Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

CSA220128

Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

elegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

ENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 08-81401 1/2

54. **TÍTULO** METODO PARA TRATAR O REDUCIR LOS SINTOMAS DE LA ESQUIZOFRENIA

51. **CLASIFICACÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** H. LUNDBECK A/S

DOMICILIO VALBY-COPENHAGEN, DINAMARCA

74. **APODERADO** MILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D. C.,**

(FORMA P-10)

98124 -Imprenta Nacional de Colombia - 2007

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-081401- -00000-0000
Fecha: 2008-08-05 16:09:13 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 449

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: **H. LUNDBECK A/S** sociedad constituida y existente bajo las leyes de Dinamarca.

Dirección: 9, Ottiliavej, DK-2500, Valby-Copenhagen, Dinamarca

Domicilio: Valby-Copenhagen, Dinamarca

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número ____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número 438.019 T.P 31.929

4 INVENTOR (ES) (72)

1. **Henriette HUSUM BAK-JENSEN**, Islands Brygge 9, 4th, DK-2300 Kobenhavn S, Dinamarca
2. **Christian WENZEL TORNØE**, Gammel Lundtoftevej 34e, DK-2800Kgs. Lyngby, Dinamarca
3. **Mario ROTTLÄNDER**, Svanemosen 10, DK-2670 Greve, Dinamarca
4. **Daniel RODRIGUEZ GREVE**, Kornvænget 20, DK-3660 Stenløse, Dinamarca
5. **Nikolay KHANZHIN**, Teglgårdsvej 545, 2. Tv, DK-3050 Humlebæk, Dinamarca
6. **Andreas RITZÉN**, Hyltebjerg Alle 48b, 3.tv, DK-2720 Vanløse, Dinamarca
7. **William Patrick WATSON**, Jyllingevej 81 St, DK-2720, Vanløse, Dinamarca

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/DK2007/050013 Fecha: 2 de febrero de 2007
Publicación Internacional No. WO 2007/090409 A1 Fecha: 16 de agosto de 2007

6 Título (54)

METODO PARA TRATAR O REDUCIR LOS SINTOMAS DE LA ESQUIZOFRENIA

7 Clasificación Internacional (51) A61K 031/136

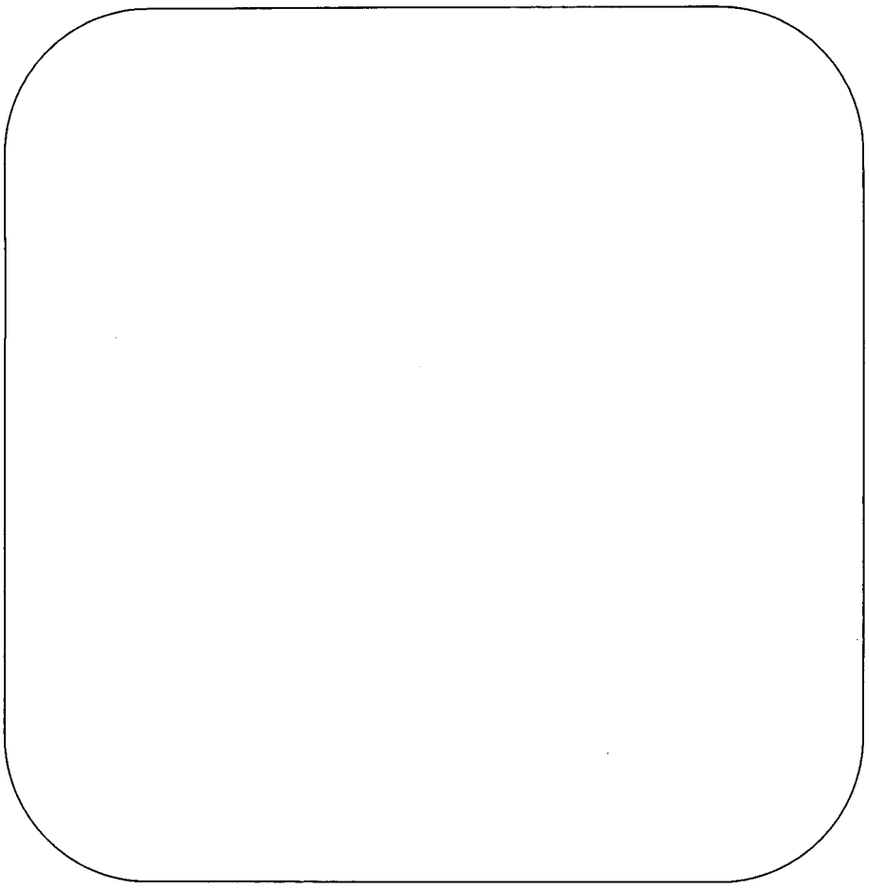
8 Prioridad SI☒ NO☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	DK	7 de febrero de 2006	PA 2006 00175

9 **Comprobante de pago No.:** 08-58,115 **Fecha:** 21 de julio de 2008

10 **Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 501.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11 **FIGURA CARACTERÍSTICA**



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : _____

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/090409

   Descripción:

   Páginas 138 en el idioma original

   Páginas 164 en español

   Reivindicaciones: Número (s) 104

   Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒Extracto de publicación.

NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL

CA
EDIFICIO
CARRERA
BOGOTA, D. - COLOMBIA

5

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)

H. LUNDBECK A/S

of/domiciliado (s) en 9, Ottiliavej, DK-2500, Copenhagen, DENMARK

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, administrative, suits relating to those rights; actions and suits instituted by or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and ratify acts done by representatives without a Power of Attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy
11 June 1998

in/en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

Signature / Firma
John Meidahl Petersen
Patent Department

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
26 JUN 2000
PABLO [illegible] MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

© CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-1 (MINUTA Nº 12.1.1.2.5)

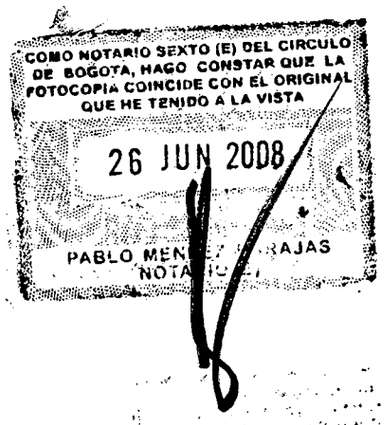
160033 06 0001-2301
40109-0236/98

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is autorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

La suscrita Ilse Greby, notario público de Copenhague, Dinamarca, certifica que el señor

John Meidahl Petersen,

que en la fecha de hoy ha firmado ante mí el presente documento, está autorizado, según documentos justificativos que juzgo suficientes, para usar la firma de la sociedad denominada

H. LUNBECK A/S,

domiciliada en 9, Ottiliavej, DK-2500 Copenhague, Dinamarca, y que legalmente existe y actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del Dinamarca.

En fé de lo cual pongo mi firma y el sello notarial.

Notaría de Copenhague, a 11 de Junio de 1998.

Ilse Greby
notario público

Derechos: 200,- DKK.

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
26 JUN 2008
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE
ILSE GREBY
COPENHAGUE, EL 10 JUNI 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P. A.
ENCARGADO DE NEGOCIOS

7

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Denmark

of the municipality of Copenhagen
which company was established 14th October 1950
under registration number A/S 22.472
in the Danish Commerce and Companies Agency incorporated with limited liability, is legally existing as a Danish Public Company, limited by shares, and duly registered and incorporated under the provisions of the Company Legislation of the Kingdom of Denmark.

Copenhagen, 11th May 1998

Pia Sødequist

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
26 JUN 2008
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

...TURE OF
S.SØDEQUIST
...IED.
18 MAI 1998
...FOREIGN AFFAIRS.
E.A.
INGRID BILGAART

C O N S U L A D O D E C O L O M B I A

No 33-98

El suscrito, Cónsul de Colombia en Copenhague, Dinamarca, vistos los documentos presentados por los interesados,

C E R T I F I C A :

Que la Sra. Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado.

Que la firma H. LUNDBECK A/S. existe legalmente, que ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes danesas y que el Sr. John Meidahl Petersen está autorizado para firmar el documento, de cuerdo al Resumen expedido por la Dirección de Industrias y Comercio Nr. A/S 22472, cuya copia se adjunta.

El suscrito Cónsul de Colombia no asume responsabilidad por el contenido del documento.

"Se pagarán en Colombia los impuestos de Timbre que se ocasionen al ejecutar en Colombia las obligaciones emanadas del presente documento de conformidad con el artículo 519 del Estatuto tributario."

Copenhague, Junio 23 de 1.998.

CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia

Pagado : Impuesto Timbre USD. 6.00
Derechos Consulares USD: 100.00

CONSULADO DE COLOMBIA
COPENHAGUE

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
26 JUN 2008
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0807981 al español de un documento escrito en inglés, preparada por Jaime Armando Garavito Burgos, Traductor Oficial debidamente reconocido por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobado por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia mediante Resolución N° 034 de enero 11 de 1983

(En la parte superior central de las tres primeras páginas aparece sello redondo en relieve de la Embajada de Colombia en Copenhague, Dinamarca)

(Adherido en la esquina superior izquierda de las dos primeras hojas del documento aparece sello rojo de oblea, junto con sello en tinta del Notario Público de Copenhague, Dinamarca)

Documento escrito en inglés y español por medio del cual **H. LUNDBECK A/S**, otorga poder a favor de **GERMÁN CAVELIER, GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**. Dado y firmado el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca (firmado) John Meidahl Petersen, Departamento de Patentes

---

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) en español referente a la existencia legal de la sociedad **H. LUNDBECK A/S** y su representante autorizado **John Meidahn Petersen**, expedida el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca (firmado) Ilse Greby, Notario Público (Aparece adherido sello notarial rojo de oblea)

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
26 JUN 2008
NOTARIO (E)

El Ministerio de Relaciones Exteriores en Copenhague, Dinamarca legaliza la firma de Ilse Greby, Notario Público el 19 de junio de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN (Aparece un símbolo)
ERHVERVSMINISTERIET

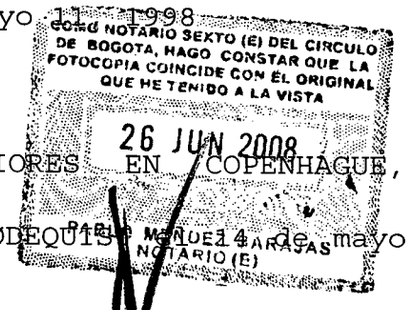
La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y atestigua que

"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Dinamarca

del municipio de Copenhague, compañía que fue establecida el 14 de octubre de 1950 bajo el número de registro A/S 22.472 en la Agencia Danesa de Comercio y de Compañías constituida con responsabilidad limitada, existe legalmente como una Compañía Pública Danesa, limitada por acciones y debidamente registrada y constituida bajo las disposiciones de la Legislación de Compañías del Reino de Dinamarca.

(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague, mayo 11, 1998
(firmado)
Pia Sødequist



EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN COPENHAGUE, DINAMARCA CERTIFICA LA FIRMA DE PIA SØDEQUIST el 14 de mayo de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

N° 33-98. EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA en Copenhague, Dinamarca, certifica las funciones y firma de Inger Elgaard, el 23 de junio de 1988. Pagado impuesto de timbre y derechos

consulares. (firmado) CARLOS ARTURO MORALES, Cónsul de Colombia

---

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES en Santafé de Bogotá, D.C. certifica la firma y las funciones de Carlos Morales, el 1 de julio de 1998. **N° 051248.** (firmado) Jefe de Legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

Santafé de Bogotá, D.C., julio 8 de 1998

COLO: 3003-801-001-0
WPCL3003- ID # 19

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUL 14 PM 12:18

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

054833

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

26 JUN 2008

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) QUE APARECE(N) EN EL PRESENTE DOCUMENTO CORRESPONDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (LOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 14 JUL. 1998

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

16 JUN 2008

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

CAVELIER
ABOGADOS

WEB SITE: www.caveliér-abogados.com
E-MAIL: cavèlier@colomsat.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: H.LUNDBECK A/S

Poder conferido el: 11-06-98

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,

GERMAN CAVELIER
T.P.A. No. 832
C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:

EMILIO FERRERO
T.P.A. Nº 31.929
C.C. No. 438.019 de Usaquén

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
26 JUN 2008
PABLO MEN[illegible]ARAJAS
NOTA[illegible]E)

2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá,,D. C. 14 AGO. 1998

Ante Mí, PABLO MENDEZ BARAJAS S.
NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Compareció(eron)

quien(es) exhibió(eron) c.c. 2897424 de 438014

y [illegible] Libreta(s) Militar(es) 882-PDT-51929

domiciliado(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta Diligencia

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

26 JUN 2008

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

NOTARIA SEXTA
PABLO MENDEZ BARAJAS
BOGOTA D.C.

