para tratar o prevenir una psicosis en un animal que lo necesite. Se describe además que el método resulta útil para tratar o prevenir un trastorno cognitivo en un animal que lo necesite. Se describe además que el método resulta útil para tratar o prevenir un déficit de memoria en un animal que lo necesite. Se describe además que el método resulta útil para tratar o prevenir una restricción de la función cerebral en un animal que lo necesite. Se describe además que el método resulta útil para tratar o prevenir la corea de Huntington en un animal que lo necesite. Se describe además que el método resulta útil para tratar o prevenir el ALS en un animal que lo necesite. Se describe además que el método resulta útil para tratar o prevenir la demencia en un animal que lo necesite. Se describe además que el método resulta útil para tratar o prevenir la retinopatía en un animal que lo necesite. Se describe además que el método resulta útil para tratar o prevenir un espasmo muscular en un animal que lo necesite. Se describe además que el método resulta útil para tratar o prevenir una migraña en un animal que lo necesite. Se describe además que el método resulta útil para tratar o prevenir vómitos en un animal que lo necesite. Se describe además que el método resulta útil para tratar o prevenir la discinesia en un animal que lo necesite. Se describe además que el método resulta útil para tratar o prevenir la

60

depresión en un animal que lo necesite.

[0276] Entre los ejemplos de células capaces de expresar el mGluR1 se incluyen, aunque sin limitarse a las mismas, las células neuronales de Purkinje del cerebelo, los cuerpos celulares de Purkinje (punteado), las células espinosas del cerebelo; neuronas y células de neuropilo de glomérulos del bulbo olfatorio; células de la capa superficial de la corteza cerebral; células del hipocampo; células del tálamo; células del colículo superior; y células del núcleo trigeminal espinal. Los métodos para realizar ensayos con células que expresan el mGluR1 son conocidos en la técnica.

4.7 Administración terapéutica/profiláctica y composiciones de la invención

[0277] Debido a su actividad, los Compuestos de Fenileno resultan beneficiosamente útiles en la medicina veterinaria y humana. Tal como se ha descrito anteriormente, los Compuestos de Fenileno resultan útiles para la elaboración de un medicamento para tratar o prevenir una Condición en un animal que lo necesite.

[0278] Cuando se administran a un animal, los Compuestos de Fenileno se pueden administrar como un componente de una composición que comprende un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las presentes composiciones, que comprenden un Compuesto de Fenileno, se pueden administrar oralmente. Los Compuestos de Fenileno de la invención también se pueden administrar por cualquier otra vía adecuada, por ejemplo, mediante infusión o inyección en bolo, por absorción a través de los revestimientos epitelial o mucocutáneo (por ejemplo, la mucosa oral, rectal, e intestinal, etcétera) y se pueden administrar junto con otro agente terapéuticamente activo. La administración puede ser sistémica o local. Se conocen varios sistemas de administración, por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, etcétera, y los mismos se pueden usar para administrar el Compuesto de Fenileno.

[0279] Entre los métodos de administración se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, intradérmico, intramuscular, intraperitoneal, intravenoso, subcutáneo, intranasal, epidural, oral, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmico, rectal, por inhalación, o tópico, particularmente en los oídos, nariz, ojos, o piel. El modo de administración se deja a discreción del profesional. En la mayoría de los casos, la administración dará como resultado la liberación de los Compuestos de Fenileno a la corriente sanguínea.

[0280] Se describe además que puede que resulte deseable administrar localmente los Compuestos de Fenileno. Esta opción se puede alcanzar, por ejemplo mediante infusión local durante una cirugía, aplicación tópica, por ejemplo, en combinación con un apósito después de la cirugía, mediante inyección, por medio de un catéter, por medio de un supositorio o enema, o por medio de un implante, siendo dicho implante de un material poroso, no poroso, o gelatinoso, incluyendo membranas, tales como membranas de sialastic, o fibras.

[0281] Se describe además que puede que resulte deseable introducir los Compuestos de Fenileno en el sistema nervioso central o el tracto gastrointestinal a través de cualquier vía adecuada, incluyendo la inyección intraventricular, intratecal, y epidural, y un enema. La inyección intraventricular se puede facilitar por medio de un catéter intraventricular, por ejemplo, fijado a un reservorio, tal como un reservorio Ommaya.

[0282] También se puede utilizar la administración pulmonar, por ejemplo, mediante el uso de un inhalador o un nebulizador, y una formulación con un agente aerosolizante, o a través de perfusión en un surfactante pulmonar de fluorocarbono o sintético. En ciertas realizaciones, los Compuestos de Fenileno se pueden formular como un supositorio, con aglutinantes y excipientes tradicionales tales como triglicéridos.

[0283] En otra realización, los Compuestos de Fenileno se pueden administrar en una vesícula, en particular un liposoma (véase *Science* 249:1527-1533 (1990), de Langer; y *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer* 317-327 y 353-365 (1989), de Treat et al.).

[0284] Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de Fenileno se pueden administrar en un sistema de liberación controlada o un sistema de liberación sostenida (véase, por ejemplo, *Medical Applications of Controlled Release*, supra, vol. 2, págs. 115 a 138 (1984), de Goodson). Se pueden usar otros sistemas de liberación controlada o sostenida descritos en el estudio de Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990). En una de las realizaciones, se puede usar una bomba (Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990); Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201 (1987); Buchwald et al., *Surgery* 88:507 (1980); y Saudek et al., *N. Engl. J. Med.* 321:574 (1989)). En otra de las realizaciones, se pueden usar materiales poliméricos (véase *Medical Applications of Controlled Release* (Langer and Wise eds., 1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance* (Smolen and Ball eds., 1984); Ranger y Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem* 23:61 (1983); Levy et al., *Science* 228:190 (1985); Doring et al., *Ann. Neurol.* 25:351 (1989); y Howard et al., *J. Neurosurg.* 71:105 (1989)). Todavía en otra de las realizaciones, un sistema de liberación controlada o sostenida se puede situar en las proximidades de un objetivo de los Compuestos de Fenileno, por ejemplo, la columna vertebral, el cerebro, o el tracto gastrointestinal, siendo necesaria de este modo solamente una fracción de la dosis sistémica.

[0285] Las presentes composiciones pueden comprender opcionalmente una cantidad adecuada de un excipiente farmacéuticamente aceptable con vistas a proporcionar la forma correspondiente a una administración adecuada para el animal. Dicho excipiente farmacéutico puede ser un líquido, tal como agua o un aceite, incluyendo los correspondientes de origen petrolífero, animal, vegetal, o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. El excipiente farmacéutico puede ser una solución salina, goma arábiga, gelatina, engrudo de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea y similares. Adicionalmente, se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes, y colorantes. En una de las realizaciones, el excipiente farmacéuticamente aceptable es estéril cuando se administra a un animal. El agua es un excipiente particularmente útil cuando el Compuesto de Fenileno se administra intravenosamente. Como excipientes líquidos también se pueden utilizar soluciones salinas y soluciones acuosas de dextrosa y glicerina, particularmente para soluciones inyectables. Entre los excipientes farmacéuticos adecuados se incluyen también almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, yeso, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerina, talco, cloruro sódico, leche desnatada en polvo, glicerina, propileno, glicol, agua, etanol y similares. Las presentes composiciones, si se desea, también pueden contener pequeñas cantidades de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes tampón de pH.

[0286] Las presentes composiciones pueden adoptar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, pellets, cápsulas, cápsulas que contengan líquidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, supositorios, emulsiones, aerosoles, pulverizaciones, suspensiones, o cualquier otra forma adecuada para su uso. En una de las realizaciones, la composición se presenta en forma de una cápsula (véase por ejemplo, patente U.S. n.º 5.698.155). En *Remington's Pharmaceutical Science* 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro ed., 19ª ed. 1995), incorporada al presente documento a título de referencia, se describen otros ejemplos de excipientes farmacéuticos adecuados.

[0287] En una de las realizaciones, los Compuestos de Fenileno se formulan según procedimientos rutinarios en forma de una composición adaptada para su administración oral a seres humanos. Las composiciones para administración oral se pueden presentar, por ejemplo, en forma de comprimidos, pastillas para chupar (*lozenges*), suspensiones acuosas u oleosas, gránulos, polvos, emulsiones, cápsulas, jarabes, o elixires. Las composiciones administradas oralmente pueden contener uno o más agentes, por ejemplo, agentes edulcorantes tales como fructosa, aspartamo o sacarina; agentes aromatizantes tales como menta, aceite de gaulteria, o cereza; agentes colorantes; y agentes conservantes, para proporcionar una preparación farmacéuticamente palatable. Por otra parte, cuando se encuentren en forma de comprimido o píldora, las composiciones se pueden recubrir para retardar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal proporcionando de este modo una acción sostenida durante un periodo de tiempo prolongado. Las membranas selectivamente permeables que rodean un compuesto accionador osmóticamente activo son también adecuadas para composiciones administradas oralmente. En estas últimas plataformas, el fluido del entorno que rodea a la cápsula es absorbido por el compuesto accionador, el cual se hincha para desplazar el agente o la composición del agente a través de una apertura. Estas plataformas de administración pueden proporcionar un perfil de administración esencialmente de orden cero en oposición a los perfiles de pico de formulaciones de liberación inmediata. También se puede usar un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerina o estearato de glicerina. Las composiciones orales pueden incluir excipientes convencionales tales como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, y carbonato magnésico. En una de las realizaciones, los excipientes son de calidad farmacéutica.

[0288] En otra de las realizaciones, los Compuestos de Fenileno se pueden formular para administración intravenosa. Típicamente, las composiciones para administración intravenosa comprenden un tampón acuoso isotónico estéril. Cuando sea necesario, las composiciones también pueden incluir un agente solubilizante. Las composiciones para administración intravenosa pueden incluir opcionalmente un anestésico local tal como lidocaína para reducir el dolor en el lugar de la inyección. En general, los ingredientes se suministran bien por separado o bien mezclados conjuntamente en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como un polvo liofilizado seco o un concentrado libre de agua en un envase herméticamente sellado tal como una ampolla o un sobre que indique la cantidad de agente activo. Cuando los Compuestos de Fenileno se deban administrar mediante infusión, los mismos se pueden dispensar, por ejemplo, con una botella de infusión que contenga solución salina o agua de calidad farmacéutica estéril. Cuando los Compuestos de Fenileno se administren mediante inyección, se puede proporcionar una ampolla de agua estéril para la inyección o de solución salina de manera que los ingredientes se puedan mezclar antes de la administración.

[0289] Los Compuestos de Fenileno se pueden administrar a través de unos medios de liberación controlada o de liberación sostenida o por dispositivos de administración que son bien conocidos para aquellos con conocimientos habituales en la materia. Entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, los correspondientes descritos en las patentes U.S. n.º: 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; y 5.733.566, incorporándose cada uno de ellos al presente documento a título de referencia. Dichas formas de dosificación se pueden usar para proporcionar la liberación controlada o sostenida de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidropropilmetil celulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseada en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada o sostenida adecuadas, conocidas para aquellos con conocimientos habituales en la materia, incluyendo las descritas en el presente documento, se pueden seleccionar

fácilmente para ser usadas con los ingredientes activos de la invención. De este modo, la invención incluye formas individuales de dosificación unitaria adecuadas para la administración oral tales como, aunque sin limitarse a las mismas, comprimidos, cápsulas, *gelpcaps*, y *caplets* que están adaptados para la liberación controlada o sostenida.

5 **[0290]** Las composiciones farmacéuticas de liberación controlada o sostenida pueden tener el objetivo común de mejorar la terapia farmacológica con respecto a la alcanzada por sus homólogos de liberación no controlada o no sostenida. En una de las realizaciones, una composición de liberación controlada o sostenida comprende una cantidad mínima de un Compuesto de Fenileno para tratar o prevenir la Condición o un síntoma de la misma en una cantidad de tiempo mínima. Las ventajas de las composiciones de liberación controlada o sostenida incluyen una actividad
10 prolongada del fármaco, una frecuencia de dosificación reducida, y un aumento del cumplimiento del paciente. Adicionalmente, las composiciones de liberación controlada o sostenida pueden influir favorablemente en el tiempo del comienzo de la acción u otras características, tales como los niveles en sangre del Compuesto de Fenileno, y por lo tanto pueden reducir la aparición de efectos secundarios negativos.