ASSIGNMENT

539

We,

Henriette Husum Bak-Jensen, Islands Brygge 9, 4th, DK-2300 København S, Denmark
Christian Wenzel Tornøe, Gammel Lundtoftevej 34E, DK-2800 Kgs. Lyngby, Denmark
Mario Rottländer, Svanemosen 10, DK-2670 Greve, Denmark
Daniel Rodriguez Greve, Kornvænget 20, DK-3660 Stenløse, Denmark
Nikolay Khanzhin, Teglgårdsvej 545, 2.tv. DK-3050 Humlebæk, Denmark
Andreas Ritzén, Hyltebjergvej 48B, 3.tv., DK-2720 Vanløse, Denmark
William Patrick Watson, Jyllingevej 81 st, DK-2720 Vanløse, Denmark

as the inventors, do hereby agree to assign, and hereby do assign, transfer and set over to

H. LUNDBECK A/S
9, Ottiliavej
DK-2500 Valby-Copenhagen
DENMARK

(hereinafter designated the assignee), its successors, assignees and legal representatives, the entire right, title and interest in and to all subject matter invented by us and disclosed in Danish Patent Application No. PCT/DK07/050013 filed 2 February 2007 and corresponding patent applications, entitled

"Method for treating or reducing the symptoms of schizophrenia"

and in and to any and all divisional applications thereof; and in and to all corresponding patent applications and all Convention and Treaty Rights of any kind in all countries throughout the world, for all such subject matter.

Further, we agree that we will communicate to said assignee or its representatives, any facts known to us respecting said invention, and testify in any legal proceedings, sign all lawful papers, execute all necessary assignment papers to cause any and all patents on said invention to be issued to said assignee, make all rightful oaths and generally do everything necessary or desirable to aid said assignee, its successors and assignees, to obtain and enforce proper protection for said invention.

The assignment does not involve payment of a consideration exceeding DKK 10 000.

18/2 2007 Copenhagen Place & Date	H. Husum Henriette Husum Bak-Jensen, inventor
9/3 2007 Valby Place & Date	 Christian Wenzel Tornøe, inventor
9/3 2007 Valby Place & Date	M. Rott Mario Rottländer, inventor
23/2 2007 Stenløse Place & Date	 Daniel Rodriguez Greve, inventor
7/3 2007 Valby Place & Date	 Nikolay Khanzhin, inventor
7/3-2007 Valby Place & Date	Andreas Ritzén Andreas Ritzén, inventor
13/3-2007 Valby Place & Date	 William Patrick Watson, inventor

True copy certified

19 APR. 2007

Notariate of Copenhagen, Denmark

Poul Johannisson

NOTARIUS PUBLICUS I KØBENHAVN

Grundafs. 419738 02 0000.0023 19.04.2007 RA
70600-00426/2007 100,00 K

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. **Land: Danmark**
   Country: Denmark

   Dette offentlige dokument / This public document
2. **er underskrevet af** / has been signed by
   Poul Johannisson
3. **i egenskab af** / acting in the capacity of
   Notar / Notary Public

4. **er forsynet med segl/stempel af** / bears the seal/stamp of
   Københavns Byret / Copenhagen City Court

Attesteret / Certified

5. **i København**
   at Copenhagen
6. **den 19. april 2007**
   the 19 April 2007
7. **af Udenrigsministeriet**
   by the Ministry of Foreign Affairs of Denmark
8. **Nr. / N° DNK-00013186**
9. **Segl/stempel** / Seal/stamp:
10. **Underskrift** / Signature:

MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS

Connie Nordberg

TRADUCCIÓN OFICIAL 167/2008 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN IDIOMA INGLÉS REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL AUTORIZADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 Y DEBIDAMENTE INSCRITO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA.

CESION

Nosotros,

Henriette Husum Bak-Jensen, Islands Brygge 9, 4th, DK-2300 København S, Dinamarca;

Christian Wenzel Tornøe, Gammel Lundtoftevej 34E, DK-2800 Kgs. Lyngby, Dinamarca;

Mario Rottländer, Svanemosen 10, DK-2670 Greve, Dinamarca

Daniel Rodríguez Greve, Kornvænget 20, DK-3660 Stenløse, Dinamarca,

Nikolay Khanzhin, Teglgårdsvej 545, 2.tv. DK-3050 Humlebæk, Dinamarca,

Andreas Ritzén, Hyltebjergvej 48B, 3.tv. DK-2720 Vanløse, Dinamarca,

William Patrick Watson, Jyllingevej 81 st. DK-2720, Vanløse, Dinamarca.

En nuestra calidad de inventores, por la presente acordamos Ceder como efectivamente cedemos y transferimos a

H. LUNDBECK A/S

9, Ottiliavej

DK-2500 Valby-Copenhaguen

DINAMARCA

(a continuación llamado el cesionario), sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todo el derecho, título

e interés sobre todo el invento realizado por nosotros y revelado en la Solicitud Danesa de Patente No. PCT/DK07/050013 presentada el 2 de febrero de 2007 y en las solicitudes de patente correspondientes, titulado:

"método para tratamiento o reducción de los síntomas de la esquizofrenia"

y sobre todas y cada una de las solicitudes divisionales del mismo, y en todas las solicitudes de patente correspondientes así como en los derechos de convención y tratado de cualquier tipo en todos los países del mundo, para dicho invento.

Además acordamos que comunicaremos a dicho cesionario o sus representantes, cualquier hecho conocido por nosotros con respecto a dicho invento, y testificaremos en cualquier actuación jurídica, firmaremos todos los documentos jurídicos firmaremos todos los documentos de cesión necesarios para hacer que todas y cada una de las patentes sobre dicho invento sean expedidas a dicho cesionario, realizando todos los juramentos legales y haciendo todo lo necesario y deseable para ayudar a dicho cesionario, sus sucesores y cesionarios, a obtener y hacer cumplir la protección adecuada de dicho invento.

La cesión no implica pago de una compensación superior a 10000 coronas danesas.

A continuación aparecen todas las firmas (7) de los inventores arriba nombrados y los lugares y fechas de firma (Copenhaguen Stelen y Valby) (18 de febrero de 2007, 9 de marzo de 2007, 23 de febrero de 2007, 7 de marzo de 2007 y 13 de marzo de 2007).

COPIA VERIDICA CERTIFICADA

19 DE ABRIL DE 2007

16

NOTARIADO DE COPENHAGUE, DINAMARCA

Firmado : POUL JOHANNISSON

APOSTILLA

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAÍS: DINAMARCA

Este documento público

2. ha sido firmado por POUL JOHANNISSON

3. quien actúa en su calidad de NOTARIO PÚBLICO

4. lleva el sello/estampilla del tribunal de la ciudad de Copenhague

CERTIFICADO

5. en Copenhague. 6. 19 abril de 2007

7. por el MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE DINAMARCA.

8. NR. DNK 00013186

9. Sello/estampilla: MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, DINAMARCA

10. Firma: CONNIE NORDBERG

ECN\ECN\ID-129812\WPCL002G

COLO-3003-841-080-6

Bogotá, Colombia, 4 de julio 2008.

Eduardo Calado N.

Eduardo Calado Nogueira
TRADUCTOR OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL - INGLES
Res. 541 Febrero de 1970

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
16 August 2007 (16.08.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/090409 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/136 (2006.01) *A61K 31/505* (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01) *A61P 25/18* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/DK2007/050013

(22) International Filing Date: 2 February 2007 (02.02.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PA 2006 00175 7 February 2006 (07.02.2006) DK
60/771,304 7 February 2006 (07.02.2006) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **H. LUNDBECK A/S** [DK/DK]; Ottiliavej 9, DK-2500 Valby-copenhagen (DK).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **HUSUM BAK-JENSEN, Henriette** [DK/DK]; Islands Brygge 9, 4th, DK-2300 København S (DK). **WENZEL TORNØE, Christian** [DK/DK]; Gammel Lundtoftevej 34e, DK-2800 Kgs. Lyngby (DK). **ROTTLÄNDER, Mario** [DE/DK]; Svanemosen 10, DK-2670 Greve (DK). **GREVE, Daniel Rodriguez** [DK/DK]; Kornvænget 20, DK-3660 Stenløse (DK). **KHANZHIN, Nikolay** [RU/DK]; Teglgårdsvej 545, 2. Tv, DK-3050 Humlebæk (DK). **RITZÉN, Andreas** [SE/DK]; Hyltebjerg Alle 48b, 3.tv, DK-2720 Vanløse (DK). **WATSON, William Patrick** [GB/DK]; Jyllingevej 81 St, DK-2720 Vanløse (DK).

(74) Common Representative: **H. LUNDBECK A/S**; Ottiliavej 9, DK-2500 Valby-copenhagen (DK).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) **Title:** USE OF KCNQ-OPENERS FOR THREATING OR REDUCING THE SYMPTOMS OF SCHIZOPHRENIA

(57) **Abstract:** The invention relates to a novel method for treating or reducing the symptoms of schizophrenia, said method comprising administering to a host in need thereof an effective amount of a compound able to selectively increase the ion flow through KCNQ potassium channels. Furthermore the invention relates to the use of selective KCNQ potassium channel openers for the preparation of a pharmaceutical composition for treating or reducing the symtoms of schizophrenia and related symptoms, disorders and diseases. Furthermore the invention relates to a method of screening for a compound, which is a selective KCNQ potassium channel opener and which is capable of having an anti-psychotic potential.

WO 2007/090409 A1

USE OF KCNQ-OPENERS FOR THREATING OR REDUCING THE SYMPTOMS OF SCHIZOPHRENIA

Field of the invention

The present invention relates to a novel method for treating or reducing the symptoms of schizophrenia, said method comprising administering to a host in need thereof an effective amount of a compound able to selectively increase the ion flow through KCNQ potassium channels. Furthermore the present invention relates to the use of selective KCNQ potassium channel openers for the preparation of a pharmaceutical composition for treating or reducing the symtoms of schizophrenia and related symptoms, disorders and diseases. Furthermore the present invention relates to a method of screening for a compound, which is a selective KCNQ potassium channel opener and which is capable of having an anti-psychotic potential.

Background of the invention

The dopaminergic system is known to be disrupted in schizophrenia and related disorders (Meltzer and Stahl *Schizophrenia Bulletin,* 1976, 2, 19-76) and the compounds currently available for the treatment of schizophrenia all modulate the dopaminergic system. These compound do so by inhibiting the signalling properties of a number of brain-expressed receptors, most notably the dopamine D2 receptor. However, a number of other receptors are also involved in the activity of many antipsychotic drugs, including serotonergic, noradrenergic, histaminergic and muscarinic receptors (Scolnick, *Schizophrenia Bulletin,* 2004, 72, 75-77).

The current antipsychotic compounds all produce a range of side effects in addition to their effect of reducing the symptoms of schizophrenia and related disorders. The nature of the side effects depends upon the exact pharmacology of the compound in question. All clinically used antipsychotics inhibit the dopamine D2 receptor to some degree or other (Seeman et al., *Nature* 261, 717-719). Those compounds that require a high degree of dopamine D2 receptor block, for example haloperidol, cause extra pyramidal side effects and elevations in prolactin levels. Extra pyramidal side effects include parkinsonism, rigidity, akinesia and after prolonged treatment tardive dyskinesia may develop (Pierre, *Drug Safety,* 2005, 28, 191-208). Prolactin elevation can cause a number of endocrine disturbances, such as gynaecomastia, galactorrhoea, sexual disfunction, infertility, oligomenorrhoea and amenorrhoea (Haddad and Wieck *Drugs,* 2004, 64, 2291-2314).

The current antipsychotic compounds, particularly the newer class of atypical antipsychotics, such as olanzapine, quetiapine and risperidone, are also associated with insulin resistance, disturbances in glucose and lipid metabolism, diabetes and excessive weight gain (Melkersson and Dahl, *Drugs* 2004, 64, 701-723).

In addition, the current antipsychotics may cause 'slowness of thinking', which contributes to the cognitive symptoms of schizophrenia. Furthermore, anhedonia, the decrease in mood, may also occur with some antipsychotics and may appear to worsen the negative symptoms of schizophrenia (Heinz et al, *Schizophrenia Research,* 1998, 31,19-26).

The current antipsychotics also inadequately treat the symptoms of schizophrenia. The symptoms of schizophrenia fall into three broad categories: positive, negative and cognitive. The positive symptoms are those which represent an 'excess' of normal experience, such as hallucination and delusions. The negative symptoms are those where the patients shows a lack of normal experience, such as anhedonia and lack of social interaction. The cognitive symptoms, relate to the cognitive deficits in schizophrenia, such as lack of sustained attention and deficits in decision making. The current antipsychotics largely treat the positive symptoms of schizophrenia and have limited impact on the negative or cognitive symptoms (Mishara and Goldberg, *Biological Psychiatry,* 2004, 55, 1013-1022). In addition, the clinical benefit derived from antipsychotics takes several weeks of treatment to develop. In a recent large comparative study (the CATIE study) approximately 30-40% of patients discontinued treatment (switched to another drug) because of lack of efficacy (Lieberman et al *New England Journal Of Medicine,* 2005, 353, 1209-1223).

Major depressive disorder is a chronic recurring disease with considerable morbidity in the general population. The hallmark of the disease is a depressed mood. The clinical picture may be further characterised by anhedonic symptoms, sleep disturbances, psychomotor agitation or retardation, sexual dysfunction, weight loss, concentration difficulties and delusional ideas. However, the most serious complication of a depressive episode is that of suicidal ideation leading to suicide attempts (DSM IV, American Psychiatric Association, Washington D.C. 1994).

Consequently, it is the goal of treatment of the depression that the symptoms are effectively alleviated, the treatment is safe and highly tolerable and the treatment has an early on set of effect.