15 **[0291]** Las composiciones de liberación controlada o sostenida pueden liberar inicialmente una cantidad de un Compuesto de Fenileno que produzca puntualmente el efecto terapéutico o profiláctico deseado, y que libere de forma gradual y continua otras cantidades del Compuesto de Fenileno para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un periodo de tiempo prolongado. Para mantener un nivel constante del Compuesto de Fenileno en el cuerpo, el Compuesto de Fenileno se puede liberar desde la forma de dosificación a una velocidad que sustituirá la
20 cantidad de Compuesto de Fenileno que esté siendo metabolizada y excretada desde el cuerpo. La liberación controlada o sostenida de un ingrediente activo puede ser estimulada por varias condiciones, incluyendo aunque sin limitarse a los mismos, cambios del pH, cambios de temperatura, concentración o disponibilidad de enzimas, concentración o disponibilidad de agua, u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

25 **[0292]** La cantidad del Compuesto de Fenileno que resulta eficaz para el tratamiento o la prevención de una condición se puede determinar a través de técnicas clínicas normalizadas. Adicionalmente, se pueden utilizar opcionalmente ensayos *in vitro* o *in vivo* para ayudar a identificar los intervalos de dosificación óptimos. La dosis precisa a utilizar dependerá también de la vía de administración, y de la gravedad de la Condición y la misma se puede determinar según el criterio del profesional y/o de las circunstancias de cada animal. No obstante, las cantidades de dosificación eficaces
30 adecuadas están comprendidas entre aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 2500 mg/kg de peso corporal, aunque las mismas son típicamente de forma aproximada 100 mg/kg de peso corporal o menores. En una de las realizaciones, la cantidad de dosificación eficaz está comprendida entre aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal de un Compuesto de Fenileno, en otra de las realizaciones, entre aproximadamente 0,02 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, y en otra de las realizaciones, entre aproximadamente 0,025 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal. En una de las realizaciones, se administra una cantidad de dosificación eficaz aproximadamente cada 24 h hasta que la Condición disminuye. En otra de las realizaciones, se administra una cantidad de dosificación eficaz
35 aproximadamente cada 12 h hasta que la Condición disminuye. En otra de las realizaciones, se administra una cantidad de dosificación eficaz aproximadamente cada 8 h hasta que la Condición disminuye. En otra de las realizaciones, se administra una cantidad de dosificación eficaz aproximadamente cada 6 h hasta que la Condición disminuye. En otra de las realizaciones, se administra una cantidad de dosificación eficaz aproximadamente cada 4 h hasta que la Condición disminuye. Las cantidades de dosificación eficaces descritas en el presente documento hacen referencia a cantidades totales administradas; es decir, si se administra más de un Compuesto de Fenileno, las cantidades de dosificación eficaces se corresponden con la cantidad total administrada.
45

[0293] Cuando se haga entrar en contacto una célula capaz de expresar VR1 con un Compuesto de Fenileno *in vitro*, la cantidad eficaz para inhibir la función del receptor VR1, mGluR5, ó mGluR1 en una célula estará comprendida típicamente entre aproximadamente 0,01 µg/L y aproximadamente 5 mg/L, en una de las realizaciones, entre aproximadamente 0,01 µg/L y aproximadamente 2,5 mg/L, en otra de las realizaciones, entre aproximadamente 0,01 µg/L y aproximadamente 0,5 mg/L, y en otra de las realizaciones, entre aproximadamente 0,01 µg/L y aproximadamente 0,25 mg/L de una solución o suspensión de un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una de las realizaciones, el volumen de solución o suspensión que comprende el Compuesto de Fenileno está entre aproximadamente 0,01 µL y aproximadamente 1 mL. En otra de las realizaciones, el volumen de solución o suspensión es aproximadamente 200 µL.
50

55 **[0294]** Se describe además que cuando se haga entrar en contacto una célula capaz de expresar VR1, mGluR5, o mGluR1 con un Compuesto de Fenileno *in vivo*, la cantidad eficaz para inhibir la función de receptor en una célula estará comprendida típicamente entre aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 2500 mg/kg de peso corporal, aunque típicamente es un valor a partir de aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal o menos. Se describe además que la cantidad de dosificación eficaz está comprendida entre aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal de un Compuesto de Fenileno. Se describe además que entre aproximadamente 0,02 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, y se describe además que entre aproximadamente 0,025 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal. Se describe además que se administra una cantidad de dosificación eficaz aproximadamente cada 24 h. Se describe
60

además que se administra una cantidad de dosificación eficaz aproximadamente cada 12 h. Se describe además que se administra una cantidad de dosificación eficaz aproximadamente cada 8 h. Se describe además que se administra una cantidad de dosificación eficaz aproximadamente cada 6 h. Se describe además que se administra una cantidad de dosificación eficaz aproximadamente cada 4 h.

5

[0295] Los Compuestos de Fenileno se pueden someter a ensayo *in vitro* o *in vivo* en relación con la actividad terapéutica o profiláctica deseada antes de su uso en humanos. Para demostrar su seguridad y eficacia se pueden usar sistemas de modelos animales.

10

[0296] Los presentes métodos para la elaboración de un medicamento para tratar o prevenir una Condición en un animal que lo necesite pueden comprender además la administración de otro agente terapéutico al animal al que se está administrando un Compuesto de Fenileno. En una de las realizaciones, el otro agente terapéutico se administra en una cantidad eficaz.

15

[0297] Los presentes métodos *in vitro* para inhibir la función VR1 en una célula capaz de expresar el VR1 pueden comprender además hacer entrar en contacto *in vitro* la célula con una cantidad eficaz de otro agente terapéutico que puede inhibir o no el VR1.

20

[0298] Se describe además que métodos para inhibir la función mGluR5 en una célula capaz de expresar el mGluR5 pueden comprender además hacer entrar en contacto la célula con una cantidad eficaz de otro agente terapéutico que puede inhibir o no el mGluR5.

25

[0299] Se describe además que métodos para inhibir la función mGluR1 en una célula capaz de expresar el mGluR1 pueden comprender además hacer entrar en contacto la célula con una cantidad eficaz de otro agente terapéutico que puede inhibir o no el mGluR1.

30

[0300] Las cantidades eficaces de los otros agentes terapéuticos son conocidas para aquellos expertos en la materia. No obstante, queda claramente dentro del ámbito de los profesionales cualificados la determinación del intervalo óptimo de cantidades eficaces del otro agente terapéutico. En una de las realizaciones de la invención, en la que se administra a un animal otro agente terapéutico, la cantidad eficaz mínima del Compuesto de Fenileno es menor de lo que sería su cantidad eficaz mínima en el caso de que no se administrase el otro agente terapéutico. En esta realización, sin entrar en discusiones teóricas, se cree que los Compuestos de Fenileno y el otro agente terapéutico actúan de forma sinérgica para tratar o prevenir una Condición.

35

[0301] El otro agente terapéutico puede ser, aunque sin limitarse a los mismos, un agonista opioide, un analgésico no opioide, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un agente antimigrañoso, un inhibidor de la Cox-II, un antiemético, un bloqueante β -adrenérgico, un anticonvulsivante, un antidepresivo, un bloqueante de los canales de Ca^{2+} , un agente anticancerígeno, un agente para tratar o prevenir la UI, un agente para tratar o prevenir una úlcera, un agente para tratar o prevenir la IBD, un agente para tratar o prevenir el IBS, un agente para tratar un trastorno adictivo, un agente para tratar la enfermedad de Parkinson y el parkinsonismo, un agente para tratar la ansiedad, un agente para tratar la epilepsia, un agente para tratar un ictus, un agente para tratar una crisis, un agente para tratar una condición prurítica, un agente para tratar una psicosis, un agente para tratar la corea de Huntington, un agente para tratar el ALS, un agente para tratar un trastorno cognitivo, un agente para tratar una migraña, un agente para inhibir los vómitos, un agente para tratar la discinesia, o un agente para tratar la depresión, y mezclas de los mismos.

45

[0302] Entre los ejemplos de agonistas opioides útiles se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, becitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptacina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, fentanilo de etonitaceno, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, ketobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptacina, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptacina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanil, tilidina, tramadol, sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos.

55

[0303] En ciertas realizaciones, el agonista opioide se selecciona de entre codeína, hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, dihidrocodeína, dihidromorfina, morfina, tramadol, oximorfona, sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos.

60

[0304] Entre los ejemplos de analgésicos no opioides útiles se incluyen agentes antiinflamatorios no esteroideos, tales como aspirina, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muroprofeno, trioxaprofeno, suproprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico, indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, tiopinaco, zidometacina,

acemetacina, fentiazaco, clidanaco, oxpinaco, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, y sales de los mismos y mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables. Otros analgésicos no opioides adecuados incluyen las siguientes clases químicas, no limitativas, de fármacos analgésicos, antipiréticos, antiinflamatorios no esteroideos: derivados del ácido salicílico, incluyendo aspirina, salicilato de sodio, trisalicilato de colina y magnesio, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalazina, y olsalazina; derivados del para-aminofenol incluyendo acetaminofeno y fenacetina; ácidos indol e indeno acéticos, incluyendo indometacina, sulindaco, y etodolaco; ácidos heteroaril acéticos, incluyendo tolmetina, diclofenaco, y ketorolaco; ácidos antranílicos (fenamatos), incluyendo ácido mefenámico y ácido meclofenámico; ácidos enólicos, incluyendo oxicams (piroxicam, tenoxicam), y pirazolidindionas (fenilbotazona, oxifentartazona); y alcanonas, incluyendo nabumetona. Para obtener una descripción más detallada de los NSAIDs, véase *Analgesic-Antipyretic and Anti-inflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout* de Paul A. Insel, en *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 617-57* (Perry B. Molinoff y Raymond W. Ruddon eds., 9ª ed. 1996); y *Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs* en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy Vol II 1196-1221*, de Glen R. Hanson (A. R. Gennaro ed. 19ª ed. 1995) los cuales se incorporan en su totalidad al presente documento a título de referencia.

[0305] En la patente U.S. n.º 6.136.839, la cual se incorpora al presente documento a título de referencia en su totalidad, se describen ejemplos de inhibidores de la Cox-II e inhibidores de la 5-lipoxigenasa útiles, así como combinaciones de los mismos. Entre los ejemplos de inhibidores útiles de Cox-II se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, el rofecoxib y celecoxib.

[0306] Entre los ejemplos de agentes antimigrañosos útiles se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, alpiropida, bromocriptina, dihidroergotamina, dolasetrón, ergocornina, ergocornina, ergocriptina, ergonovina, cornezuelo, ergotamina, acetato de flumedroxona, fonacina, ketanserina, lisurida, lomerizina, metilergonovina, metisergida, metoprolol, naratriptán, oxetorona, pizotilina, propranolol, risperidona, rizatriptán, sumatriptán, timolol, trazodona, zolmitriptán, y mezclas de los mismos.

[0307] El otro agente terapéutico también puede ser un agente antiemético. Entre los ejemplos de agentes antieméticos útiles se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetrón, hidroxicina, monoetanolamina de acetileucina, alizaprida, azasetrón, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclicina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrón, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocannabinol, tietilperacina, tioproperacina, tropisetrón, y mezclas de los mismos.

[0308] Entre los ejemplos de bloqueantes β -adrenérgicos útiles se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, acebutolol, alprenolol, amosulabol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, clorhidrato 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, y xibenolol.

[0309] Entre los ejemplos de anticonvulsivantes útiles se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, acetilfeneturida, albutoína, aloxidona, aminoglutetimida, ácido 4-amino-3-hidroxi-butírico, atrolactamida, beclamida, buramato, bromuro de calcio, carbamazepina, cinromida, clometiazol, clonacepam, decimemida, dietadiona, dimetadiona, doxinitroína, eterobarbo, etadiona, etosuximida, etotoína, felbamato, fluoresona, gabapentina, 5-hidroxitriptofano, lamotrigina, bromuro de magnesio, sulfato de magnesio, mefenitoína, mefobarbital, metarbital, metetoína, metsuximida, 5-metil-5-(3-fenantril)-hidantoína, 3-metil-5-fenilhidantoína, narcobarbital, nimetacepam, nitracepam, oxcarbacepina, parametadiona, fenacemida, fenetarbital, feneturida, fenobarbital, fensuximida, ácido fenilmetilbarbitúrico, fenitoína, fetenilato sodio, bromuro de potasio, pregabalina, primidona, progabida, bromuro de sodio, solanum, bromuro de estroncio, suclofenida, sultiamo, tetrantoína, tiagabina, topiramato, trimetadiona, ácido valproico, valpromida, vigabatrina, y zonisamida.

[0310] Entre los ejemplos de antidepresivos útiles se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, binedalina, caroxazona, citalopram, (S)-citalopram, dimetazano, fencamina, indalpina, clorhidrato de indeloxacina, nefopam, nomifensina, oxitriptano, oxipertina, paroxetina, sertralina, tiacesim, trazodona, benmoxina, iproclozida, iproniazida, isocarboxácida, nialamida, octamoxina, fenelzina, cotinina, roliciprina, rolipram, maprotilina, metralindol, mianserina, mirtacepina, adinazolam, amitriptilina, amitriptilinoxido, amoxapina, butriptilina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibencepina, dimetacrina, dotiepina, doxepina, fluacicina, imipramina, N-óxido de imipramina, iprindol, lofepramina, melitraceno, metapramina, nortriptilina, noxiptilina, opipramol, pizotilina, propicepina, protriptilina, quinupramina, tianeptina, trimipramina, adrafinil, benacticina, bupropión, butacetina, dioxadrol, duloxetine, etoperidona, febarbamato, femoxetina, fentetadiol, fluoxetina, fluvoxamina, hematoporfirina, hipericina, levofacetoperano, medifoxamina, milnaciprano, minaprina, moclobemida, nefazodona, oxaflozano, piberalina, prolintano, pirusuccideanol, ritanserina, roxindol, cloruro de rubidio, sulpirida, tandospirona, tozalinona, tofenacina, toloxatona, tranilcipromina, L-triptofano, venlafaxina, viloxacina, y cimeldina.

5 **[0311]** Entre los ejemplos de bloqueantes útiles de los canales de Ca²⁺ se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, bepridil, clentiacem, diltiacem, fendilina, galopamil, mibefradil, prenilamina, semotiadil, terodilina, verapamil, amlodipina, aranidipina, barnidipina, benidipina, cilnidipina, efonidipina, elgodipina, felodipina, isradipina, lacidipina, lercanidipina, manidipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, cinaricina, flunaricina, lidoflacin, lomericina, benciclano, etafenona, fantofarona, y perhexilina.

10 **[0312]** Entre los ejemplos de agentes anticancerígenos útiles se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, acivicina, aclarubicina, clorhidrato de acodazol, acronina, adozelesina, aldesleucina, altretamina, ambomicina, acetato de
 15 ametantrona, aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, antramycin, asparaginasa, asperlina, azacitidina, azetepa, azotomicina, batimastato, benzodepa, bicalutamida, clorhidrato de bisantreno, dimesilato de bisnafida, bizelesina, sulfato de bleomicina, brequinar sodio, bropirimina, busulfano, cactinomicina, calusterona, caracemida, carbetimero, carboplatino, carmustina, clorhidrato de carubicina, carzelesina, cedefingol, clorambucil, cirolemicina, cisplatino, cladribina, mesilato de crisnatol, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, clorhidrato de daunorubicina, decitabina, dexamplatin, dezaguanina, mesilato de dezaguanina, diaziquona, docetaxel, doxorubicina, clorhidrato de doxorubicina, droloxifeno, citrato de droloxifeno, propionato de dromostanolona, duazomicina, edatrexato, clorhidrato de eflornitina, elsamitrucina, enloplatin, enpromato, epipropidina, clorhidrato de epirubicina, erbulozol, clorhidrato de esorubicina, estramustina, fosfato sódico de estramustina, etanidazol, etopósido, fosfato de etopósido, etoprina, clorhidrato de fadrozol, fazarabina, fenretinida, floxuridina, fosfato de fludarabina, fluorouracil, flurocitabina, fosquidona, fostriecina sodio, gemcitabina, clorhidrato de gemcitabina, hidroxurea, clorhidrato de idarubicina, ifosfamida, ilmofoquina, interleucina II (incluyendo interleucina recombinante II ó rIL2), interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta-1 a, interferón gamma-1 b, ioplatino, clorhidrato de irinotecano, acetato de lanreotida, letrozol, acetato de leuprolida, clorhidrato de liarozol, lometrexol sodio, lomustina, clorhidrato de losoxantrona, masoprocol, maitansina, clorhidrato de mecloretamina, acetato de megestrol, acetato de melengestrol, melfalano, menogaril, mercaptopurina, metotrexato, metotrexato sodio, metoprina, meturedpa, mitindomida, mitocarcina, mitocromina, mitogilina, mitomalcina, mitomicina, mitosper, mitotano, clorhidrato de mitoxantrona, ácido micofenólico, nocodazol, nogalamicina, ormaplatino, oxisurano, paclitaxel, pegaspargasa, peliomycin, pentamustina, peplomicina sulfato, perfosfamida, pipobromano, pipsulfano, clorhidrato de piroxantrona, plicamicina, plomestano, porfimer sodio, porfomicina, prednimustina, clorhidrato de procarbazona, puromicina, clorhidrato de puromicina, pirazofurina, riboprina, roglitimida, safingol, clorhidrato de safingol, semustina, simtrazeno, esparfosato sodio, esparomicina, clorhidrato de espirogermanio, espiromustina, espiroplatin, estreptonigrina, estreptoizotocina, sulfofenur, talisomicina, tecogalano sodio, tegafur, clorhidrato 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, clorhidrato de tubulozol, uramustina, uredepa, vapreotida, verteporfina, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, vindesina, sulfato de vindesina, sulfato de vinepidina, sulfato de vinglicinato, sulfato de vinleurosina, tartrato de vinorelbina, sulfato de vinrosidina, sulfato de vinzolidina, vorozol, zeniplatin, zinostatina, clorhidrato de zorubicina.

40 **[0313]** Entre los ejemplos de otros fármacos anticancerígenos se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracil; abiraterona; aclarubicina; acifulveno; adecipenol; adocelesina; aldesleucina; antagonistas de la ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogenesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína-1 morfogenética anti-dorsal; antiandrogénico, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplaston; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores de los genes de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácidoapurínico; ara-CDP-DL-PTBA; deaminasa de arginina; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de la baccatina III; balanol; batimastat; BCR/ABL antagonistas; benzoclorinas; benzoilstaurosporina; derivados del beta lactam; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor del bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilsperrina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; sulfoximina de butionina; calcipotriol; calfoquina C; derivados de la camptotecina; canaripox IL-2; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de la caseína quinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; sulfonamida de cloroquinoxalina; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos del clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de la combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de la criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; dehidrodidemina B; desloreline; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamil; diaziquona; didemina B; didox; dietilnorspermina; dihidro-5-azacitidina; 9-dihidrotaxol; dioxamicina; espiromustina de difenil; docetaxel; docosanol; dolasetrón; doxifluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselena; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; episterida; análogo de la estramustina; agonistas de los estrógenos; antagonistas de los estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de la gelatinasa; gemcitabina; inhibidores del glutatión; hepsulfam; heregulina; hexametileno bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofoquina; ilmastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor de

los receptores del factor de crecimiento 1 de tipo insulina; agonistas de los interferones; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorubicina; 4-ipomeanol; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplaquinolida; kahalalido F; triacetato de lamelarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptostatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia; interferón alfa leucocitario; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarzol; análogo de poliamina lineal; disacárido péptido lipófilo; compuestos lipofílicos de platino; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecano; texafirina de lutecio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastato; masoprocol; maspina; inhibidores de la matrilisina; inhibidores de la metaloproteínasa de matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor del MIF; mifepristona; miltefosina; milimostim; ARN de doble cadena con errores de emparejamiento; mitoguazona; mitolactol; análogos de la mitomicina; mitonafida; mitotoxina de saporina-factor de crecimiento fibroblástico; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A+sk de pared celular miobacteriana; mopidamol; inhibidor del gen de resistencia a múltiples fármacos; terapia basada en el supresor de múltiples tumores 1; agente anticancerígeno a base de mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridróico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nitrógeno; nitulina; O6-bencilguanina; octreotida; oquicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; oracina; inductor de citoquinas oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos del paclitaxel; derivados del paclitaxel; palauamina; palmitoilrhizoxina; ácido pamidróico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; pentosán polisulfato sódico; pentostatina; pentrozol; perflubrón; perfosfamida; alcohol perilílico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de la fosfatasa; picibanil; clorhidrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador del plasminógeno; complejos de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de la proteasoma; modulador inmunológico basado en la proteína A; inhibidor de la proteína quinasa C; inhibidores de la proteína quinasa C, en microalgas; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de la purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxitileno y hemoglobina piridoxilada; antagonistas de la raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de la proteína farnesil transferasa en los ras; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rhizoxina; ribozimas; retinamida RII; rogletimida; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor 1 derivado de la senescencia; oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señales; moduladores de la transducción de señales; proteína de unión para antígenos, de cadena única; sizofirano; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión para la somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; escualamina; inhibidores de células madre; inhibidores de la división de células madre; estipiámido; inhibidores de la estromelina; sulfinosina; antagonistas superactivos de los péptidos intestinales vasoactivos; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; talimustina; yodometilato (*methiodide*) de tamoxifeno; taumustina; tazaroteno; tecogalán sodio; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temoporfina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de la trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinano; hormona estimulante del tiroides; etiopurpurina de etilo de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de las células madre totipotentes; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetrón; turosterida; inhibidores de la tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de la UBC; ubenimex; factor inhibidor de crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de uroquinasa; vaporeótida; variolina B; terapia con genes eritrocitarios, sistema de vectores; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; cilascorbo; y zinostatina estimalámero.

[0314] Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la UI se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, propanetelina, imipramina, hiosciamina, oxibutinina, y diciclomina.

[0315] Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir una úlcera se incluyen antiácidos tales como el hidróxido de aluminio, el hidróxido de magnesio, el bicarbonato sódico, y el bicarbonato de calcio; sucralfato; compuestos de bismuto tales como subsalicilato de bismuto y subcitrato de bismuto; antagonistas H₂ tales como cimetidina, ranitidina, famotidina, y nizatidina; inhibidores de la ATPasa H⁺, K⁺ tales como omeprazol, lansoprazol, y lansoprazol; carbenoxolona; misprostol; y antibióticos tales como tetraciclina, metronidazol, timidazol, claritromicina, y amoxicilina.

[0316] Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la IBD se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, fármacos anticolinérgicos; difenoxilato; loperamida; tintura de opio desodorizada; codeína; antibióticos de amplio espectro tales como metronidazol; sulfasalacina; olsalacina; mesalamina; prednisona; azatioprina; mercaptopurina; y metotrexato.

[0317] Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir el IBS se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, propanetelina; antagonistas receptores muscarínicos tales como pirenzapina, metoctramina, ipratropio, tiotropio, escopolamina, metoscopolamina, homatropina, metilbromuro de homatropina y metantelina; y fármacos

antidiarreicos tales como difenoxilato y loperamida.

[0318] Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir un trastorno adictivo se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, metadona, desipramina, amantadina, fluoxetina, buprenorfina, un agonista opiáceo, 3-fenoxipiridina, clorhidrato de acetato de levometadil, y antagonistas de la serotonina.