Bipolar disorder, previously referred to as manic-depressive illness, is characterised by episodes of depression and mania (type I) or episodes of depression and hypomania (type II). The symptoms of a bipolar depressive episode are not different from those characterising a major depressive episode. This is also the reason why many bipolar patients are initially diagnosed as suffering from major depression. However, it is the occurrence of manic or hypomanic episodes that give rise to a bipolar diagnosis, which is distinct from a major depression diagnosis. Bipolar disorders are life-threatening conditions since patients diagnosed with a bipolar disorder have an estimated suicide risk 15 times higher than in the general population (Harris and Barraclough, 1997, *British Journal of Psychiatry*, 170:205-228). At present bipolar disorder is treated by maintaining the bipolar patients on moodstabilisers (mainly lithium or antiepileptics) and adding antimanic agents (lithium or antipsychotics) or antidepressants (tricyclic antidepressants or selective serotonin re-uptake inhibitors) when the patients relapse into a manic or depressive episode, respectively (Liebermann and Goodwin, *Curr. Psychiatry Rep.* 2004, 6:459-65). Thus, there is a desire to develop novel therapeutic treatments for bipolar disorder in order to meet the need of effectively treating *all* three crucial elements in these disorders with only one therapeutic agent: such novel agents should alleviate manic symptoms with a fast onset of action (antimanic activity), alleviate depression symptoms with a fast onset of action (antidepressant activity), prevent the recurrence of mania as well as depression symptoms (mood stabilising activity).

Ion channels are cellular proteins that regulate the flow of ions, including potassium, calcium, chloride and sodium into and out of cells. Such channels are present in all animal and human cells and affect a variety of processes including neuronal transmission, muscle contraction, and cellular secretion.

Humans have over 70 genes encoding potassium channel subtypes (Jentsch *Nature Reviews Neuroscience* 2000, 1, 21-30) with a great diversity with regard to both

structure and function. Neuronal potassium channels, which are found in the brain, are primarily responsible for maintaining a negative resting membrane potential, as well as controlling membrane repolarisation following an action potential.

One subset of potassium channel genes is the KCNQ family. Mutations in four out of five KCNQ genes have been shown to underlie diseases including cardiac arrhythmias, deafness and epilepsy (Jentsch *Nature Reviews Neuroscience* 2000, 1, 21-30).

KCNQ1 (KvLQT1) is co-assembled with the product of the KCNE1 (minimal K(+)-channel protein) gene in the heart to form a cardiac-delayed rectifier-like K(+) current. Mutations in this channel can cause one form of inherited long QT syndrome type 1 (LQT1), as well as being associated with a form of deafness (Robbins *Pharmacol Ther* 2001, 90, 1-19).

The genes KCNQ2 and KCNQ3 were discovered in 1998 and appear to be mutated in an inherited form of epilepsy known as benign familial neonatal convulsions (Rogawski *Trends in Neurosciences* 2000, 23, 393-398). The proteins encoded by the KCNQ2 and KCNQ3 genes are localised in the pyramidal neurons of the human cortex and hippocampus, regions of the brain associated with seizure generation and propagation (Cooper et al. *Proceedings National Academy of Science U S A* 2000, 97, 4914-4919).

KCNQ2 and KCNQ3 are two potassium channel subunits that form "M-currents" when expressed in vitro. KCNQ5 has also been shown to contribute to the M-current in cultured hippocampal neurons (Shah et al., *Journal of Physiology* 2002, 544, 29-37). KCNQ4 potassium channels have been shown to possess M-current-like properties when expressed in cell lines (Søgaard et al., *American Journal of Physiology and Cellular Physiology,* 2001, 280, C859-C866). The M-current is a non-inactivating potassium current found in many neuronal cell types. In each cell type, it is dominant in controlling membrane excitability by being the only sustained current in the range of action potential initiation (Marrion *Annual Review Physiology* 1997, 59, 483-504). Modulation of the M-current has dramatic effects on neuronal

excitability, for example activation of the current will reduce neuronal excitability. Openers of these KCNQ channels or activators of the M-current, will reduce neuronal activity and may thus be of use in the treatment of seizures and other diseases and disorders characterised by excessive neuronal activity, such as neuronal hyperexcitability including convulsive disorders, epilepsy, neuropathic pain, anxiety and schizophrenia.

The KCNQ4 gene is thought to encode the molecular correlate of potassium channels found in outer hair cells of the cochlea and in Type I hair cells of the vestibular apparatus, in which mutations can lead to a form of inherited deafness.

KCNQ2 and KCNQ4 are also expressed in the substantia nigra and ventral tegmental area (Kharkovets et al, 2000 *Proceedings National Academy of Science U S A,* 97, 4333-4338), which contain the cell bodies of two of the major dopaminergic systems in the brain the nigrostriatal and mesolimbic systems respectively. There is functional coupling between dopamine D2 receptors and KCNQ4 channels when expressed in oocytes or SH-SY5Y cells (Ljungstrom et al., *European Journal of Physiology,* 2003, 446, 684-694), which suggests similar coupling in vivo when the D2 receptor and KCNQ4 channels are expressed in the same cells.

Retigabine (D-23129; N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)-phenyl) carbamic acid ethyl ester) and analogues thereof are disclosed in EP554543. Retigabine is an anti-convulsive compound with a broad spectrum and potent anticonvulsant properties, both in vitro and in vivo. It is active after oral and intraperitoneal administration in rats and mice in a range of anticonvulsant tests (Rostock et al. *Epilepsy Research* 1996, 23, 211-223). In clinical trials, retigabine has recently shown effectiveness in reducing the incidence of seizures in epileptic patients (Bialer et al. *Epilepsy Research* 2002, 51, 31-71).

Retigabine has been shown to activate a K(+) current in neuronal cells and the pharmacology of this induced current displays concordance with the published pharmacology of the M-channel. Retigabine has also been shown to bind to KCNQ channels (Wuttke et al, *Molecular Pharmacology,* 2005, 67,1009-1017). These data

suggest that activation of KCNQ channels is responsible for at least some of the anticonvulsant activity of this agent (Wickenden et al. *Molecular Pharmacology* 2000, 58, 591-600) – and that other agents working by the same mechanism may have similar uses.

Retigabine has been shown to suppress the firing of dopaminergic neurons in the ventral tegmental area *ex vivo* (Hansen et al., *Society for Neuroscience Abstracts,* 2005, 153.11). However, it is not known whether this effect of retigabine translates into an *in vivo* inhibition of dopaminergic neurons in the ventral tegmental area, or whether this effect is associated with anti-psychotic-like behaviour in animals.

Thus there is a great desire for compounds that are effective in the treatment of the symptoms of schizophrenia and related diseases and disorders, but have reduced propensity to cause or are devoid of the common side effects of antipsychotics, which are extra pyramidal side effects, prolactin elevation, weight gain, disturbances in glucose and lipid metabolism and cardiovascular problems. Additionally a great desire exists for compounds with a fast onset of action that are effective in the treatment of schizophrenia and related diseases and disorders. Moreover a great desire exists for compounds that exhibit a significantly greater efficacy in treating the positive, the negative and the cognitive symptoms of schizophrenia and may treat a greater percentage of patients than currently benefit from existing antipsychotic drugs. Additionally a great desire exists for a treatment where compliance can be improved.

It has now for the first time surprisingly been found that compounds that activate KCNQ channels are able to modulate the dopaminergic system in vivo and display efficacy in the commonly used animal models of schizophrenia.

Summary of the invention

In a first aspect the present invention relates to a method for treating or reducing the symptoms of schizophrenia, said method comprising administering to a host in need thereof an effective amount of a compound able to selectively increase the ion flow through KCNQ potassium channels.

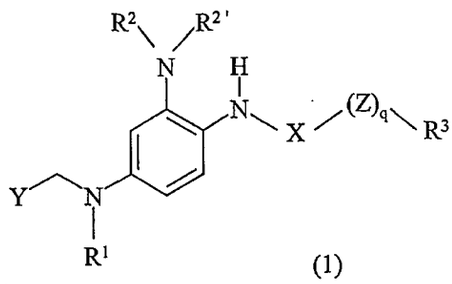
In a second aspect the present invention, relates to a method for treating or reducing the symptoms of schizophrenia, said method comprising administering to a host in need thereof an effective amount of a compound able to selectively increase the ion flow through KCNQ potassium channels and wherein said compound able to increase the ion flow through KCNQ potassium channels is effective in a model predictive for an anti-psychotic potential of said compound.

In a third aspect the present invention, relates to a method for treating or reducing the symptoms of schizophrenia, said method comprising administering to a host in need thereof an effective amount of a compound able to selectively increase the ion flow through KCNQ potassium channels and wherein said compound does not to any reasonably extent manifest any side-effects associated with compounds known to treat schizophrenia.

In a fourth aspect the present invention, relates to a method for treating or reducing the symptoms of schizophrenia, said method comprising administering to a host in need thereof an effective amount of a compound able to selectively increase the ion flow through KCNQ potassium channels and wherein said compound is administered in an amount of more than 1 mg/day

In a fifth aspect the present invention, relates to a method for treating or reducing the symptoms of schizophrenia, said method comprising administering to a host in need thereof an effective amount of a compound able to selectively increase the ion flow through KCNQ potassium channels and wherein said compound has a fast-onset of action

In a sixth aspect the present invention, relates to a method for treating or reducing the symptoms of schizophrenia, said method comprising administering to a host in need thereof an effective amount of a compound able to selectively increase the ion flow through KCNQ potassium channels wherein said compound is a compound according to formula 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 or 9,
where formula 1 is:



(1)

wherein

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl;

R^2 and **$R^{2'}$** are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, aryl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl;

R^3 is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, aryl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, $NR^{10}R^{10'}$-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, $NR^{10}R^{10'}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl; wherein
R^{10} and **$R^{10'}$** are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, or
R^{10} and **$R^{10'}$** together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains 1, 2 or 3 further heteroatoms;

X is CO or SO_2;

Z is O or NR^4, wherein

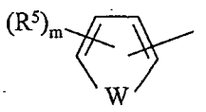
$\mathbf{R^4}$ is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl; or

$\mathbf{R^3}$ and $\mathbf{R^4}$ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains 1, 2 or 3 further heteroatoms, the ring formed by $\mathbf{R^3}$ and $\mathbf{R^4}$ and the nitrogen atom is optionally substituted with one or more substituents independently selected from C_{1-6}-alk(en/yn)yl, aryl and aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl;

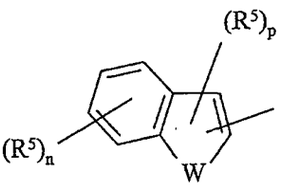
q is 0 or 1;

and

Y represents a heteroaryl of formula II or III



II



III

wherein

W is O or S;

m is 0,1, 2 or 3;

n is 0, 1, 2, 3 or 4;

p is 0 or 1; and

each $\mathbf{R^5}$ is independently selected from the group consisting of C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, aryl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl, halogen, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, -CO-$NR^6R^{6'}$, cyano, nitro, -$NR^7R^{7'}$, -S-R^8, -SO_2R^8, SO_2OR^8;

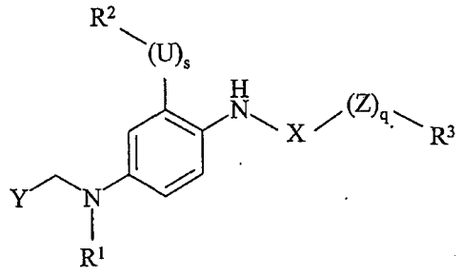
wherein

$\mathbf{R^6}$ and $\mathbf{R^{6'}}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and aryl;

$\mathbf{R^7}$ and $\mathbf{R^{7'}}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, aryl and acyl; and

$\mathbf{R^8}$ is selected from the group consisting of C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, aryl and –$NR^9R^{9'}$; wherein
$\mathbf{R^9}$ and $\mathbf{R^{9'}}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl and C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl;

or pharmaceutically acceptable salts thereof; and
where formula 2 is:



(2)

wherein

s is 0 or 1;

U is O, S, SO_2, $SO_2N\mathbf{R^{11}}$, CO-O or $CON\mathbf{R^{11}}$; wherein
$\mathbf{R^{11}}$ is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; or
$\mathbf{R^2}$ and $\mathbf{R^{11}}$ together with the nitrogen atom form a 5-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains 1, 2 or 3 further heteroatoms;

q is 0 or 1;

X is CO or SO_2; with the proviso that **q** is 0 when **X** is SO_2;

Z is O or S;

$\mathbf{R^1}$ is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl;

$\mathbf{R^2}$ is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halogen, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, $N\mathbf{R^{10}R^{10'}}$-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, $N\mathbf{R^{10}R^{10'}}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and $N\mathbf{R^{10}R^{10'}}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; wherein
$\mathbf{R^{10}}$ and $\mathbf{R^{10'}}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl,

halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, or

$\mathbf{R^{10}}$ and $\mathbf{R^{10'}}$ together with the nitrogen atom form a 5-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains 1, 2 or 3 further heteroatoms;

provided that when $\mathbf{R^2}$ is halogen or cyano then **s** is 0; and

provided that **U** is O or S when **s** is 1 and $\mathbf{R^2}$ is a hydrogen atom or acyl;

$\mathbf{R^3}$ is selected from the group consisting of C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, heterocycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, heterocycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-heterocycloalk(en)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-heterocycloalk(en)yl, Ar-oxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-carbonyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy-carbonyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-carbonyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-heterocycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-heterocycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-Ar, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-Ar, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-Ar, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-Ar, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, cyano-heterocycloalk(en)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, acyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, acyl-heterocycloalk(en)yl, acyl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, acyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, $\mathbf{NR^{12}R^{12'}}$, optionally substituted $\mathbf{NR^{12}R^{12'}}$-C_{1-6}-

alk(en/yn)yl, optionally substituted $NR^{12}R^{12'}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, optionally substituted $NR^{12}R^{12'}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; wherein

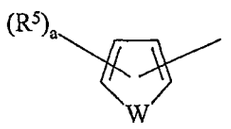
R^{12} and $R^{12'}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-heterocycloalk(en)yl, Ar-oxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-oxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-oxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-oxy-heterocycloalk(en)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, or

R^{12} and $R^{12'}$ together with the nitrogen atom form a 5-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains 1, 2 or 3 further heteroatoms;

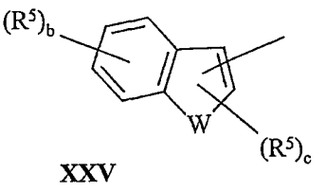
with the proviso that when R^3 is $NR^{12}R^{12'}$ then q is 0;

and

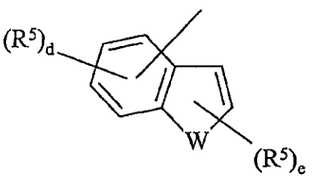
Y represents a group of formula **XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXXXI** or **XXXXII**:



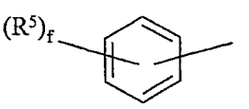
XXIV



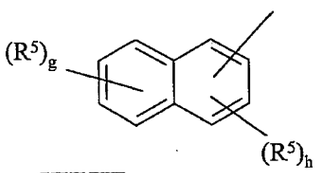
XXV



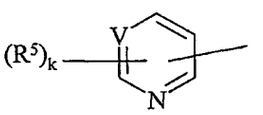
XXVI



XXVII

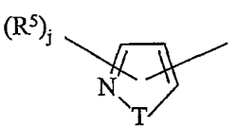


XXVIII



XXXXI

or



XXXXII

wherein

the line represents a bond attaching the group represented by **Y** to the carbon atom;

W is O or S;

V is N, C or CH;

T is N, NH or O;

a is 0, 1, 2 or 3;

b is 0, 1, 2, 3 or 4;

c is 0 or 1;

d is 0, 1, 2 or 3;

e is 0, 1 or 2;

f is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

g is 0, 1, 2, 3 or 4;

h is 0, 1, 2 or 3;

j is 0, 1 or 2;

k is 0, 1, 2 or 3; and

each $\mathbf{R^5}$ is independently selected from the group consisting of a C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-oxy, Ar-oxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-oxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, Ar-oxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-carbonyl, halogen, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, -CO-$NR^6R^{6'}$,

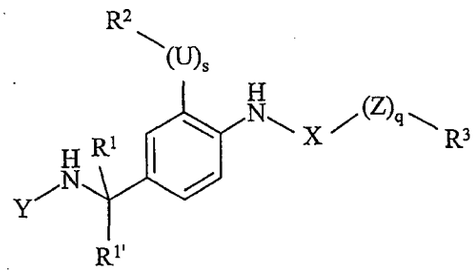
cyano, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, $NR^7R^{7'}$, S-R^8 and SO_2R^8, or two adjacent R^5 together with the aromatic group form a 5-8 membered ring which optionally contains one or two heteroatoms;

R^6 and $R^{6'}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and Ar;

R^7 and $R^{7'}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar, heterocycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, heterocycloalk(en)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, heterocycloalk(en)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, heterocycloalk(en)yl-Ar and acyl; or
R^7 and $R^{7'}$ together with the nitrogen atom form a 5-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains 1, 2 or 3 further heteroatoms; and

R^8 is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar and $-NR^9R^{9'}$; wherein R^9 and $R^{9'}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl and C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl;

or pharmaceutically acceptable salts thereof; and
where formula 3 is:



(3)

wherein

U is O, S or $NR^{2'}$;

s is 0 or 1;

X is CO or SO_2;

Z is O, S or NR^4, wherein R^4 is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl;

q is 0 or 1;

R^1 and $R^{1'}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, acyl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and cyano; provided that when R^2 is halogen or cyano, then **s** is 0;

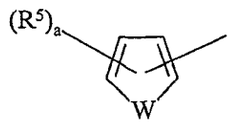
when **s** is 1 and **U** is $NR^{2'}$ then $R^{2'}$ is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, acyl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl; or R^2 and $R^{2'}$ together form a 5-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains one further heteroatom;

R^3 is selected from the group consisting of C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{3-8}-

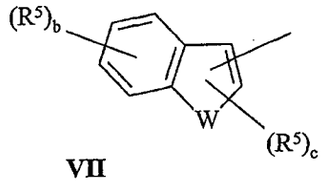
cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl;

and

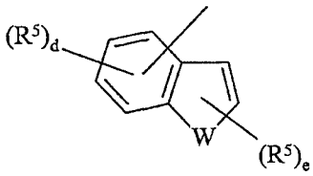
Y represents a group of formulae **VI, VII, VIII, IX** or **XXX**:



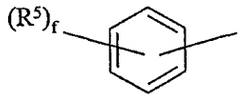
VI



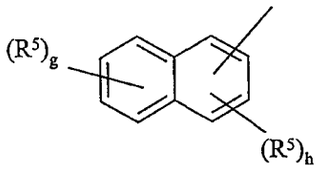
VII



VIII



IX



XXX

wherein

the line represents a bond attaching the group represented by Y to the nitrogen atom;

W is O or S;

a is 0, 1, 2 or 3;

b is 0, 1, 2, 3 or 4;

c is 0 or 1;

d is 0, 1, 2 or 3;

e is 0, 1 or 2;

f is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

g is 0, 1, 2, 3 or 4;

h is 0, 1, 2 or 3; and

each $\mathbf{R^5}$ is independently selected from the group consisting of a C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl, C_{1-6}-alk(an/en/yn)yloxy, halogen, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, -CO-$\mathbf{NR^6R^{6'}}$, cyano, nitro, -$\mathbf{NR^7R^{7'}}$, -S-$\mathbf{R^8}$, -$SO_2\mathbf{R^8}$ and $SO_2\mathbf{OR^8}$, or two substituents together form a 5-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains one or two heteroatoms;

$\mathbf{R^6}$ and $\mathbf{R^{6'}}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and Ar;

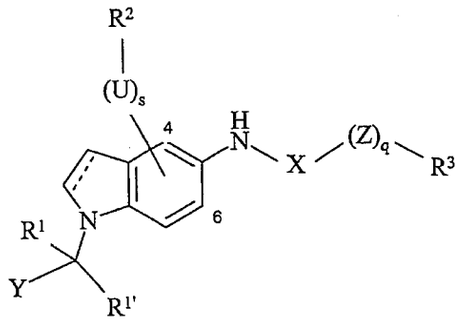
$\mathbf{R^7}$ and $\mathbf{R^{7'}}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar and acyl; and

$\mathbf{R^8}$ is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar and $-NR^9R^{9'}$; wherein $\mathbf{R^9}$ and $\mathbf{R^{9'}}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl and C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; with

the provisos that when $\mathbf{R^5}$ is SO_2OR^8 then $\mathbf{R^8}$ is not $-NR^9R^{9'}$ and when $\mathbf{R^5}$ is SO_2R^8, then $\mathbf{R^8}$ is not a hydrogen atom;

or pharmaceutically acceptable salts thereof; and

where formula 4 is:



(4)

wherein

the dotted line represents an optional bond;

$\mathbf{R^1}$ and $\mathbf{R^{1'}}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; or

$\mathbf{R^1}$ and $\mathbf{R^{1'}}$ together with the carbon atom to which they are attached form a 3-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains 1 or 2 heteroatoms;

s is 0 or 1;

U is O, NR^{11}, S, SO_2, SO_2NR^{11}, CO-O or CO-NR^{11}; wherein R^{11} is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; or R^2 and R^{11} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains 1, 2 or 3 further heteroatoms;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halogen, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, -NO_2, $NR^{10}R^{10'}$-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, $NR^{10}R^{10'}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and $NR^{10}R^{10'}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; wherein
R^{10} and $R^{10'}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, or
R^{10} and $R^{10'}$ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains 1, 2 or 3 further heteroatoms;
with the proviso that when R^2 is NO_2, halogen or cyano then **s** is 0; and
with the proviso that when R^2 is a hydrogen atom or acyl and s is 1 then **U** is NR^{11}, O or S;

wherein the group -$(U)_s$-R^2 is linked to position 4 or 6 of the indole or indoline;

q is 0 or 1;

Z is O or S;

X is CO or SO_2; with the proviso that **q** is 0 when **X** is SO_2;

R^3 is selected from the group consisting of C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, heterocycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, Ar, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-heterocycloalk(en)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-heterocycloalk(en)yl, Ar-oxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-carbonyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy-carbonyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-carbonyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-heterocycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-heterocycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-Ar, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-Ar, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-Ar, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-Ar, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, cyano-heterocycloalk(en)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, acyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, acyl-heterocycloalk(en)yl, acyl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, acyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl and -$NR^{12}R^{12'}$, optionally substituted $NR^{12}R^{12'}$-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, optionally substituted $NR^{12}R^{12'}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, optionally substituted $NR^{12}R^{12'}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; wherein

R^{12} and $R^{12'}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-

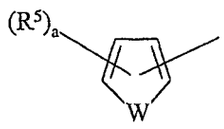
C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, or

$\mathbf{R^{12}}$ and $\mathbf{R^{12'}}$ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains 1, 2 or 3 further heteroatoms;

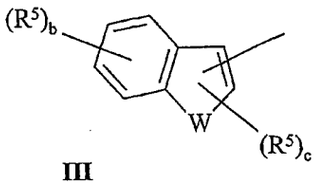
with the proviso that when $\mathbf{R^3}$ is $\mathbf{NR^{12}R^{12'}}$ then **q** is 0;

and

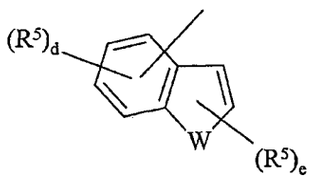
Y represents a group of formula **II, III, IV, V, , VI, XXX** and **XXXI**:



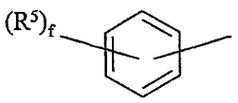
II



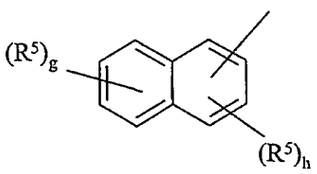
III



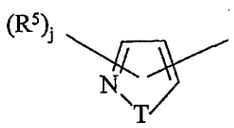
IV



V

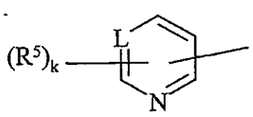


VI



XXX

or



XXXI

wherein

the line represents a bond attaching the group represented by **Y** to the carbon atom;

W is O or S;

T is N, NH or O;

L is N, C or CH;

a is 0, 1, 2 or 3;

b is 0, 1, 2, 3 or 4;

c is 0 or 1;

d is 0, 1, 2 or 3;

e is 0, 1 or 2;

f is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

g is 0, 1, 2, 3 or 4;

h is 0, 1, 2 or 3;

j is 0, 1, 2 or 3; with the proviso that when **T** is a nitrogen atom then **j** is 0, 1, 2 or 3; and when **T** is NH or an oxygen atom then **j** is 0, 1 or 2;

k is 0, 1, 2, 3 or 4; and

each $\mathbf{R^5}$ is independently selected from the group consisting of a C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-thio, Ar-oxy, acyl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, halogen, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, -CO-$NR^6R^{6'}$, cyano, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, -$NR^7R^{7'}$, -S-R^8 and -SO_2R^8, or two adjacent $\mathbf{R^5}$ together with the aromatic group to which they are attached form a 4-8 membered ring which optionally contains one or two heteroatoms;

R^6 and $R^{6'}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and Ar;

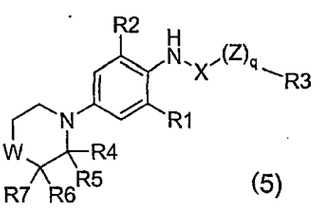
R^7 and $R^{7'}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar and acyl;

and

R^8 is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar and $-NR^9R^{9'}$; wherein R^9 and $R^{9'}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl and C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; provided that when R^8 is $-NR^9R^{9'}$ then R^5 is not -S-R^8;

or pharmaceutically acceptable salts thereof; and

where formula 5 is:



(5)

wherein

q is 0 or 1;

W is O or S;

X is CO;

Z is O;

R1 is selected from the group consisting of halogen, cyano, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-

C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy and C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy;