[0319] Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la enfermedad de Parkinson y el parkinsonismo se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, carbidopa/levodopa, pergolida, bromocriptina, ropinirol, pramipexol, entacapona, tolcapona, selegilina, amantadina, y clorhidrato de trihexifenidilo.

[0320] Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la ansiedad se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, benzodiazepinas, tales como alprazolam, brotizolam, clordiazepóxido, clobazam, clonacepam, cloracepato, demoxepam, diacepam, estazolam, flumaceniil, fluracepam, halacepam, loracepam, midazolam, nitracepam, nordacepam, oxacepam, pracepam, cuacepam, temacepam, y triazolam; agentes no benzodiazepínicos, tales como buspirona, gepirona, ipsapirona, tiospirona, zolpicona, zolpidem, y zaleplón; tranquilizantes, tales como barbitúricos, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, mefobarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, y tiopental; y propanediol carbamatos, tales como meprobamato y tibamato.

[0321] Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la epilepsia se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, carbamazepina, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, primidona, ácido valproico, trimetadiona, benzodiazepinas, GABA γ -vinílico, acetazolamida, y felbamato.

[0322] Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir un ictus se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, anticoagulantes tales como la heparina, agentes que descomponen coágulos, tales como la estreptoquinasa o el activador tisular del plasminógeno, agentes que reducen la inflamación tales como manitol o corticosteroides, y ácido acetilsalicílico.

[0323] Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir una crisis se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, carbamazepina, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, primidona, ácido valproico, trimetadiona, benzodiazepinas, gabapentina, lamotrigina, GABA γ -vinílico, acetazolamida, y felbamato.

[0324] Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir una condición prurítica se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, naltrexona; nalmefeno; danazol; tricíclicos tales como amitriptilina, imipramina, y doxepina; antidepresivos tales como los correspondientes que se proporcionan a continuación, mentol; alcánfor; fenol; pramoxina; capsaicina; alquitrán; esteroides; y antihistamínicos.

[0325] Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir una psicosis se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, fenotiacinas tales como clorhidrato de clorpromacina, besilato de mesoridacina, y clorhidrato de toridacina; tioxantenos tales como clorhidrato de tiotixeno y clorprotixeno; clozapina; risperidona; olanzapina; quetiapina; fumarato de quetiapina; haloperidol; decanoato de haloperidol; succinato de loxapina; clorhidrato de molindona; pimocida; y ciprasidona.

[0326] Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la corea de Huntington se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, haloperidol y pimocida.

[0327] Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la ALS se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, baclofeno, factores neurotróficos, riluzol, tizanidina, benzodiazepinas tales como clonacepán y dantroleno.

[0328] Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir trastornos cognitivos se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, agentes para tratar o prevenir la demencia tales como tacrina; donepecil; ibuprofeno; fármacos antipsicóticos tales como tioridacina y haloperidol; y fármacos antidepresivos tales como los correspondientes que se proporcionan posteriormente.

[0329] Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir una migraña se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, sumatriptano; metisergida; ergotamina; cafeína; y beta-bloqueantes tales como propranolol, verapamil, y divalproex.

[0330] Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar, inhibir, o prevenir los vómitos se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, antagonistas del receptor 5-HT₃ tales como ondansetrón, dolasetrón, granisetrón, y tropisetrón; antagonistas del receptor de la dopamina tales como proclorperazina, tietilperacina, clorpromacina, metoclopramida, y domperidona; glucocorticoides tales como dexametasona; y benzodiazepinas tales como loracepam y alprazolam.

[0331] Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la discinesia se incluyen, aunque sin

limitarse a los mismos, reserpina y tetrabenacina.

[0332] Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la depresión se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina, amoxapina, bupropión, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, nefazadona, nortriptilina, protriptilina, trazodona, trimipramina, y venlafaxina; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina tales como citalopram, (S)-citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, y setralina; inhibidores de la monoamina oxidasa tales como isocarboxácida, pargilina, fenelcina, y tranilcipromina; y psicoestimulantes tales como dextroamfetamina y metilfenidato.

[0333] Uno de los Compuestos de Fenileno y el otro agente terapéutico combinados pueden actuar de forma aditiva o, en una de las realizaciones, de forma sinérgica. En una de las realizaciones, uno de los Compuestos de Fenileno se usa para la elaboración de un medicamento, que se puede administrar simultáneamente con otro agente terapéutico, por ejemplo, se puede administrar una composición que comprenda una cantidad eficaz de un Compuesto de Fenileno y una cantidad eficaz de otro agente terapéutico. Alternativamente, se pueden administrar simultáneamente una composición que comprenda una cantidad eficaz de un Compuesto de Fenileno y una composición diferente que comprenda una cantidad eficaz de otro agente terapéutico. En otra de las realizaciones, una cantidad eficaz de un Compuesto de Fenileno se usa para la elaboración de un medicamento, administrado antes o después de la administración de una cantidad eficaz de otro agente terapéutico. En esta realización, el Compuesto de Fenileno usado para la elaboración de un medicamento, que se puede administrar mientras el otro agente terapéutico ejerce su efecto terapéutico, o el otro agente terapéutico se administra mientras el Compuesto de Fenileno ejerce su efecto terapéutico para tratar o prevenir una Condición.

[0334] Una composición de la invención se prepara a través de un método que comprende la mezcla de un Compuesto de Fenileno o una sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. La mezcla se puede lograr usando métodos conocidos para mezclar un compuesto (o sal) y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una de las realizaciones, el Compuesto de Fenileno está presente en la composición en una cantidad eficaz.

4.8 Kits

[0335] La invención incluye kits que pueden simplificar la administración de un Compuesto de Fenileno a un animal.

[0336] Uno de los kits típicos de la invención comprende una forma de dosificación unitaria de un Compuesto de Fenileno. En una de las realizaciones, la forma de dosificación unitaria es un envase, el cual puede ser estéril, que contiene una cantidad eficaz de un Compuesto de Fenileno y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. El kit puede comprender además una etiqueta o instrucciones impresas que enseñen el uso del Compuesto de Fenileno para tratar o prevenir una Condición. El kit también puede comprender adicionalmente una forma de dosificación unitaria de otro agente terapéutico, por ejemplo, un segundo envase que contenga una cantidad eficaz del otro agente terapéutico y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En otra de las realizaciones, el kit comprende un envase que contiene una cantidad eficaz de un Compuesto de Fenileno, una cantidad eficaz de otro agente terapéutico y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Entre los ejemplos de otros agentes terapéuticos se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, los correspondientes enumerados anteriormente.

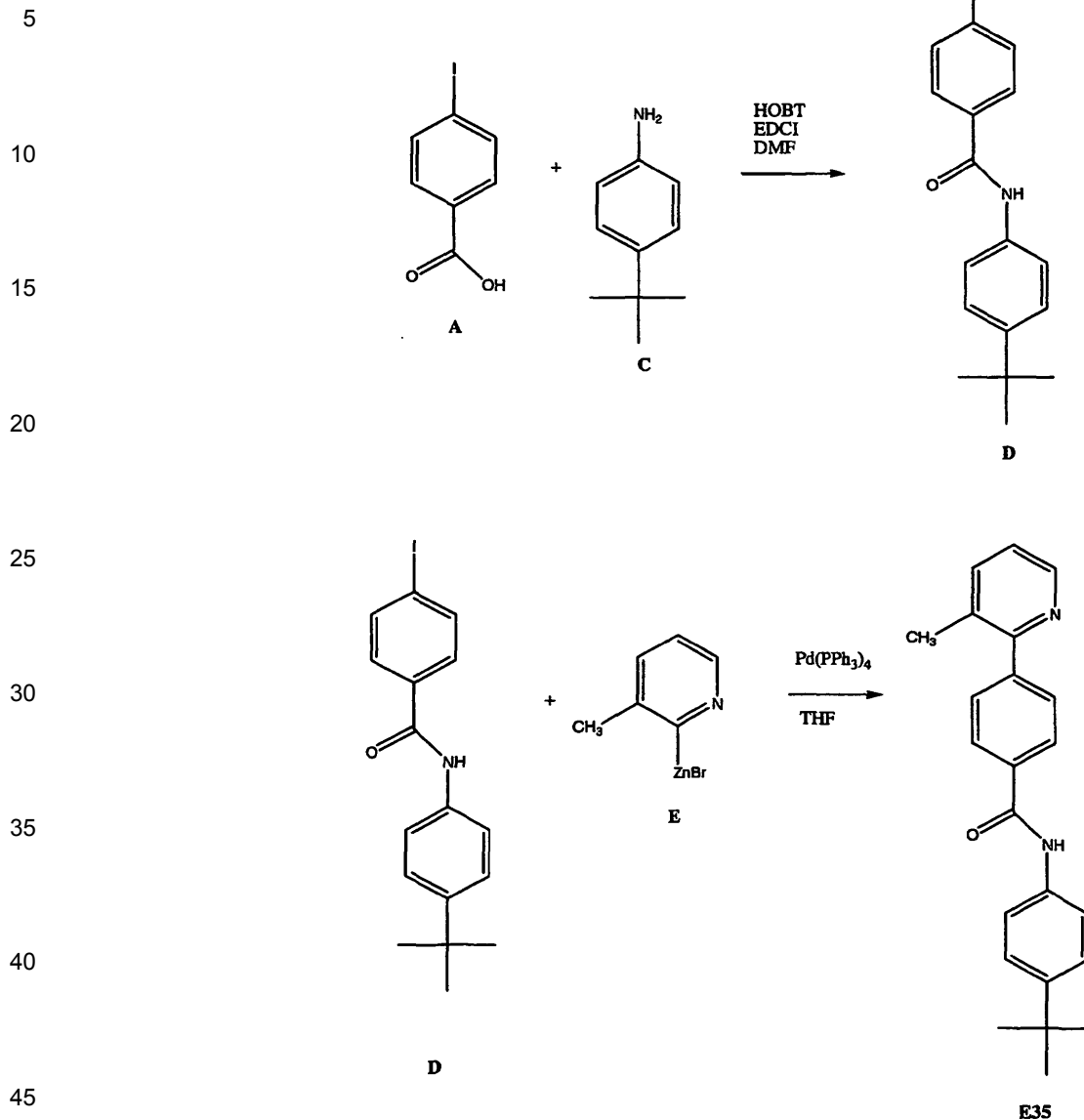
[0337] Los kits de la invención pueden comprender además un dispositivo que sea útil para administrar las formas de dosificación unitaria. Entre los ejemplos de un dispositivo de este tipo se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, una jeringuilla, una bolsa de goteo, un parche, un inhalador y una bolsa de enema.

[0338] Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar a entender la invención y no deberían considerarse de manera que limiten específicamente la invención descrita y reivindicada en el presente documento. Aquellas variaciones de la invención, incluyendo la sustitución de todos los equivalentes conocidos en la actualidad o que se desarrollen posteriormente, que se situarían dentro del ámbito correspondiente a los expertos en la materia, y los cambios en la formulación o cambios en el diseño experimental, deben considerarse incluidos dentro del alcance de la invención incorporado al presente documento.

5. Ejemplos

5.1 Ejemplo 1: síntesis del Compuesto E35

[0339]



[0340] A una solución de ácido 4-yodobenzoico **A** (disponible comercialmente en Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) en DMF (0,22 M) se le adicionó 1 equivalente de 4-*tert*-butilanilina **B** (disponible comercialmente en Sigma-Aldrich), y la solución resultante se agitó durante aproximadamente 5 minutos a una temperatura de aproximadamente 25 °C. A la mezcla de la reacción resultante se le adicionaron aproximadamente 1 equivalente de HOBT y aproximadamente 1 equivalente de EDCI, y la mezcla se dejó en agitación durante aproximadamente 6 horas a una temperatura de aproximadamente 25 °C. La mezcla de la reacción se diluyó con hidróxido de sodio acuoso 2N y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las capas de EtOAc se combinaron, se secaron (con Na₂SO₄), y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar un residuo que se lavó con metanol y se secó bajo presión reducida. A continuación, el residuo se suspendió en THF (0,04 moles/litro) bajo una atmósfera de nitrógeno, y a la mezcla de la reacción se le adicionaron 3 equivalentes del Compuesto **E** (disponible comercialmente en Sigma-Aldrich) y 0,05 equivalente de Pd(PPh₃)₄ (disponible comercialmente en Sigma-Aldrich). A continuación, la mezcla de la reacción se calentó a aproximadamente 70 °C y se agitó durante aproximadamente 2 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó usando una columna de gel de sílice eluida con un gradiente de acetato de etilo:hexano 5:95 a acetato de etilo:hexano 50:50 para proporcionar el Compuesto **E35** en forma de un sólido blanquecino (rendimiento del 28 %).

[0341] La identidad del Compuesto **E35** se confirmó usando una ¹H NMR.

[0342] Compuesto **E35**: ^1H NMR (MeOD) δ 8,335 (s, 1H), 7,939 (d, 2H), 7,681 (d, 1H), 7,513 (t, 4H), 7,300 (d, 2H), 7,251 (dd, 1H), 2,230 (s, 3H), 1,227 (s, 9H) ppm.

5.2 Ejemplo 2 : síntesis del Compuesto E42

[0343] El compuesto **E42** se realizó mediante un procedimiento que es análogo al procedimiento usado para realizar el Compuesto **E35** excepto que en lugar de 4-*tert*-butilanilina se usó 4-trifluorometilanilina (disponible comercialmente en Sigma-Aldrich). El Compuesto **E42** se obtuvo en forma de un sólido blanco (rendimiento del 80 %).

[0344] La identidad del Compuesto **E42** se confirmó usando una ^1H NMR.

[0345] Compuesto **E42**: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,560 (s, 1H), 8,138 (s, 1H), 7,954 (d, 2H), 7,813 (d, 2H), 7,684-7,604 (m, 5H), 7,267-7,223 (m, 1H + CDCl_3), 2,369 (s, 3H), 1,559 (s, H_2O) ppm.

5.3 Ejemplo 3: síntesis del Compuesto J35

[0346] El compuesto **J35** se realizó mediante un procedimiento que es análogo al procedimiento usado para realizar el Compuesto **E35** excepto que en lugar de 4-*tert*-butilanilina se usó 6-clorobenzotiazol-2-ilamina (disponible comercialmente en Sigma-Aldrich). El compuesto **J35** se obtuvo en forma de un sólido blanco.

[0347] La identidad del compuesto **J35** se confirmó usando una ^1H NMR.

[0348] Compuesto **J35**: ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 8,65-8,60 (M, 1h), 8,22-8,17 (M, 2h), 7,93-7,89 (M, 1h), 7,86-7,84 (M, 1h), 7,74-7,67 (M, 3H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 2,43 (s, 3H) ppm.

5.4 Ejemplo 4: síntesis del Compuesto J37

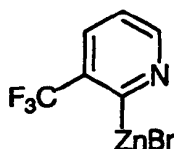
[0349] El compuesto **J37** se realizó mediante un procedimiento análogo al procedimiento usado para realizar el Compuesto **E35** excepto que en lugar de 4-*tert*-butilanilina se usó 6-fluorobenzotiazol-2-ilamina (disponible comercialmente en Sigma-Aldrich). El Compuesto **J37** se obtuvo en forma de un sólido blanquecino.

La identidad del Compuesto **J37** se confirmó usando una ^1H NMR.

[0350] Compuesto **J37**: ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 8,29-8,24 (m, 1H), 8,15-8,09 (m, 2H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,52-7,34 (m, 4H), 7,22-7,16 (m, 1H), 6,98-6,91 (m, 1H), 2,19 (s, 3H) ppm.

5.5 Ejemplo 5: síntesis del Compuesto E50

[0351] El Compuesto **50** se realizó mediante un procedimiento que es análogo al procedimiento usado para realizar el Compuesto **E35** excepto que, en lugar del Compuesto **E**, se usó el siguiente compuesto de bromuro de cinc, preparado según el procedimiento proporcionado en *March's Advanced Organic Chemistry: Reaction Mechanisms and Structure*, 805-807 (5ª ed., 2001), de M. B. Smith y J. March; *Tett. Lett.* 42:3843-46 (2001), de H. Fillon et al.; *Tetrahedron* 9:1657-60 (1998), de M. Amadji et al.; y *Synlett.* 379-380 (1998), de S. Billotte:



[0352] El Compuesto **E50** se obtuvo en forma de un sólido blanco.

[0353] La identidad del Compuesto **E50** se confirmó usando una ^1H NMR.

[0354] Compuesto **E50**: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,87 (dd, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,48 (dd, 1H), 7,41 (d, 2H), 1,33 (s, 9H) ppm.

5.6 Ejemplo 6: unión de Compuestos de Fenileno al mGluR5

[0355] El siguiente ensayo se puede usar para demostrar que Compuestos de Fenileno se unen al mGluR5 y modulan la actividad de este último.

5 **[0356] Cultivos celulares:** se preparan cultivos gliales primarios a partir de cortezas de embriones Sprague-Dawley de 18 días. Las cortezas se diseccionan y a continuación se disocian por trituración. El homogeneizado celular resultante se siembra en placas sobre frascos T175 recubiertos previamente con poli-D-lisina (BIOCOAT, disponibles
10 comercialmente en *Becton Dickinson and Company Inc.* de Franklin Lakes, NJ) en un medio de Eagle Modificado, de Dulbecco ("DMEM", pH 7,4), tamponado con HEPES 25 mM, y complementado con suero de ternera fetal 15 % ("FCS", disponible comercialmente en *Hyclone Laboratories Inc.* de Omaha, NE), e incubado a 37 °C y en CO₂ 5 %. Después de 24 horas, la complementación de FCS se reduce al 10 %. En el sexto día, se eliminan los oligodendrocitos y la microglía golpeando fuertemente los laterales de los frascos. Un día después de esta etapa de purificación, se establecen cultivos
15 de astrocitos secundarios mediante subsiembra en placas sobre 96 frascos T175 recubiertos previamente con poli-D-lisina (BIOCOAT) a una densidad de 65.000 células/pocillo en DMEM y FCS 10 %. Después de 24 horas, los astrocitos se lavan con medio libre de suero y a continuación se cultivan en DMEM, sin glutamato, complementado con FCS 0,5 %, HEPES 20 mM, factor de crecimiento epidérmico ("EGF") 10 ng/mL, piruvato sódico 1 mM, y 1X penicilina/estreptomocina con pH 7,5 durante entre 3 y 5 días a 37 °C y CO₂ 5 %. El procedimiento permite la expresión del receptor mGluR5 por astrocitos, tal como demuestran S. Miller et al., *J. Neuroscience* 15(9):6103-6109 (1995).

[0357] Protocolo del ensayo: después de una incubación de entre 3 y 5 días con EGF, los astrocitos se lavan con NaCl 127 mM, KCl 5 mM, MgCl₂ 2 mM, NaH₂PO₄ 700 mM, CaCl₂ 2 mM, NaHCO₃ 5 mM

20 **[0358]** HEPES 8 mM, Glucosa 10 mM con pH 7,4 ("Tampón de Ensayo") y se cargan con el colorante Fluo-4 (disponible comercialmente en *Molecular Probes Inc.* de Eugene, OR) usando 0,1 mL de Tampón de Ensayo que contenía Fluo-4 (3 mM final). Después de 90 minutos de carga del colorante, las células a continuación se lavan dos veces con 0,2 mL de Tampón de Ensayo y se resuspenden en 0,1 mL de Tampón de Ensayo. A continuación, las placas que contienen los
25 astrocitos se transfieren a un Lector de Placas por Formación Fluorimétrica de Imágenes ("FLIPR", disponible comercialmente en *Molecular Devices Corporation* de Sunnyvale, CA) para la valoración del flujo de movilización de calcio en presencia de glutamato y en presencia o ausencia de antagonista. Después de monitorizar la fluorescencia durante 15 segundos para establecer una línea de base, a la placa de células se le adicionan soluciones de DMSO que contenían diversas concentraciones de un Compuesto de Fenileno diluido en Tampón de Ensayo (0,05 mL de diluciones 4X para las curvas de competición) y se monitoriza la fluorescencia durante 2 minutos. A continuación, a cada pocillo se
30 le adicionan 0,05 mL de una solución de glutamato 4X (agonista) para proporcionar una concentración final de glutamato en cada pocillo de 10 mM. A continuación, se monitoriza la fluorescencia de la placa durante unos 60 segundos adicionales después de la adición del agonista. La concentración final de DMSO en el ensayo es 1,0 %. En cada uno de los experimentos, se monitoriza la fluorescencia en función del tiempo y los datos se analizan usando Microsoft Excel y GraphPad Prism. Las curvas de dosis-respuesta se ajustan usando una regresión no lineal para
35 determinar el valor de IC₅₀. En cada uno de los experimentos, cada punto de los datos se determina dos veces.

5.7 Ejemplo 7: ensayos *in vivo* para la prevención o tratamiento del dolor

40 **[0359] Animales de experimentación:** cada uno de los experimentos usa ratas que pesan entre 200 y 260 g en el comienzo del experimento. Las ratas se alojan por grupos y tienen acceso libre al alimento y agua en todo momento, excepto antes de la administración oral de un Compuesto de Fenileno cuando se retira el alimento durante 16 h antes de la dosificación. Un grupo de control actúa como comparación con respecto a ratas tratadas con un Compuesto de Fenileno. Al grupo de control se le administra el vehículo correspondiente al Compuesto de Fenileno. El volumen de vehículo administrado al grupo de control es el mismo que el volumen de vehículo y Compuesto de Fenileno
45 administrado al grupo de prueba.

[0360] Dolor agudo: para valorar las acciones de los Compuestos de Fenileno para el tratamiento o la prevención del dolor agudo se puede usar la prueba de retirada de la cola de las ratas. Las ratas son inmovilizadas cuidadosamente con la mano y la cola se expone a un haz concentrado de calor radiante en un punto a 5 cm de la punta usando una
50 unidad de prueba de retirada de la cola (Modelo 7360, disponible comercialmente en *Ugo Basile* en Italia). Las latencias de retirada de la cola se definen como el intervalo entre la aparición del estímulo térmico y la retirada de la cola. Los animales que no responden antes de 20 segundos se retiran de la unidad de prueba de retirada de la cola y se les asigna una latencia de retirada de 20 segundos. Las latencias de retirada de la cola se miden inmediatamente antes (pretratamiento) y 1, 3 y 5 horas después de la administración de un Compuesto de Fenileno. Los datos se expresan como latencia(s) de retirada de la cola y el porcentaje del efecto posible máximo (% MPE), es decir, 20 segundos, se calcula de la manera siguiente:

$$60 \quad \% \text{ MPE} = \frac{[(\text{latencia postadministración}) - (\text{latencia preadministración})]}{(\text{latencia preadministración } 20 \text{ s})} \times 100$$

[0361] La prueba de retirada de la cola de las ratas se describe en "A Method for Determining Loss of Pain Sensation", de F. E. D'Amour et al., *J. Pharmacol Exp. Ther.* 72:74-79 (1941).

[0362] El dolor agudo también se puede valorar midiendo la respuesta del animal a estímulos mecánicos nocivos determinando el umbral de retirada de la pata (“PWT”), tal como se describe a continuación.