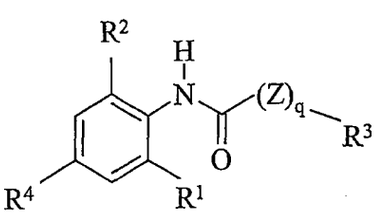
R2 is selected from the group consisting of halogen, cyano, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, optionally substituted phenyl and optionally substituted pyridyl; wherein phenyl and pyridyl are optionally substituted with one or more substituents independently being halogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl or C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl;

R3 is selected from the group consisting of C_{1-10}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and Ar; and

each of R4, R5, R6 and R7 is independently selected from the group consisting of hydrogen and Ar;

or pharmaceutically acceptable salts thereof; and

where formula 6 is:



(6)

wherein

Z is O or S;

and

q is 0 or 1;

and

each of R^1 and R^2 is independently selected from the group consisting of halogen, cyano, amino, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl, Aryl, Heteroaryl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{3-8}-heterocycloalk(en)yloxy;

and

R^3 is selected from the group consisting of C_{1-8}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Heteroaryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Heteroaryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Heteroaryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, amino-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, amino-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, amino-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl;

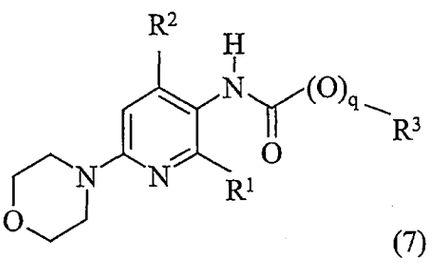
and

R^4 is selected from the group consisting of halogen, cyano, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl, Aryl, Heteroaryl, Aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Aryl-C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, NR^5R^6 and R^7NH-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; wherein R^5 and R^6 are independently selected from the group consisting of hydrogen, Aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Heteroaryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Heteroaryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and Heteroaryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl with the proviso

that R^5 and R^6 are not hydrogen at the same time; and R^7 is selected from the group consisting of C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Aryl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and Heteroaryl;

or pharmaceutically acceptable salts thereof; and

where formula 7 is:



(7)

wherein:

q is 0 or 1;

each of R^1 and R^2 is independently selected from the group consisting of halogen, cyano, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy and C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy; and

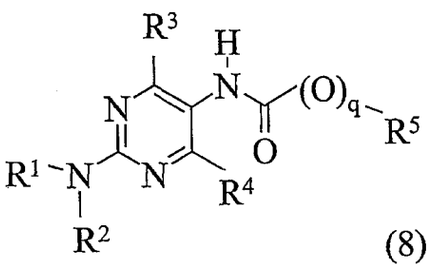
R^3 is selected from the group consisting of C_{1-8}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, optionally substituted Aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, optionally substituted Aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, optionally substituted Aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Heteroaryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Heteroaryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Heteroaryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, NR^4R^5-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, NR^4R^5-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, NR^4R^5-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-

C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; wherein

each of R^4 and R^5 is independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl and C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl;

or pharmaceutically acceptable salts thereof; and

where formula 8 is:



(8)

wherein: q is 0 or 1;

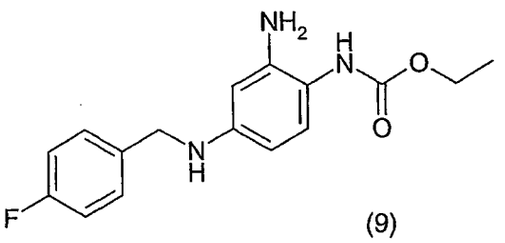
R^1 and R^2 are independently selected from the group consisting of hydrogen and optionally substituted aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, provided that R^1 and R^2 are not both hydrogen, or R^1 and R^2 together with the nitrogen to which they are attached form a 5 to 7 membered ring optionally containing a further heteroatom;

R^3 and R^4 are independently selected from hydrogen, halogen, cyano, amino, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy and halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, provided that R^3 and R^4 are not both hydrogen;

R^5 is selected from the group consisting of C_{1-10}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, optionally substituted aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and optionally substituted aryl;

or pharmaceutically acceptable salts thereof; and

where formula 9 is:



(9)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a seventh aspect the present invention, relates to the use of a selective KCNQ potassium channel opener for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of schizophrenia.

In an eight aspect the present invention, relates to a method of screening for a compound, which is a selective KCNQ channel opener and which is capable of having an anti-psychotic potential comprising the steps of:

a. screening for a KCNQ opener;
b. contra-screening against other channels and/or receptors, and
c. testing the compound in a model predictive for an anti-psychotic potential.

In a ninth aspect the present invention relates to a method for treating or reducing the symptoms of depression, bipolar disorders, bipolar depression or major depression, said method comprising administering to a host in need thereof an effective amount of a compound able to selectively increase the ion flow through KCNQ potassium channels.

In a tenth aspect the present invention relates to a method for treating or reducing the symptoms of schizophrenia, said method comprising administering to a host in need thereof an effective amount of a compound able to selectively increase the ion flow

through KCNQ potassium channels and one or more antipsychotic compounds, for example Asenapine, Blonanserin, Iloperidone, Paliperidone, Bifeprunox, Lurasidone, Ocaperidone, Talnetant, ACP 104, SLV 310, ACR 16, YKP 1358, GW 773812, RGH 188, SLV 314, Y-931, BL 1020, Chlorpromazine, Levomepromazine, Promazine, Acepromazine, Triflupromazine, Cyamemazine, Chlorproethazine, Dixyrazine, Fluphenazine, Perphenazine, Prochlorperazine, Thiopropazate, Trifluoperazine, Acetophenazine, Thioproperazine, Butaperazine, Perazine, Periciazine, Thioridazine, Mesoridazine, Pipotiazine, Haloperidol, Trifluperidol, Melperone, Moperone, Pipamperone, Bromperidol, Benperidol, Droperidol, Fluanisone, Oxypertine, Molindone, Sertindole, Ziprasidone, Flupentixol, Clopenthixol, Chlorprothixene, Tiotixene, Zuclopenthixol, Fluspirilene, Pimozide, Penfluridol, Loxapine, Clozapine, Olanzapine, Quetiapine, Sulpiride, Sultopride, Tiapride, Remoxipride, Amisulpride, Veralipride, Levosulpiride, Prothipendyl, Risperidone, Clotiapine, Mosapramine, Zotepine or Aripiprazole.

Description of the invention

The pharmacological profile of the compounds of the invention is highly novel compared with existing antipsychotic compounds and would therefore be expected to be devoid of the side effects induced by these drugs. In addition compounds that activate KCNQ channels may have a fast onset of action. Furthermore, the distinct and novel mechanism of action may have significantly greater efficacy in treating the positive, the negative and the cognitive symptoms of schizophrenia and may treat a greater percentage of patients than currently benefit from existing antipsychotic drugs. Additionally compliance may be improved. In addition, compounds that activate KCNQ channels may show improved utility in treating depression or bipolar disorder. They would, therefore, offer a significant advance in the treatment of schizophrenia, depression, bipolar disorder and related diseases and disorders.

In one embodiment, the invention relates to a method wherein positive symptoms of schizophrenia are reduced, wherein said positive symptoms cover a pattern of psychotic features including one or more of, but not limited to, hallucinations (typically auditory), delusions, thought disorders, distortions or exaggerations in

language and communication, disorganized speech, disorganized behaviour, catatonic behaviour and agitation.

In another embodiment, the invention relates to a method wherein negative symptoms of schizophrenia are reduced, wherein said negative symptoms typically refer to a syndrome characterised by one or more of, but not limited to, blunted affect, aphasia, asociality, anhedonia (lack of pleasure), avolition (restrictions in the initiation of goal-directed behaviour), emotional withdrawal, difficulty in abstract thinking, lack of spontaneity, stereotyped thinking, alogia (restrictions in the fluency and productivity of thought and speech) and attentional impairment.

In yet another embodiment, the invention relates to a method wherein cognitive symptoms of schizophrenia are reduced, wherein said cognitive symptoms refer to, but limited to, dysfunction across many cognition domains including attention, memory and executive function.

In yet another embodiment, the invention relates to a method wherein one or more of positive, negative and cognitive symptoms of schizophrenia are reduced.

In yet another embodiment, the invention relates to a method wherein the symptoms of one or more of the schizophrenia subtypes selected from the group consisting of the catatonic-subtype, the paranoid-subtype, the disorganized-subtype and the residual-subtype are reduced.

In yet another embodiment, the invention relates to a method wherein said compound able to selectively increase the ion flow through KCNQ potassium channels is effective in a model predictive for an anti-psychotic potential of said compound.

In yet another embodiment, the invention relates to a method wherein said model is selected from the group consisting of the acute stimulant-induced hyperactivity test, the sensitised amphetamine-induced hyperactivity test, the conditioned avoidance test, the spontaneous firing of mesolimbic DA cells test and the mouse forced swim test.

In yet another embodiment, the invention relates to a method wherein said compound is effective in more than one model predictive for an anti-psychotic potential of said compound.

In yet another embodiment, the invention relates to a method wherein said compound does not to any reasonably extent manifest any side-effects associated with the mechanism of action of compounds known to treat schizophrenia.

In yet another embodiment, the invention relates to a method wherein said side effects associated with compounds known to treat schizophrenia is mediated directly through dopamine D2 receptor modulation.

In yet another embodiment, the invention relates to a method wherein said compound is administered in an amount of more than 1 mg/day.

In yet another embodiment, the invention relates to a method wherein said compound is administered in an amount of more than 5 mg/day, more than 10 mg/day or more than 50 mg/day.

In yet another embodiment, the invention relates to a method wherein said amount is administered once daily or more than once daily.

In yet another embodiment, the invention relates to a method wherein said compound has a fast-onset of action.

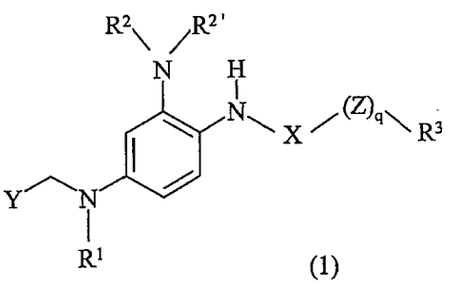
In yet another embodiment, the invention relates to a method wherein the symptoms of schizophrenia are reduced faster than known compounds for treating said symptoms of schizophrenia.

In yet another embodiment, the invention relates to a method wherein the said symptoms of schizophrenia are reduced after two weeks, preferably after one week, even more preferred within one week, even more preferred after two days, even more preferred within two days and most preferably after a day.

In yet another embodiment, the invention relates to acute treatment.

In yet another embodiment, the invention relates to long-term treatment.

In yet another embodiment, the invention relates to a method wherein said compound is a compound according to formula 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 or 9,
where formula 1 is:



(1)

wherein

$\mathbf{R^1}$ is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl;

$\mathbf{R^2}$ and $\mathbf{R^{2'}}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, aryl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl;

$\mathbf{R^3}$ is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, aryl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, $NR^{10}R^{10'}$-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, $NR^{10}R^{10'}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl; wherein
$\mathbf{R^{10}}$ and $\mathbf{R^{10'}}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-

cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, or

$\mathbf{R^{10}}$ and $\mathbf{R^{10'}}$ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains 1, 2 or 3 further heteroatoms;

X is CO or SO_2;

Z is O or NR^4, wherein

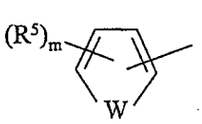
$\mathbf{R^4}$ is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl; or

$\mathbf{R^3}$ and $\mathbf{R^4}$ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains 1, 2 or 3 further heteroatoms, the ring formed by $\mathbf{R^3}$ and $\mathbf{R^4}$ and the nitrogen atom is optionally substituted with one or more substituents independently selected from C_{1-6}-alk(en/yn)yl, aryl and aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl;

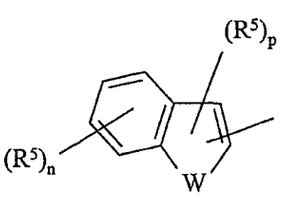
q is 0 or 1;

and

Y represents a heteroaryl of formula II or III



II



III

wherein

W is O or S;

m is 0,1, 2 or 3;

n is 0, 1, 2, 3 or 4;

p is 0 or 1; and

each $\mathbf{R^5}$ is independently selected from the group consisting of C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, aryl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl, halogen, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, -CO-$NR^6R^{6'}$, cyano, nitro, -$NR^7R^{7'}$, -S-R^8, -SO_2R^8, SO_2OR^8;

wherein

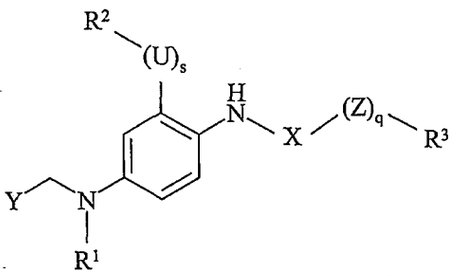
$\mathbf{R^6}$ and $\mathbf{R^{6'}}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and aryl;

$\mathbf{R^7}$ and $\mathbf{R^{7'}}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, aryl and acyl; and

$\mathbf{R^8}$ is selected from the group consisting of C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, aryl and –$NR^9R^{9'}$; wherein
$\mathbf{R^9}$ and $\mathbf{R^{9'}}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl and C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl;

or pharmaceutically acceptable salts thereof; and

where formula 2 is:



(2)

wherein

s is 0 or 1;

U is O, S, SO_2, $SO_2N\mathbf{R^{11}}$, CO-O or $CON\mathbf{R^{11}}$; wherein

$\mathbf{R^{11}}$ is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; or

$\mathbf{R^2}$ and $\mathbf{R^{11}}$ together with the nitrogen atom form a 5-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains 1, 2 or 3 further heteroatoms;

q is 0 or 1;

X is CO or SO_2; with the proviso that **q** is 0 when **X** is SO_2;

Z is O or S;

$\mathbf{R^1}$ is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl;

$\mathbf{R^2}$ is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halogen, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, $NR^{10}R^{10'}$-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, $NR^{10}R^{10'}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and $NR^{10}R^{10'}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; wherein

$\mathbf{R^{10}}$ and $\mathbf{R^{10'}}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, or
$\mathbf{R^{10}}$ and $\mathbf{R^{10'}}$ together with the nitrogen atom form a 5-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains 1, 2 or 3 further heteroatoms;
provided that when $\mathbf{R^2}$ is halogen or cyano then **s** is 0; and
provided that **U** is O or S when **s** is 1 and $\mathbf{R^2}$ is a hydrogen atom or acyl;

$\mathbf{R^3}$ is selected from the group consisting of C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, heterocycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, heterocycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-heterocycloalk(en)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-heterocycloalk(en)yl, Ar-oxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-carbonyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy-carbonyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-carbonyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-heterocycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-}

$_{6}$-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-heterocycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-Ar, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-Ar, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-Ar, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-Ar, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, cyano-heterocycloalk(en)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, acyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, acyl-heterocycloalk(en)yl, acyl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, acyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, $NR^{12}R^{12'}$, optionally substituted $NR^{12}R^{12'}$-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, optionally substituted $NR^{12}R^{12'}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, optionally substituted $NR^{12}R^{12'}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; wherein

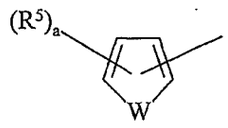
R^{12} and $R^{12'}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-heterocycloalk(en)yl, Ar-oxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-oxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-oxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-oxy-heterocycloalk(en)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, or

R^{12} and $R^{12'}$ together with the nitrogen atom form a 5-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains 1, 2 or 3 further heteroatoms;

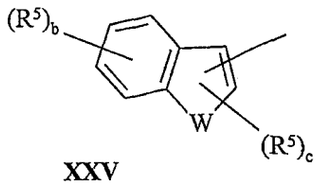
with the proviso that when R^3 is $NR^{12}R^{12'}$ then q is 0;

and

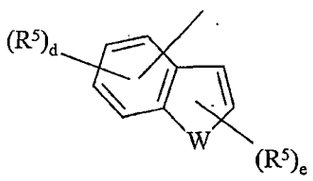
Y represents a group of formula **XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXXXI** or **XXXXII**:



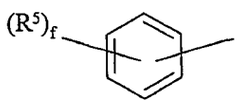
XXIV



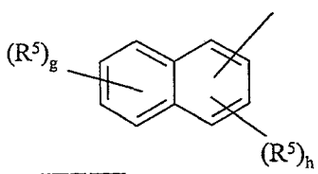
XXV



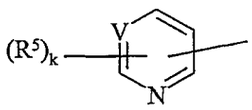
XXVI



XXVII

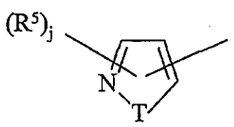


XXVIII



XXXXI

or



XXXXII

wherein

the line represents a bond attaching the group represented by **Y** to the carbon atom;

W is O or S;

V is N, C or CH;

T is N, NH or O;

a is 0, 1, 2 or 3;

b is 0, 1, 2, 3 or 4;

c is 0 or 1;

d is 0, 1, 2 or 3;

e is 0, 1 or 2;

f is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

g is 0, 1, 2, 3 or 4;

h is 0, 1, 2 or 3;

j is 0, 1 or 2;

k is 0, 1, 2 or 3; and

each $\mathbf{R^5}$ is independently selected from the group consisting of a C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-oxy, Ar-oxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-oxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, Ar-oxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-carbonyl, halogen, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, -CO-$NR^6R^{6'}$,

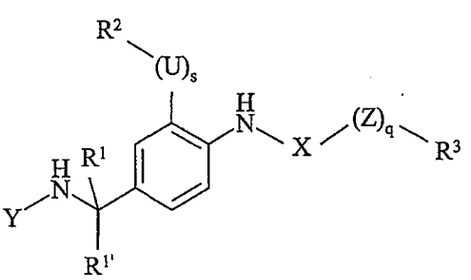
cyano, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, $NR^7R^{7'}$, S-R^8 and SO_2R^8, or two adjacent R^5 together with the aromatic group form a 5-8 membered ring which optionally contains one or two heteroatoms;

R^6 and $R^{6'}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and Ar;

R^7 and $R^{7'}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar, heterocycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, heterocycloalk(en)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, heterocycloalk(en)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, heterocycloalk(en)yl-Ar and acyl; or
R^7 and $R^{7'}$ together with the nitrogen atom form a 5-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains 1, 2 or 3 further heteroatoms; and

R^8 is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar and $-NR^9R^{9'}$; wherein R^9 and $R^{9'}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl and C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl;

or pharmaceutically acceptable salts thereof; and
where formula 3 is:



(3)

wherein

U is O, S or $NR^{2'}$;

s is 0 or 1;

X is CO or SO_2;

Z is O, S or NR^4, wherein R^4 is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl;

q is 0 or 1;

R^1 and $R^{1'}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, acyl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and cyano; provided that when R^2 is halogen or cyano, then **s** is 0;

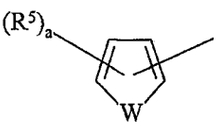
when **s** is 1 and **U** is $NR^{2'}$ then $R^{2'}$ is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, acyl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl; or R^2 and $R^{2'}$ together form a 5-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains one further heteroatom;

R^3 is selected from the group consisting of C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{3-8}-

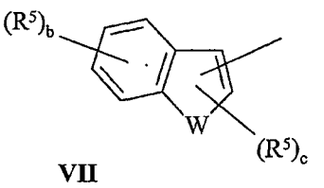
cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl;

and

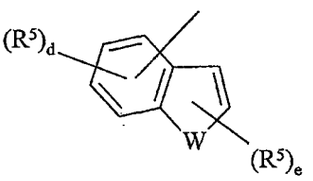
Y represents a group of formulae **VI, VII, VIII, IX** or **XXX**:



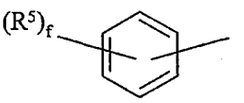
VI



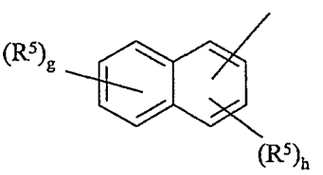
VII



VIII



IX



XXX

wherein

the line represents a bond attaching the group represented by Y to the nitrogen atom;

W is O or S;

a is 0, 1, 2 or 3;

b is 0, 1, 2, 3 or 4;

c is 0 or 1;

d is 0, 1, 2 or 3;

e is 0, 1 or 2;

f is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

g is 0, 1, 2, 3 or 4;

h is 0, 1, 2 or 3; and

each $\mathbf{R^5}$ is independently selected from the group consisting of a C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl, C_{1-6}-alk(an/en/yn)yloxy, halogen, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, -CO-$\mathbf{NR^6R^{6'}}$, cyano, nitro, -$\mathbf{NR^7R^{7'}}$, -S-$\mathbf{R^8}$, -$SO_2\mathbf{R^8}$ and $SO_2\mathbf{OR^8}$, or two substituents together form a 5-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains one or two heteroatoms;

$\mathbf{R^6}$ and $\mathbf{R^{6'}}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and Ar;

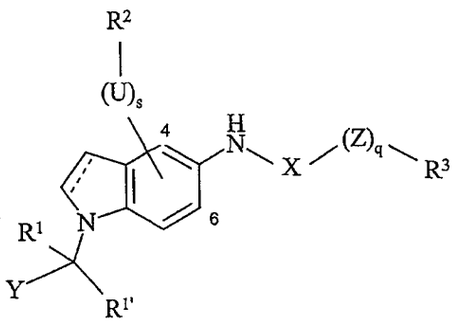
$\mathbf{R^7}$ and $\mathbf{R^{7'}}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar and acyl; and

$\mathbf{R^8}$ is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar and $-NR^9R^{9'}$; wherein $\mathbf{R^9}$ and $\mathbf{R^{9'}}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl and C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; with

the provisos that when $\mathbf{R^5}$ is SO_2OR^8 then $\mathbf{R^8}$ is not $-NR^9R^{9'}$ and when $\mathbf{R^5}$ is SO_2R^8, then $\mathbf{R^8}$ is not a hydrogen atom;

or pharmaceutically acceptable salts thereof; and

where formula 4 is:



(4)

wherein

the dotted line represents an optional bond;

$\mathbf{R^1}$ and $\mathbf{R^{1'}}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; or

$\mathbf{R^1}$ and $\mathbf{R^{1'}}$ together with the carbon atom to which they are attached form a 3-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains 1 or 2 heteroatoms;

s is 0 or 1;

U is O, NR^{11}, S, SO_2, SO_2NR^{11}, CO-O or CO-NR^{11}; wherein R^{11} is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; or R^2 and R^{11} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains 1, 2 or 3 further heteroatoms;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halogen, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, -NO_2, $NR^{10}R^{10'}$-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, $NR^{10}R^{10'}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and $NR^{10}R^{10'}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; wherein
R^{10} and $R^{10'}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, or
R^{10} and $R^{10'}$ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains 1, 2 or 3 further heteroatoms;
with the proviso that when R^2 is NO_2, halogen or cyano then **s** is 0; and
with the proviso that when R^2 is a hydrogen atom or acyl and **s** is 1 then **U** is NR^{11}, O or S;

wherein the group -$(U)_s$-R^2 is linked to position 4 or 6 of the indole or indoline;

q is 0 or 1;

Z is O or S;

X is CO or SO_2; with the proviso that **q** is 0 when **X** is SO_2;

$\mathbf{R^3}$ is selected from the group consisting of C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, heterocycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, Ar, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-heterocycloalk(en)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-heterocycloalk(en)yl, Ar-oxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-carbonyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy-carbonyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-carbonyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-heterocycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-heterocycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-Ar, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-Ar, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-Ar, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-Ar, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, cyano-heterocycloalk(en)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, acyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, acyl-heterocycloalk(en)yl, acyl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, acyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl and -$NR^{12}R^{12'}$, optionally substituted $NR^{12}R^{12'}$-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, optionally substituted $NR^{12}R^{12'}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, optionally substituted $NR^{12}R^{12'}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; wherein R^{12} and $R^{12'}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-

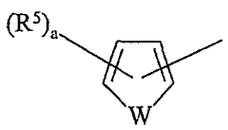
C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, or

$\mathbf{R^{12}}$ and $\mathbf{R^{12'}}$ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains 1, 2 or 3 further heteroatoms;

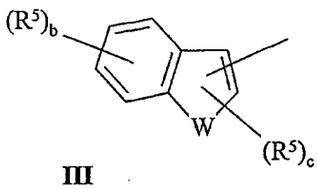
with the proviso that when $\mathbf{R^3}$ is $\mathbf{NR^{12}R^{12'}}$ then **q** is 0;

and

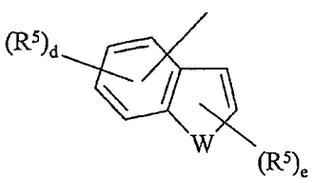
Y represents a group of formula **II, III, IV, V, , VI, XXX** and **XXXI**:



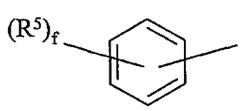
II



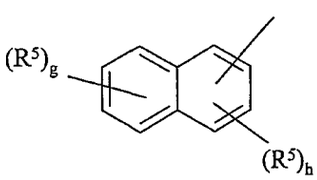
III



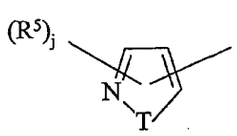
IV



V

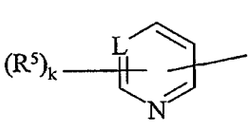


VI



XXX

or



XXXI

wherein

the line represents a bond attaching the group represented by **Y** to the carbon atom;

W is O or S;

T is N, NH or O;

L is N, C or CH;

a is 0, 1, 2 or 3;

b is 0, 1, 2, 3 or 4;

c is 0 or 1;

d is 0, 1, 2 or 3;

e is 0, 1 or 2;

f is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

g is 0, 1, 2, 3 or 4;

h is 0, 1, 2 or 3;

j is 0, 1, 2 or 3; with the proviso that when **T** is a nitrogen atom then **j** is 0, 1, 2 or 3; and when **T** is NH or an oxygen atom then **j** is 0, 1 or 2;

k is 0, 1, 2, 3 or 4; and

each $\mathbf{R^5}$ is independently selected from the group consisting of a C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-thio, Ar-oxy, acyl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, halogen, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, -CO-N$\mathbf{R^6R^{6'}}$, cyano, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, -N$\mathbf{R^7R^{7'}}$, -S-$\mathbf{R^8}$ and -$SO_2\mathbf{R^8}$, or two adjacent $\mathbf{R^5}$ together with the aromatic group to which they are attached form a 4-8 membered ring which optionally contains one or two heteroatoms;