5 **[0363] Dolor Inflamatorio:** para valorar las acciones de los Compuestos de Fenileno para el tratamiento o prevención del dolor inflamatorio se usa el modelo del adyuvante completo de Freund (“FCA”) de dolor inflamatorio. La inflamación, inducida por el FCA, de la pata trasera de la rata está asociada al desarrollo de una hiperalgesia mecánica inflamatoria persistente y proporciona una predicción fiable de la acción anti-hiperalgésica de fármacos analgésicos clínicamente
10 útiles (“Involvement of Capsaicin-sensitive Neurons in Hyperalgesia and Enhanced Opioid Antinociception in Inflammation”, *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacol.* 342:666-670 (1990), de L. Bartho et al.). A la pata trasera izquierda de cada animal se le administra una inyección intraplantar de 50 µL de FCA 50 %. A las 24 horas postinyección se valora el animal con relación a su respuesta a estímulos mecánicos nocivos determinando el PWT, tal como se describe a continuación. A continuación, a las ratas se les administra una inyección individual de 1, 3, 10 ó 30
15 mg/kg de una de las siguientes opciones: un Compuesto de Fenileno; 30 mg/kg de un control seleccionado de entre Celebrex, indometacina o naproxeno; o vehículo. A continuación, se determinan las respuestas a estímulos mecánicos nocivos a las 1, 3, 5 y 24 horas postadministración. El porcentaje de reversión de la hiperalgesia para cada uno de los animales se define como:

$$20 \quad \% \text{ Reversión} = \frac{[(\text{PWT postadministración}) - (\text{PWT preadministración})]}{[(\text{PWT línea de base}) - (\text{PWT preadministración})]} \times 100$$

25 **[0364] Dolor Neuropático:** para valorar las acciones de los Compuestos de Fenileno para el tratamiento o prevención del dolor neuropático se puede usar o bien el modelo de Seltzer o bien el modelo de Chung.

[0365] En el modelo de Seltzer, se usa el modelo de dolor neuropático de la ligadura parcial del nervio ciático para producir hiperalgesia neuropática en ratas (“A Novel Behavioral Model of Neuropathic Pain Disorders Produced in Rats by Partial Sciatic Nerve Injury”, *Pain*, 43:205-218 (1990), de Z. Seltzer et al.). La ligadura parcial del nervio ciático
30 izquierdo se realiza bajo anestesia por inhalación de isoflurano/O₂. Después de inducir la anestesia, se afeita el muslo izquierdo de la rata y el nervio ciático se deja al descubierto en el nivel alto del muslo a través de una pequeña incisión y se limpia cuidadosamente de tejidos conjuntivos circundantes en un sitio cerca del trocánter exactamente distal con respecto al punto en el que el nervio del semitendinoso y del bíceps posterior se ramifica del nervio ciático común. En el nervio se inserta una sutura de seda 7-0 con una mini-aguja de corte inverso, curvada 3/8 y la misma se liga de forma
35 ajustada de manera que dentro de la ligadura se mantenga entre 1/3 y 1/2 dorsal del grosor del nervio. La herida se cierra con una sutura muscular simple (nailón 4-0 (Vicryl)) y adhesivo tisular *vetbond*. Después de la cirugía, la zona de la herida se espolvorea con antibiótico en polvo. Las ratas a las que se les aplicó el tratamiento simulado experimentan un procedimiento quirúrgico idéntico excepto que no se manipula el nervio ciático. Después de la cirugía, los animales se pesan y se sitúan sobre una almohadilla caliente hasta que se recuperan de la anestesia. A continuación, los
40 animales se devuelven a sus jaulas de origen hasta que comienzan las pruebas conductuales. Se valora el animal en relación con su respuesta a estímulos mecánicos nocivos determinando el PWT, tal como se describe a continuación, antes de la cirugía (línea de base), a continuación inmediatamente antes de la administración del fármaco y a las 1, 3 y 5 horas después de la administración del mismo para la pata trasera del animal. El porcentaje de reversión de la hiperalgesia neuropática se define como:

$$45 \quad \% \text{ Reversión} = \frac{[(\text{PWT postadministración}) - (\text{PWT preadministración})]}{[(\text{PWT línea de base}) - (\text{PWT preadministración})]} \times 100$$

50 **[0366]** En el modelo de Chung, se usa el modelo de dolor neuropático de ligadura del nervio espinal para producir hiperalgesia mecánica, hiperalgesia térmica y alodinia táctil en las ratas. La cirugía se realiza con anestesia por inhalación de isoflurano/O₂. Después de inducir la anestesia, se realiza una incisión de 3 cm y los músculos paraespinales izquierdos se separan de la apófisis espinosa en los niveles L₄ – S₂. La apófisis transversa L₆ se retira cuidadosamente con un par de pequeñas gubias para identificar visualmente los nervios espinales L₄ – L₆. El(los)
55 nervio(s) espinal(es) izquierdo(s) L₅ (ó L₅ y L₆) se aísla(n) y se liga(n) de forma ajustada con una hebra de seda. Se confirma una hemostasia completa y la herida se sutura usando suturas no absorbibles, tales como suturas de nailon o grapas de acero inoxidable. Las ratas a las que se les aplicó el tratamiento simulado experimentan un procedimiento quirúrgico idéntico excepto que no se manipula(n) el(los) nervio(s) espinal(es). Después de la cirugía, los animales se pesan, se les administra una inyección subcutánea (s. c.) de solución salina o lactato de ringer, la zona de la herida se espolvorea con antibiótico en polvo y se les deja sobre una almohadilla caliente hasta que se recuperan de la anestesia.
60 A continuación, los animales se devuelven a sus jaulas de origen hasta que comienzan las pruebas conductuales. Los animales se valoran en relación con su respuesta a estímulos mecánicos nocivos mediante la determinación del PWT, tal como se describe a continuación, antes de la cirugía (línea de base), a continuación inmediatamente antes de la administración de un Compuesto de Fenileno y a las 1, 3, y 5 horas después de la administración del mismo para la pata

trasera izquierda del animal. El animal también se puede valorar en relación con su respuesta a estímulos térmicos nocivos o en relación con la alodinia táctil, tal como se describe a continuación. El modelo de Chung para el dolor neuropático se describe en "An Experimental Model for Peripheral Neuropathy Produced by Segmental Spinal Nerve Ligation in the Rat", *Pain* 50(3):355-363 (1992), de S. H. Kim.

5

[0367] Respuesta a estímulos mecánicos como valoración de la hiperalgesia mecánica: para valorar la hiperalgesia mecánica se puede usar el ensayo de presión sobre la pata. Para este ensayo, se determinan los umbrales de retirada de la pata (PWT) trasera con respecto a un estímulo mecánico nocivo usando un analgesímetro (Modelo 7200, disponible comercialmente en Ugo Basile en Italia) tal como se describe en "Unilateral Inflammation of the Hindpaw in Rats as a Model of Prolonged Noxious Stimulation: Alterations in Behavior and Nociceptive Thresholds", de C. Stein, *Pharmacol. Biochem and Behavior* 31:451-455 (1988). El peso máximo que se puede aplicar a la pata trasera se fija en 250 g y el criterio de valoración se toma como la retirada completa de la pata. El PWT se determina una vez para cada rata en cada instante de tiempo y únicamente se somete a prueba la pata afectada (ipsilateral).

10

[0368] Respuesta a estímulos térmicos como valoración de la hiperalgesia térmica: para valorar la hiperalgesia térmica se puede usar la prueba plantar. Para esta prueba, se determinan las latencias de retirada de la pata trasera con respecto a un estímulo térmico nocivo usando un aparato de prueba plantar (disponible comercialmente en Ugo Basile en Italia) siguiendo la técnica descrita por K. Hargreaves et al., "A New and Sensitive Method for Measuring Thermal Nociception in Cutaneous Hiperalgesia", *Pain* 32(1):77-88 (1988). El tiempo de exposición máximo se fija a 32 segundos para evitar dañar los tejidos, y toda retirada inducida de la pata con respecto a la fuente de calor se toma como criterio de valoración. Se determinan tres latencias en cada instante de tiempo y las mismas se promedian. Únicamente se somete a prueba la pata afectada (ipsilateral).

20

[0369] Valoración de la alodinia táctil: para valorar la alodinia táctil, unas ratas se alojan en compartimentos de plexiglás, transparentes, con un suelo de malla metálica y se deja que las mismas se habitúen durante un periodo de por lo menos 15 minutos. Después de la habituación, se presenta una serie de monofilamentos de von Frey en la superficie plantar del pie izquierdo (operado) de cada rata. La serie de monofilamentos de von Frey consiste en seis monofilamentos de diámetro creciente, presentándose en primer lugar la fibra de diámetro menor. Se efectúan cinco experimentos con cada filamento, espaciándose cada experimento en aproximadamente 2 minutos. Cada presentación dura un periodo de entre 4 y 8 segundos o hasta que se observa un comportamiento nociceptivo de retirada. Se consideran respuestas de comportamiento nociceptivo un estremecimiento, una retirada de la pata o un lametón de la misma.

25

30

5.8 Ejemplo 8: ensayos in vivo para la prevención o el tratamiento de la ansiedad

[0370] Para valorar la actividad ansiolítica de los Compuestos de Fenileno en ratas o ratones se puede usar la prueba del laberinto en cruz elevado o la prueba de enterramiento con sonda de descarga.

35

[0371] Prueba del laberinto en cruz elevado: el laberinto en cruz elevado consiste en una plataforma con 4 brazos, dos abiertos y dos cerrados (50 x 10 x 50 cm cerrados con un techo abierto). Las ratas (o ratones) se sitúan en el centro de la plataforma, en la intersección de los 4 brazos, encaradas a uno de los brazos cerrados. Durante el periodo de prueba se registran el tiempo que pasan en los brazos abiertos con respecto a los brazos cerrados y el número de entradas en los brazos abiertos. Esta prueba se efectúa antes de la administración del fármaco y nuevamente después de la administración del fármaco. Los resultados de la prueba se expresan como el tiempo medio que pasan en los brazos abiertos y el número medio de entradas en los brazos abiertos. Los fármacos ansiolíticos conocidos hacen que aumente tanto el tiempo que pasan en los brazos abiertos como el número de entradas en los brazos abiertos. La prueba del laberinto en cruz elevado se describe en "Animal Models for the Study of Anti-anxiety Agents: A Review", de D. Treit, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 9(2):203-222 (1985).

40

45

[0372] Prueba de enterramiento con sonda de descarga: para la prueba de enterramiento con sonda de descarga, el aparato de prueba consta de una caja de plexiglás que mide 40 x 30 x 40 cm, cubierta de forma uniforme con aproximadamente 5 cm de material de nido (arena para gatos absorbente de olores) con un pequeño orificio en un extremo a través del cual se inserta una sonda de descarga (longitud de 6,5 cm y diámetro de 0,5 cm). La sonda de descarga de plexiglás se envuelve helicoidalmente con dos hilos de cobre a través de los cuales se administra una corriente eléctrica. La corriente se fija a 2 mA. Las ratas se habitúan al aparato de prueba durante 30 minutos en 4 días consecutivos sin la sonda de descarga en la caja. El día de la prueba, las ratas se sitúan en una esquina de la cámara de prueba después de la administración del fármaco. La sonda no se electrifica hasta que la rata la toca con el hocico o las patas delanteras, instante de tiempo en el cual la rata recibe una descarga breve de 2 mA. El periodo de prueba de 15 minutos comienza una vez que la rata recibe su primera descarga y la sonda permanece electrificada el resto del periodo de prueba. La descarga induce un comportamiento de enterramiento por parte de la rata. Después de la primera descarga, se mide el intervalo de tiempo que pasa la rata esparciendo el material de nido hacia o sobre la sonda con el hocico o las patas delanteras (comportamiento de enterramiento) así como el número de descargas inducidas por contacto que recibe la rata desde la sonda. Los fármacos ansiolíticos conocidos reducen la magnitud del comportamiento de enterramiento. Adicionalmente, se puntúa un índice de la reactividad de la rata a cada descarga en una escala de 4 puntos. El tiempo total que pasan inmóviles durante el periodo de prueba de 15 minutos se usa como

50

60

índice de actividad general. La prueba de enterramiento con sonda de descarga se describe en el documento antes citado de D. Treit, 1985.

5.9 Ejemplo 9: ensayos *in vivo* para la prevención o el tratamiento de un trastorno adictivo

5

[0373] Para valorar la capacidad de los Compuestos de Fenileno de atenuar las propiedades de recompensa de fármacos de abuso conocidos se pueden usar la prueba de preferencia condicionada por el lugar o la prueba de autoadministración del fármaco.

10

[0374] Prueba de preferencia condicionada por el lugar: el aparato para la prueba de preferencia condicionada por el lugar consta de dos grandes compartimentos (45 x 45 x 30 cm) realizados con madera con una pared frontal de plexiglás. Estos dos grandes compartimentos son claramente diferentes. Las puertas de la parte posterior de cada gran compartimento conducen a una caja más pequeña (36 x 18 x 20 cm) realizada con madera, pintada de gris, con un techo de malla metálica. Los dos grandes compartimentos son diferentes en términos del color (blanco con respecto a negro), el nivel de iluminación (la puerta de plexiglás del compartimento blanco está cubierta con hoja de aluminio excepto por una ventana de 7 x 7 cm), textura (el compartimento blanco tiene un panel de suelo de 3 cm de grosor (40 x 40 cm) con nueve orificios espaciados de forma regular de un diámetro de 5 cm y el compartimento negro tiene un suelo de malla metálica), y señales olfativas (solución salina en el compartimento blanco y 1 mL de ácido acético al 10 % en el compartimento negro). Durante la habituación y los días de prueba, las puertas que dan a la caja pequeña permanecen abiertas, proporcionando a la rata acceso libre a ambos compartimentos grandes.

15

20

[0375] La primera sesión en la que una rata se sitúa en el aparato es una sesión de habituación y las entradas al compartimento gris más pequeño permanecen abiertas proporcionando a la rata acceso libre a ambos compartimentos grandes. Durante la habituación, en general las ratas no muestran ninguna preferencia por ningún compartimento. Después de la habituación, a las ratas se les aplica 6 sesiones de condicionamiento. Las ratas se dividen en 4 grupos: pretratamiento con vehículo + vehículo (grupo de control), pretratamiento con Compuesto de Fenileno + vehículo, pretratamiento con vehículo + morfina, pretratamiento con Compuesto de Fenileno + morfina. Durante cada sesión de condicionamiento, a la rata se le inyecta una de las combinaciones de los fármacos y la misma se confina en un compartimento durante 30 minutos. Al día siguiente, la rata recibe un tratamiento de vehículo + vehículo y la misma se confina al otro compartimento grande. Cada rata recibe tres sesiones de condicionamiento que consisten en 3 emparejamientos de combinación de fármacos-compartimento y 3 emparejamientos de vehículo-compartimento. El orden de las inyecciones y los emparejamientos de fármaco/compartimento se compensan dentro de los grupos. El día de la prueba, a las ratas se les inyecta, antes de la prueba (entre 30 minutos y 1 hora) o bien morfina o bien el vehículo y la rata se sitúa en el aparato, las puertas que dan al compartimento gris permanecen abiertas y se deja que la rata explore todo el aparato durante 20 minutos. Se registra el tiempo que pasa en cada compartimento. Los fármacos de abuso conocidos hacen que aumente el tiempo que pasa en el compartimento emparejado con la sustancia durante la sesión de prueba. Si el Compuesto de Fenileno bloquea o reduce la adquisición de la preferencia del lugar condicionada por la morfina (recompensa), no se producirá ninguna diferencia o no habrá tanta diferencia en el tiempo que las ratas pasan en cada lado en ratas tratadas previamente con un Compuesto de Fenileno y el grupo no será diferente con respecto al grupo de ratas a las que se les proporcionó vehículo + vehículo en ambos compartimentos. Los datos se analizarán como el tiempo que las ratas pasan en cada compartimento (emparejamiento con la combinación de fármacos con respecto a emparejamiento con el vehículo). En general, el experimento se repite con un mínimo de 3 dosis de un Compuesto de Fenileno.

25

30

35

40

45

[0376] Prueba de autoadministración del fármaco: el aparato para la prueba de autoadministración del fármaco es una cámara de condicionamiento operante convencional disponible comercialmente. Antes de que comiencen los experimentos con los fármacos las ratas son entrenadas para presionar una palanca con vistas a obtener una recompensa alimenticia. Después de haber adquirido un comportamiento estable de presión de la palanca, las ratas son sometidas a prueba en relación con la adquisición de la presión de la palanca para obtener una recompensa alimenticia. A las ratas se les implantan catéteres yugulares permanentes de forma crónica para la administración i.v. de compuestos y se deja que se recuperen durante 7 días antes de que comience el entrenamiento. Las sesiones experimentales se efectúan a diario durante 5 días en sesiones de 3 horas. Las ratas se entrenan para autoadministrarse un fármaco de abuso conocido, tal como morfina. A continuación a las ratas se les presentan dos palancas, una palanca "activa" y una palanca "inactiva". La presión de la palanca activa da como resultado la infusión del fármaco en un programa de razón fija 1 (FR1) (es decir, una presión de la palanca provoca una infusión) seguida por un periodo de espera de 20 segundos (señalizado por la iluminación de una luz por encima de las palancas). La presión de la palanca inactiva da como resultado la infusión de excipiente. El entrenamiento continúa hasta que el número total de infusiones de morfina se estabiliza dentro del $\pm 10\%$ por sesión. A continuación, las ratas entrenadas se usan para evaluar el efecto del pretratamiento con Compuestos de Fenileno sobre la autoadministración de los fármacos. El día de la prueba, las ratas se tratan previamente con un Compuesto de Fenileno o un excipiente y a continuación se deja que se autoadministren el fármaco de la manera habitual. Si el Compuesto de Fenileno bloquea o reduce los efectos de recompensa de la morfina, las ratas tratadas previamente con el Compuesto de Fenileno presentarán un índice de respuesta inferior en comparación con su índice de respuesta anterior y en comparación con las ratas tratadas previamente con excipiente. Los datos se analizan como el cambio en el número de infusiones del fármaco por sesión

50

55

60

de prueba (número de infusiones durante la sesión de prueba – número de infusiones durante la sesión de entrenamiento).

5.10 Ejemplo 10: ensayo funcional para caracterizar propiedades antagonistas del mGluR1

[0377] Los ensayos funcionales para la caracterización de propiedades antagonistas del mGluR 1 son bien conocidos en la técnica. Se puede usar, por ejemplo, el siguiente procedimiento.

[0378] Se genera una línea celular de mGluR1 de rata CHO usando ADNc que codifica el receptor mGluR1 de rata (M. Masu y S. Nakanishi, *Nature* 349: 760-765 (1991)). El ADNc que codifica el receptor mGluR1 de rata se puede obtener en, por ejemplo, Prof. S. Nakanishi (Kyoto, Japón).

[0379] Se siembran 40.000 células de mGluR1 de rata CHO/pocillo en una placa tratada con cultivo tisular, de 96 pocillos, de fondo transparente, negra, Costar 3409 (disponible comercialmente en Fisher Scientific de Chicago, IL) y las mismas se incuban en Medio Eagle Modificado de Dulbecco (DMEM, pH 7,4) complementado con glutamina, FBS 10 %, Pen/Estrep 1 %, y Geneticina 500 µg/mL durante aproximadamente 12 horas. A continuación, las células de mGluR1 de rata CHO se lavan y se tratan con medio Optimem (disponible comercialmente en Invitrogen, Carlsbad, CA) y las mismas se incuban durante un periodo de tiempo comprendido entre 1 y 4 horas antes de cargar las células con el colorante Fluo-4. Después de la incubación, las placas de células se lavan con tampón de carga (NaCl 127 mM, KCl 5 mM, MgCl₂ 2 mM, NaH₂PO₄, 700 µM, CaCl₂ 2 mM, NaHCO₃ 5 mM, HEPES 8 mM, y glucosa 10 mM, pH 7,4) y se incuban con Fluo-4 3 µM en 0,1 mL de tampón de carga durante 90 minutos. A continuación, las células se lavan dos veces con 0,2 mL de tampón de carga, se resuspenden en 0,1 mL de tampón de carga, y se transfieren a un FLIPR para medir el flujo de movilización de calcio en presencia de glutamato y en presencia o ausencia de un Compuesto de Fenileno.

[0380] Para medir el flujo de movilización del calcio, se monitoriza la fluorescencia durante aproximadamente 15 segundos para establecer una línea de base y a la placa de células se le adicionan soluciones de DMSO que contienen varias concentraciones de un Compuesto de Fenileno comprendidas entre aproximadamente 50 µM y aproximadamente 0,8 nM diluidas en tampón de carga (0,05 mL de una dilución 4X) y se monitoriza la fluorescencia durante aproximadamente 2 minutos. A continuación, a cada pocillo se le adiciona 0,05 mL de una solución de Glutamato 4X (agonista) para proporcionar una concentración final de glutamato en cada pocillo de 10 µM y se monitoriza la fluorescencia durante aproximadamente 1 minuto adicional. La concentración final de DMSO en el ensayo es del 1 %. En cada uno de los experimentos, la fluorescencia se monitoriza en función del tiempo y los datos se analizan usando una regresión no lineal para determinar el valor de IC₅₀. En cada uno de los experimentos, cada punto de los datos se determina dos veces.

5.11 Ejemplo 11: unión de Compuestos de Fenileno al VR1

[0381] Los métodos para realizar ensayos con compuestos capaces de inhibir el VR1 son conocidos para aquellos expertos en la materia, por ejemplo, los métodos correspondientes dados a conocer en la patente U.S. n.º 6.239.267 concedida a Duckworth et al.; la patente U.S. n.º 6.406.908 concedida a McIntyre et al.; o la patente U.S. 6.335.180 concedida a Julius et al.

Unión del Compuesto E35 al VR1: protocolo del ensayo

[0382] Clonación de VR1 humano: Se usó ARN de médula espinal humana (disponible comercialmente en Clontech, Palo Alto, CA). Se efectuó una transcripción inversa sobre 1,0 µg de ARN total

[0383] usando la Transcriptasa Inversa Thermoscript (disponible comercialmente en Invitrogen) y cebadores de oligo dT tal como se detalla en la descripción de su producto. Las reacciones de la transcripción inversa se incubaron a 55°C durante 1 hora, se inactivaron térmicamente a 85°C durante 5 minutos, y se trataron con RNasa H a 37°C durante 20 minutos.

[0384] Se obtuvo la secuencia del ADNc de VR1 humano mediante comparación de la secuencia genómica humana, antes de la anotación, con la secuencia de rata publicada. Se retiraron las secuencias del intrón y se unieron las secuencias exónicas flanqueantes para generar el ADNc humano hipotético. Los cebadores que flanquean la región codificante del VR1 humano se designaron de la manera siguiente: cebador directo, GAAGATCTTCGCTGGTTGCACACTGCGCCACA; y cebador inverso, GAAGATCTTCGGGACAGTGACGGTTGGATGT.

[0385] Se realizó una PCR del VR1 sobre una décima parte de la mezcla de la reacción de transcripción Inversa usando Polimerasa de Moldes Largos *Expand* y Tampón *Expand 2* en un volumen final de 50 µL según las instrucciones del fabricante (Roche Applied Sciences, Indianapolis, IN). Después de una desnaturalización a 94°C durante 2 minutos, se realizó una amplificación PCR durante 25 ciclos a 94°C durante 15 segundos, 58°C durante 30 segundos, y 68°C

durante 3 minutos, seguida por una incubación final a 72°C durante 7 minutos para completar la amplificación. Se aisló a partir de gel un producto de la PCR de ~2,8 kb usando gel de Triacetato, agarosa al 1,0 % que contenía 1,6 µg/mL de violeta cristal y el mismo se purificó con un Kit de Purificación a partir de Gel, Sin UV, S.N.A.P. (disponible comercialmente en Invitrogen). El producto de la PCR del VR1 se clonó en el vector pIND/V5-His-TOPO (disponible comercialmente en Invitrogen) según las instrucciones del fabricante. Se realizaron las preparaciones del ADN, las digestiones con enzimas de restricción, y la secuenciación preliminar del ADN según los protocolos normalizados. La secuenciación de longitud completa confirmó la identidad del VR1 humano.