R^6 and $R^{6'}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and Ar;

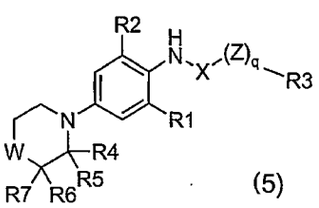
R^7 and $R^{7'}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar and acyl;

and

R^8 is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar and $-NR^9R^{9'}$; wherein R^9 and $R^{9'}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl and C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; provided that when R^8 is $-NR^9R^{9'}$ then R^5 is not -S-R^8;

or pharmaceutically acceptable salts thereof; and

where formula 5 is:



(5)

wherein

q is 0 or 1;

W is O or S;

X is CO;

Z is O;

R1 is selected from the group consisting of halogen, cyano, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-

C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy and C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy;

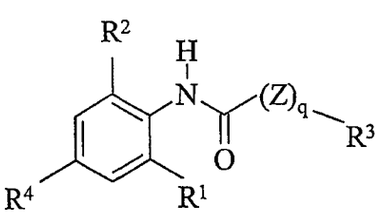
R2 is selected from the group consisting of halogen, cyano, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, optionally substituted phenyl and optionally substituted pyridyl; wherein phenyl and pyridyl are optionally substituted with one or more substituents independently being halogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl or C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl;

R3 is selected from the group consisting of C_{1-10}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and Ar; and

each of R4, R5, R6 and R7 is independently selected from the group consisting of hydrogen and Ar;

or pharmaceutically acceptable salts thereof; and

where formula 6 is:



(6)

wherein

Z is O or S;

and

q is 0 or 1;

and

each of R^1 and R^2 is independently selected from the group consisting of halogen, cyano, amino, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl, Aryl, Heteroaryl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{3-8}-heterocycloalk(en)yloxy;

and

R^3 is selected from the group consisting of C_{1-8}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Heteroaryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Heteroaryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Heteroaryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, amino-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, amino-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, amino-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl;

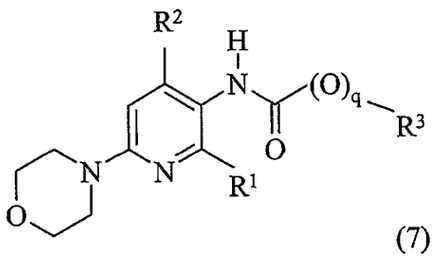
and

R^4 is selected from the group consisting of halogen, cyano, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl, Aryl, Heteroaryl, Aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Aryl-C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, NR^5R^6 and R^7NH-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; wherein R^5 and R^6 are independently selected from the group consisting of hydrogen, Aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Heteroaryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Heteroaryl-C_{3-8}-

cycloalk(en)yl and Heteroaryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl with the proviso that R^5 and R^6 are not hydrogen at the same time; and R^7 is selected from the group consisting of C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Aryl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and Heteroaryl;

or pharmaceutically acceptable salts thereof; and

where formula 7 is:



(7)

wherein:

q is 0 or 1;

each of R^1 and R^2 is independently selected from the group consisting of halogen, cyano, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy and C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy; and

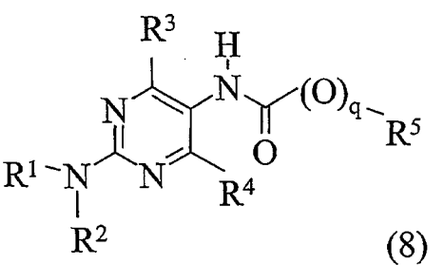
R^3 is selected from the group consisting of C_{1-8}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, optionally substituted Aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, optionally substituted Aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, optionally substituted Aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Heteroaryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Heteroaryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Heteroaryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, NR^4R^5-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, NR^4R^5-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, NR^4R^5-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-

cycloalk(en)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; wherein

each of R^4 and R^5 is independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl and C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl;

or pharmaceutically acceptable salts thereof; and

where formula 8 is:



(8)

wherein: q is 0 or 1;

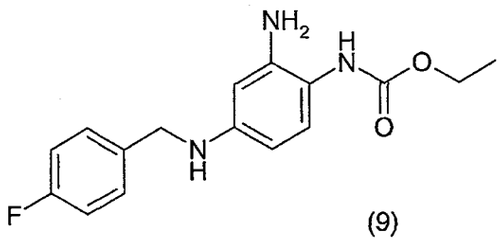
R^1 and R^2 are independently selected from the group consisting of hydrogen and optionally substituted aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, provided that R^1 and R^2 are not both hydrogen, or R^1 and R^2 together with the nitrogen to which they are attached form a 5 to 7 membered ring optionally containing a further heteroatom;

R^3 and R^4 are independently selected from hydrogen, halogen, cyano, amino, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy and halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, provided that R^3 and R^4 are not both hydrogen;

R^5 is selected from the group consisting of C_{1-10}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, optionally substituted aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and optionally substituted aryl;

or pharmaceutically acceptable salts thereof; and

where formula 9 is:



(9)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In yet another embodiment, the invention relates to a method wherein the compound is selected from the group consisting of: N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)-phenyl) carbamic acid ethyl ester;

2-Cyclopentyl-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide;

N-(2,6-Dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide;

N-(4,6-Dimethyl-2-morpholin-4-yl-pyrimidin-5-yl)-2-(4-fluoro-henyl)-acetamide;

Hexanoic acid (2,6-difluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide;

2-Cyclopentyl-N-(4,6-dimethyl-2-morpholin-4-yl-pyrimidin-5-yl)-acetamide;

N-(2-Bromo-4-morpholin-4-yl-6-trifluoromethyl-phenyl)-propionamide;

N-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-3,3-dimethyl-butyramide;

[2-Amino-4-(2,4,6-trimethyl-benzylamino)-phenyl]-carbamic acid ethyl ester; and

2-Cyclopentyl-N-(2-methoxy-6-methyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide.

The term "KCNQ potassium channel" refers to homomeric or heteromeric potassium channels composed of at least one subunit of one of the KCNQ channels selected from the group of KCNQ2, KCNQ3, KCNQ4 and KCNQ5.

The term "a compound able to selectively increase the ion flow through KCNQ potassium channels" refers to compounds that opens a KCNQ potassium channel but not to any significant degree other potassium channels and preferably does not to any significant degree modulate any other channels or receptors.

The term "modulate" or "modulation" in respect of a channel or a receptor refers to an antagonistic or agonist effect on said channel or receptor.

The term "anti-psychotic potential" in relation to a compound refers to a compound that has the potential to treat or reduce one or more symptoms of a psychotic disorder. One such psychotic disorder is schizophrenia.

The term "treatment" as used herein in connection with a disease or disorders includes also prevention, inhibition and amelioration as the case may be.

The term "acute treatment" refers to the introduction or reintroduction of a compound according to the invention to alleviate (or at least palliate) an exacerbation of psychosis.

The term "long-term treatment" refers to maintanence or life-long treatment.

The term "host" refers refers to any mammal. The host, such as a human, to be treated with a compound according to the invention may in fact be any subject of the human population, male or female, which may be divided into children, adults, or elderly. Any one of these patient groups relates to an embodiment of the invention.

The term "effective amount" refers to to the amount/dose of a compound or pharmaceutical composition that is sufficient to produce an effective response (i.e., a biological or medical response of a tissue, system, animal or human sought by a researcher, veterinarian, medical doctor or other clinician) upon administration to a subject. The "effective amount" will vary depending on *inter alia* the disease and its severity, and the age, weight, physical condition and responsiveness of the subject to be treated.

A potential of a compound to treat anti-psychotic disorders, where one such compound is able to control agitated psychotic behavior, alleviate acute psychotic states, reduce psychotic symptoms, and exert a quieting effect, is supported by in vivo behavioural tests reflective of antipsychotic-like behaviour such as inhibition of stimulant-induced hyperactivity, inhibition of a sensitised response (hyperactivity) to amphetamine, and inhibition of conditioned avoidance responses.

A potential of a compound to treat the positive symptoms of schizophrenia, where positive symptoms is defined as a symptom cluster of schizophrenia comprising delusion formation and hallucinations (visceral, visual, auditory), is supported by in vivo behavioural tests reflective of antipsychotic-like behaviour such as inhibition of stimulant-induced hyperactivity, inhibition of a sensitised response (hyperactivity) to amphetamine, conditioned avoidance response.

A potential of a compound to treat the negative symptoms of schizophrenia, where negative symptoms is defined as a symptom cluster of schizophrenia comprising emotional disharmony and regressive behaviour, is supported by positive effects in the forced swim test, an in vivo behavioural test reflective of antidepressant-like behaviour.

A potential of a compound for fast-onset of therapeutic efficacy is defined as the potential for a compound to exert a fast onset of clinical therapeutic efficacy i.e. a faster onset than seen with clinically used compounds within a given indication area, is supported by in vivo electrophysiological assessments of the spontaneous firing rate of dopamine cells in the ventral tegmental area, showing acute inhibitory effects of compound (as opposed to inhibitory effects only after chronic dosing).

Lack of D2 antagonism related side-effects is defined as avoidance of D2 receptor-related side effects given the lack of direct involvement of D2 receptors in the mechanism of action of the mentioned compounds.

Antibipolar disorder potential is defined as a potential to treat bipolar disorder, a major affective disorder that is characterised by severe mood swings (mania and/or depression) and a tendency to remission and recurrence.

Antimanic potential is defined as a potential to treat mania, a part of the bipolar disorder episode spectrum, that is supported by in vivo behavioural tests reflective of antimanic-like behaviour such as inhibition of stimulant-induced hyperactivity and inhibition of a sensitised response (hyperactivity) to amphetamine.

Anti-bipolar depression potential is defined as a potential to treat bipolar depression, a part of the bipolar disorder episode spectrum that is supported by positive effects in the the forced swim test, an in vivo behavioural test reflective of antidepressant-like behaviour.

Antidepressant potential is defined as a potential to treat patients suffering from major depression, this is supported by positive effects in the forced swim test, an in vivo behavioural test reflective of antidepressant-like behaviour.

The acute stimulant-induced hyperactivity test is defined as an in vivo test involving rats that a given an acute s.c. injection of amphetamine-sulphate causing increased locomotor activitiy (psychotic-like behaviour) that can be reversed by anti-psychotic and anti-manic compounds.

The sensitised amphetamine-induced hyperactivity test is defined as an in vivo test involving mice that have been treated intermittently with amphetamine and thus become sensitised (exaggerated locomotor activity response) to sub-sequent doses of amphetamine-sulphate. The exaggerated response can be reversed by anti-psychotic and anti-manic compounds.

The spontaneous firing of mesolimbic DA cells test is defined as an in vivo test involving anaesthetised rats where the spontaneous firing rate of dopamine neurons in the ventral tegmental area is assessed.

The forced swim test is defined as an in vivo test involving mice where the time spent immobile while immersed in water is assessed during a short experimental period (minutes). Antidepressant compounds reduce this behaviour.

Compounds according to formula 1 can be prepared as described in WO2004/058739.
Compounds according to formula 2 can be prepared as described in WO2004/082677.
Compounds according to formula 3 can be prepared as described in WO2004/080950.
Compounds according to formula 4 can be prepared as described in WO2004/096767.
Compounds according to formula 5 can be prepared as described in WO2005/087754.
Compounds according to formula 6 can be prepared as described in WO2006/029623.
Compounds according to formula 7 can be prepared as described in WO2006/092143.
Compounds according to formula 8 can be prepared as described in PCT/DK06/050039.
The compound according to formula 9 can be prepared as described in EP554543.