[0386] Generación de líneas celulares inducibles. A no ser que se indique lo contrario, los reactivos para cultivo celular se compraron en Life Technologies de Rockville, MD. Se cultivaron células HEK 293-EcR que expresan el receptor de la ecdisona (disponible comercialmente en Invitrogen) en un Medio de Crecimiento (Medio de Eagle Modificado de Dulbecco que contenía un 10 % de suero bovino fetal (disponible comercialmente en HYCLONE, Logan, UT), penicilina/estreptomicina 1x, glutamina 1x, piruvato sódico 1mM y 400 µg/mL de Zeocina (disponible comercialmente en Invitrogen)). Las construcciones de VR1-pIND se transfirieron a la línea celular HEK293-EcR usando el reactivo de transfección Fugene (disponible comercialmente en Roche Applied Sciences, Basel, Suiza). Después de 48 horas, las células se transfirieron a un Medio de Selección (Medio de Crecimiento que contenía 300 µg/mL de G418 (disponible comercialmente en Invitrogen)). Aproximadamente 3 semanas más tarde, se aislaron y expandieron colonias individuales resistentes a la Zeocina/G418. Para identificar clones funcionales, se sembraron múltiples colonias en placas de 96 pocillos y se indujo la expresión durante 48 horas usando un Medio de Selección complementado con ponasterona A ("PonA") 5 µM (disponible comercialmente en Invitrogen). El día del ensayo, las células se cargaron con Fluo-4 (un colorante sensible al calcio que está disponible comercialmente en Molecular Probes) y se midió el influjo de calcio mediado por CAP usando un FLIPR tal como se describe posteriormente. Los clones funcionales se sometieron nuevamente a ensayo, se expandieron, y se criopreservaron.

[0387] Ensayo basado en el pH: Dos días antes de realizar este ensayo, se sembraron células sobre placas negras de fondo transparente, de 96 pocillos, recubiertas con poli-D-lisina (disponibles comercialmente en Becton-Dickinson) en una proporción de 75.000 células/pocillo en medios de crecimiento que contenían PonA 5 µM para inducir la expresión. El día del ensayo, las placas se lavaron con 0,2 mL de una Solución Salina Equilibrada de Hank 1x (disponible comercialmente en Life Technologies) que contenía CaCl₂ 1,6 mM y HEPES 20 mM, pH 7,4 ("tampón de lavado"), y se cargaron usando 0,1 mL de tampón de lavado que contenía Fluo-4 (concentración final 3 µM, disponible comercialmente en Molecular Probes). Después de 1 hora, las células se lavaron dos veces con 0,2 mL de tampón de lavado y se resuspendieron en 0,05 mL de una Solución Salina Equilibrada de Hank 1x que contenía CaCl₂ 3,5 mM y Citrato 10 mM, pH 7,4 ("tampón de ensayo"). A continuación, las placas se transfirieron a un FLIPR para realizar el ensayo. El Compuesto **E35** se diluyó en tampón de ensayo, y a las placas de las células se les adicionaron 50 µL de la solución resultante y la solución se monitorizó durante dos minutos. La concentración final del Compuesto **E35** estaba comprendida entre aproximadamente 50 pM y aproximadamente 3 µM. A continuación, a cada pocillo se le adicionó tampón agonista (tampón de lavado titulado con HCl 1N para proporcionar una solución que tenía un pH de 5,5 cuando se mezclaba 1:1 con tampón de ensayo) (0,1 mL), y las placas se incubaron durante 1 minuto adicional. Se recogieron datos durante todo el transcurso de tiempo y los mismos se analizaron usando Excel y Graph Pad Prism. El Compuesto **E35** cuando se sometió a ensayo según este protocolo presentaba un IC₅₀ de 11,2 ± 5,5 nM (n=5).

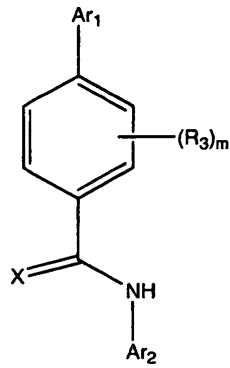
[0388] Ensayo basado en capsaicina: Dos días antes de realizar este ensayo, se sembraron células en placas negras de fondo transparente, de 96 pocillos, recubiertas con poli-D-lisina (50.000 células/pocillo) en medios de crecimiento que contenían PonA 5 µM para inducir la expresión. El día del ensayo, las placas se lavaron con 0,2 mL de una Solución Salina Equilibrada de Hank 1x que contenía CaCl₂ 1 mM y HEPES 20 mM, pH 7,4, y las células se cargaron usando 0,1 mL de tampón de lavado que contenía Fluo-4 (final 3 µM). Después de una hora, las células se lavaron dos veces con 0,2 mL de tampón de lavado y se resuspendieron en 0,1 mL de tampón de lavado. Las placas se transfirieron a un FLIPR para realizar el ensayo. A las placas de las células se les adicionaron 50 µL de Compuesto **E35** diluido con tampón de ensayo y las mismas se incubaron durante 2 minutos. La concentración final del Compuesto **E35** estaba comprendida entre aproximadamente 50 pM y aproximadamente 3 µM. Se activó el VR1 humano mediante la adición de 50 µL de capsaicina (400 nM), y las placas se incubaron durante unos 3 minutos adicionales. Se recogieron datos durante todo el transcurso del tiempo y los mismos se analizaron usando Excel y GraphPad Prism. El Compuesto **E35** cuando se sometió a ensayo según este protocolo presentó una IC₅₀ de 128,1 ± 26 nM (n=4).

[0389] Los resultados del ensayo basado en el pH y el ensayo basado en la capsaicina demuestran que el Compuesto **E35**, un Compuesto de Fenileno ilustrativo, se une al VR1 humano y modula la actividad del mismo y, por consiguiente, resulta útil para tratar o prevenir el dolor, una UI, una úlcera, la IBD, o el IBS en un animal.

[0390] La presente invención no debe quedar limitada, en cuanto a su alcance, por las realizaciones específicas dadas a conocer en los ejemplos, los cuales están destinados a ilustrar algunos aspectos de la invención, y todas las realizaciones que sean funcionalmente equivalentes quedan incluidas dentro del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

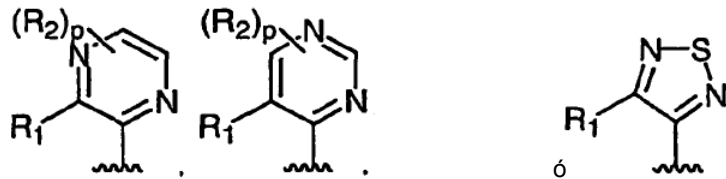
1. Compuesto de fórmula:



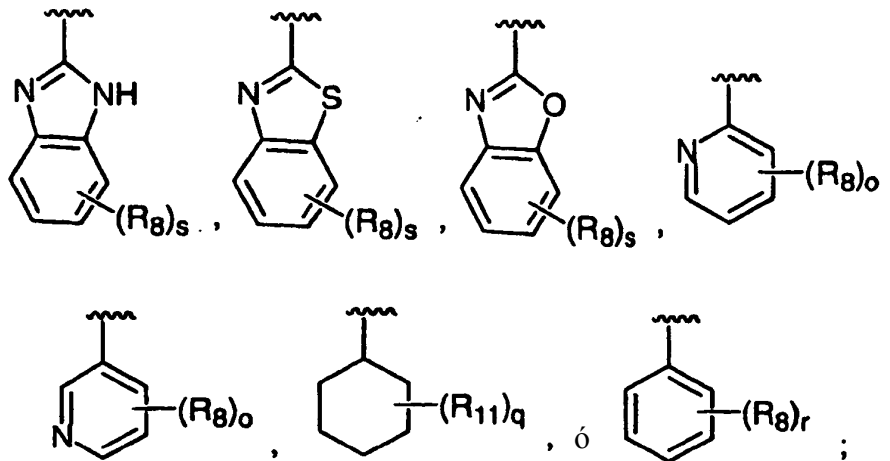
(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en los que:

Ar₁ es



Ar₂ es



X es O ó S;

R₁ es -halo, -CH₃, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, ó -CH₂(halo);

cada R₂ es de forma independiente:

(a) -halo, -OH, -NH₂, -CN ó -NO₂;

(b) -alquilo(C₁-C₁₀), -alqueno(C₂-C₁₀), -alquino(C₂-C₁₀), -cicloalquilo(C₃-C₁₀), -bicicloalquilo(C₈-C₁₄), -tricicloalquilo(C₈-C₁₄), -cicloalqueno(C₅-C₁₀), -bicicloalqueno(C₈-C₁₄), -tricicloalqueno(C₈-C₁₄), -heterociclo(de 3 a 7 miembros), ó bicloheterociclo(de 7 a 10 miembros), cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R₅; ó

(c) -fenilo, -naftilo, -arilo(C₁₄) ó -heteroarilo(de 5 a 10 miembros), cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R₆;

cada R₃ es de forma independiente:

(a) -halo, -CN, -OH, -NO₂, ó -NH₂;

(b) -alquilo(C₁-C₁₀), -alquenilo(C₂-C₁₀), -alquinilo(C₂-C₁₀), -cicloalquilo(C₃-C₁₀), -bicicloalquilo(C₈-C₁₄), -tricicloalquilo(C₈-C₁₄), -cicloalquenilo(C₅-C₁₀), -bicicloalquenilo(C₈-C₁₄), -tricicloalquenilo(C₈-C₁₄), -heterociclo(de 3 a 7 miembros), ó bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros), cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R₅; ó

(c) -fenilo, -naftilo, -arilo(C₁₄) ó -heteroarilo(de 5 a 10 miembros), cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R₆;

cada R₅ es de forma independiente -CN, -OH, -alquilo(C₁-C₆), -alquenilo(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, ó -S(O)₂R₇;

cada R₆ es de forma independiente -alquilo(C₁-C₆), -alquenilo(C₂-C₆), -alquinilo(C₂-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), -cicloalquenilo(C₅-C₈), -fenilo, -heterociclo(de 3 a 5 miembros), -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, ó -S(O)₂R₇;

cada R₇ es de forma independiente -H, -alquilo(C₁-C₆), -alquenilo(C₂-C₆), -alquinilo(C₂-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), -cicloalquenilo(C₅-C₈), -fenilo, -heterociclo(de 3 a 5 miembros), -C(halo)₃, -CH(halo)₂, ó CH₂(halo);

cada R₈ es de forma independiente -alquilo(C₁-C₆), -alquenilo(C₂-C₆), -alquinilo(C₂-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), -cicloalquenilo(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, ó -S(O)₂R₇;

cada R₁₁ es de forma independiente -alquilo(C₁-C₆), -alquenilo(C₂-C₆), -alquinilo(C₂-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), -cicloalquenilo(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, ó -S(O)₂R₇;

cada halo es de forma independiente -F, -Cl, -Br, ó -I;

m es un entero comprendido entre 0 y 4;

o es un entero comprendido entre 0 y 4;

p es un entero comprendido entre 0 y 2;

q es un entero comprendido entre 0 y 6;

r es un entero comprendido entre 0 y 5; y

s es un entero comprendido entre 0 y 4, en donde el compuesto no es N-(4-tert-butil-fenil)-4-(3-cloro-piracin-2-il)-benzamida.

2. Composición que comprende una cantidad eficaz del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
3. Uso de una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la elaboración de un medicamento para el tratamiento del dolor, la incontinencia urinaria, una úlcera, el síndrome del intestino irritable o una enfermedad inflamatoria intestinal en un animal.
4. Uso de una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la elaboración de un medicamento para inhibir la función VR1 en una célula.
5. Kit que comprende un envase que contiene una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 1 ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
6. Método para preparar una composición, que comprende la etapa de mezclar un compuesto de la reivindicación 1 ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
7. Método para inhibir la función VR1 en una célula, que comprende hacer entrar en contacto *in vitro* una célula capaz de expresar el VR1 con una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 1 ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. Compuesto según la reivindicación 1 ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del dolor, la incontinencia urinaria, una úlcera, el síndrome del intestino irritable o una enfermedad inflamatoria intestinal en un animal.