In another embodiment, the invention relates a compound according to formula 1 wherein said compound is selected from the group of: {2-Amino-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-methyl-amino]-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; {2-Amino-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; {2-Amino-4-[(5-methyl-thiophen-2-ylmethyl)-methyl-amino]-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; {2-Amino-4-[(5-bromo-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; {2-Amino-4-[(6-chloro-3-methoxy-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; {2-Amino-4-[(benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; {2-Amino-4-[(5-methyl-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; {2-Amino-4-[(4-bromo-3-methoxy-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; {2-Amino-4-[(5-phenyl-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; {2-Amino-4-[(3-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; (2-Amino-4-{[4-(4-chloro-benzenesulfonyl)-3-methyl-thiophen-2-ylmethyl]-amino}-phenyl)-carbamic acid ethyl ester; {2-Amino-4-[(3-methyl-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; {2-Amino-4-[(5-fluoro-benzofuran-3-ylmethyl)-amino]-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; {2-Amino-4-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-carbamic acid ethyl ester;

{2-Amino-4-[(4-bromo-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; {2-Amino-4-[(5-ethyl-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; {2-Amino-4-[(thiophen-3-ylmethyl)-amino]-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; {2-Amino-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-ethyl-amino]-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; {2-Amino-4-[(benzo[b]thiophen-3-ylmethyl)-amino]-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; {2-Amino-4-[(5-dimethyl-amino-benzo[b]thiophen-3-ylmethyl)-amino]-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; {2-Amino-4-[(5-dimethylamino-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; {2-Amino-4-[(5-fluoro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; {2-Amino-4-[(benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-carbamic acid propyl ester; {2-Amino-4-[(benzo[b]thiophen-3-ylmethyl)-amino]-phenyl}-carbamic acid propyl ester; N-{2-Amino-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)amino]phenyl}-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide; and N-{2-Amino-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)amino]phenyl}-3,3-dimethyl-butyramide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another embodiment, the invention relates a compound according to formula 2 wherein said compound is selected from the group of:
{4-[(Benzofuran-2-ylmethyl)-amino]-2-methylphenyl}-carbamic acid propyl ester; {4-[(5-Chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-2-methylphenyl}-carbamic acid ethyl ester; {4-[(Benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-amino]-2-methylphenyl}-carbamic acid ethyl ester;{2-Methyl-4-[(5-phenyl-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; [4-(4-Isopropyl-benzylamino)-2-methylphenyl]-carbamic acid ethyl ester; [4-(4-Fluoro-benzylamino)-2-methylphenyl]-carbamic acid propyl ester; (4-{[4-(4-Chloro-benzenesulfonyl)-3-methyl-thiophen-2-ylmethyl]-amino}-2-methylphenyl)-carbamic acid propyl ester; {4-[(5-Methyl-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-2-methylphenyl}-carbamic acid propyl ester; {4-[(5-Bromo-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-2-methylphenyl}-carbamic acid propyl ester; {4-[(5-Chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-2-methylphenyl}-carbamic acid propyl ester; {4-[(Benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-amino]-2-methylphenyl}-carbamic acid propyl ester; {2-Methyl-4-[(5-phenyl-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-carbamic acid propyl ester; [4-(4-Isopropyl-benzylamino)-2-methylphenyl]-carbamic acid propyl ester;

{4-[(5-Bromo-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-2-chlorophenyl}-carbamic acid ethyl ester; {4-[(5-Chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-2-chlorophenyl}-carbamic acid ethyl ester; {4-[(Benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-amino]-2-chlorophenyl}-carbamic acid ethyl ester; [2-Chloro-4-(4-isopropyl-benzylamino)-phenyl]-carbamic acid ethyl ester; [2-Chloro-4-(4-fluoro-benzylamino)-phenyl]-carbamic acid propyl ester; 2-Chloro-4-{[4-(4-chloro-benzenesulfonyl)-3-methyl-thiophen-2-ylmethyl]-amino}-phenyl)-carbamic acid propyl ester; {4-[(5-Methyl-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-2-chlorophenyl}-carbamic acid propyl ester; {4-[(5-Bromo-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-2-chlorophenyl}-carbamic acid propyl ester; {2-Chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-carbamic acid propyl ester; {4-[(Benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-amino]-2-chlorophenyl}-carbamic acid propyl ester; {4-[(Benzofuran-2-ylmethyl)-amino]-2-chlorophenyl}-carbamic acid propyl ester; {4-[(5-Chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-2-cyanophenyl}-carbamic acid ethyl ester; {4-[(Benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-amino]-2-methoxyphenyl}-carbamic acid methyl ester; {4-[(5-Bromo-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-2-methoxyphenyl}-carbamic acid isopropyl ester; {4-[(4-Fluoro-benzyl)-(methyl)amino]-2-methoxyphenyl}-carbamic acid propyl ester; [4-(Benzo[b]thiophen-2-ylmethyl-(methyl)amino)-2-methoxy-phenyl]-carbamic acid propyl ester; {4-[(5-Chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-2-methoxy-phenyl}-carbamic acid propyl ester; {4-[(5-Bromo-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-2-methoxy-phenyl}-carbamic acid propyl ester;

{2-Methoxy-4-[methyl-(5-methyl-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-carbamic acid propyl ester; {4-[(4-Fluorobenzyl)-(methyl)-amino]-2-isopropoxyphenyl}-carbamic acid ethyl ester; [4-(3-Fluorobenzylamino)-2-methoxyphenyl]-carbamic acid ethyl ester; [4-(4-Isopropylbenzylamino)-2-methoxyphenyl]-carbamic acid ethyl ester; {2-Methoxy-4-[(3-methylthiophen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; [4-(2,4-Difluorobenzylamino)-2-methoxyphenyl]-carbamic acid ethyl ester; [2-Cyclopentyloxy-4-(4-methoxybenzylamino)-phenyl]-carbamic acid ethylester; [2-Cyclopentyloxy-4-(3-fluoro-2-methylbenzylamino)-phenyl]-carbamic acid ethyl ester; [4-(3-Fluoro-2-methylbenzylamino)-2-phenethyloxyphenyl]-carbamic acid ethyl ester; [2-Benzyloxy-4-(3-fluoro-2-methylbenzylamino)-phenyl]-carbamic acid ethyl ester; [2-Benzyloxy-4-(4-methylsulfanylbenzylamino)-phenyl]-carbamic acid ethyl ester; {4-[(Benzo[b]thiophen-3-ylmethyl)-amino]-2-cyclopentyloxyphenyl}-carbamic

acid ethyl ester; [4-(3-Fluoro-2-methylbenzylamino)-2-isopropoxyphenyl]-carbamic acid ethyl ester; [2-Benzyloxy-4-(3-methoxybenzylamino)-phenyl]-carbamic acid ethyl ester; {4-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amino]-2-isopropoxyphenyl}-carbamic acid ethyl ester; {4-[(5-Bromo-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-carbamic acid propyl ester; {4-[(5-Chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-carbamic acid propyl ester; [2-Cyano-4-(4-isopropylbenzylamino)-phenyl]-carbamic acid ethyl ester; {4-[(5-Bromo-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-2-methylphenyl}-carbamic acid propyl ester; {4-[(4-Isopropylbenzyl)-(methyl)amino]-2-methylphenyl}-carbamic acid propyl ester; {2-Methyl-4-[methyl-(4-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-phenyl}-carbamic acid propyl ester; {2-Methyl-4-[methyl-(4-methylsulfanyl-benzyl)-amino]-phenyl}-carbamic acid propyl ester; {4-[(4-tert-Butyl-benzyl)-(methyl)amino]-2-chlorophenyl}-carbamic acid ethyl ester; {2-Chloro-4-[methyl-(4-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; {2-Chloro-4-[methyl-(4-methylsulfanyl-benzyl)-amino]-phenyl}-carbamic acid ethyl ester;

{4-[(5-Bromo-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-2-chlorophenyl}-carbamic acid propyl ester; {2-Chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-phenyl}-carbamic acid propyl ester; {4-[(4-tert-Butyl-benzyl)-(methyl)amino]-2-chlorophenyl}-carbamic acid propyl ester; {2-Chloro-4-[methyl-(4-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-phenyl}-carbamic acid propyl ester; {4-[(5-Bromo-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-2-trifluoromethyl-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; {4-[(5-Chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-2-trifluoromethyl-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; {4-[(4-Isopropyl-benzyl)-(methyl)amino]-2-trifluoromethyl-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; {4-[(4-tert-Butyl-benzyl)-(methyl)amino]-2-trifluoromethyl-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; {4-[Methyl-(4-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-trifluoromethyl-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; {4-[Methyl-(4-methylsulfanyl-benzyl)-amino]-2-trifluoromethyl-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; {4-[(5-Bromo-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-2-trifluoromethyl-phenyl}-carbamic acid propyl ester; {4-[(5-Chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-2-trifluoromethyl-phenyl}-carbamic acid propyl ester; {4-[(4-Isopropyl-benzyl)-(methyl)amino]-2-trifluoromethyl-phenyl}-carbamic acid propyl ester; {4-[(4-tert-Butyl-benzyl)-(methyl)amino]-2-trifluoromethyl-phenyl}-carbamic acid propyl ester; {4-[Methyl-(4-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-

trifluoromethyl-phenyl}-carbamic acid propyl ester; {4-[Methyl-(4-methylsulfanyl-benzyl)-amino]-2-trifluoromethyl-phenyl}-carbamic acid propyl ester; {4-[(5-Bromo-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-2-cyanophenyl}-carbamic acid propyl ester; {4-[(4-tert-Butyl-benzyl)-(methyl)amino]-2-cyanophenyl}-carbamic acid propyl ester; {2-Cyano-4-[methyl-(4-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-phenyl}-carbamic acid propyl ester; {2-Bromo-4-[(5-bromo-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-phenyl}-carbamic acid propyl ester; {2-Bromo-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-phenyl}-carbamic acid propyl ester; {2-Bromo-4-[(4-isopropylbenzyl)-(methyl)amino]-phenyl}-carbamic acid propyl ester; {2-Bromo-4-[(4-tert-butyl-benzyl)-(methyl)amino]-phenyl}-carbamic acid propyl ester; {2-Bromo-4-[methyl-(4-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-phenyl}-carbamic acid propyl ester; [2-Iodo-4-(4-isopropyl-benzylamino)-phenyl]-carbamic acid propyl ester; [4-(4-tert-Butyl-benzylamino)-2-iodophenyl]-carbamic acid propyl ester; [2-Iodo-4-(4-trifluoromethyl-benzylamino)-phenyl]-carbamic acid propyl ester; [2-Iodo-4-(4-methylsulfanyl-benzylamino)-phenyl]-carbamic acid propyl ester; {2-Iodo-4-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzylamino]-phenyl}-carbamic acid propyl ester; {4-[(5-Bromo-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-2-trifluoromethyl-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; {4-[(5-Chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-2-trifluoromethyl-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; [4-(4-tert-Butyl-benzylamino)-2-trifluoromethyl-phenyl]-carbamic acid ethyl ester; [4-(4-Methylsulfanyl-benzylamino)-2-trifluoromethyl-phenyl]-carbamic acid ethyl ester; {4-[(5-Bromo-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-2-trifluoromethyl-phenyl}-carbamic acid propyl ester; [4-(4-Isopropylbenzylamino)-2-trifluoromethyl-phenyl]-carbamic acid propyl ester; [4-(4-tert-Butyl-benzylamino)-2-trifluoromethyl-phenyl]-carbamic acid propyl ester; [2-Trifluoromethyl-4-(4-trifluoromethyl-benzylamino)-phenyl]-carbamic acid propyl ester; [4-(4-Dimethylamino-benzylamino)-2-trifluoromethyl-phenyl]-carbamic acid propyl ester; [4-(4-Methylsulfanyl-benzylamino)-2-trifluoromethyl-phenyl]-carbamic acid propyl ester; {4-[(5-Bromo-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-2-cyanophenyl}-carbamic acid propyl ester; {4-[(5-Chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-2-cyanophenyl}-carbamic acid propyl ester; [2-Cyano-4-(4-trifluoromethyl-benzylamino)-phenyl]-carbamic acid propyl ester; {2-Bromo-4-[(5-bromo-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-carbamic acid propyl ester; {2-Bromo-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-carbamic acid propyl ester; [2-Bromo-4-(4-isopropylbenzylamino)-phenyl]-carbamic

acid propyl ester; [2-Bromo-4-(4-tert-butyl-benzylamino)-phenyl]-carbamic acid propyl ester; [2-Bromo-4-(4-trifluoromethyl-benzylamino)-phenyl]-carbamic acid propyl ester; [2-Bromo-4-(4-methylsulfanyl-benzylamino)-phenyl]-carbamic acid propyl ester; N-{4-[(5-Bromo-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-2-methoxyphenyl}-butyramide; N-{4-[(5-Chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-2-methoxyphenyl}-butyramide; N-[4-(4-Isopropylbenzylamino)-2-methoxyphenyl]-butyramide; N-[4-(4-tert-Butyl-benzylamino)-2-methoxyphenyl]-butyramide; N-[2-Methoxy-4-(4-trifluoromethyl-benzylamino)-phenyl]-butyramide; {4-[(5-Chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-2-furan-2-yl-phenyl}-carbamic acid propyl ester; [2-Furan-2-yl-4-(4-isopropylbenzylamino)-phenyl]-carbamic acid propyl ester; [5-(4-Fluorobenzylamino)-biphenyl-2-yl]-carbamic acid propyl ester; {5-[(5-Chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-biphenyl-2-yl}-carbamic acid propyl ester; [5-(4-Isopropylbenzylamino)-biphenyl-2-yl]-carbamic acid propyl ester; N-{2-Chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-phenyl}-2-phenylacetamide; N-{2-Chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-phenyl}-3,3-dimethylbutyramide; N-{2-Chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-phenyl}-3-phenylpropionamide; N-{2-Chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-phenyl}-butyramide; Pentanoic acid {2-chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-phenyl}-amide; Cyclopropanecarboxylic acid {2-chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-phenyl}-amide; Cyclobutanecarboxylic acid {2-chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-phenyl}-amide; Cyclopentanecarboxylic acid {2-chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-phenyl}-amide; Cyclohexanecarboxylic acid {2-chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-phenyl}-amide; N-{2-Chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-phenyl}-2-thiophen-2-yl-acetamide; N-{2-Chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-phenyl}-2-(3-methoxy-phenyl)-acetamide; N-{2-Chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-phenyl}-2-(4-chloro-phenyl)-acetamide; N-{2-Chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-phenyl}-2-(4-methoxy-phenyl)-acetamide; N-{2-Chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-phenyl}-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide; N-{2-Chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-phenyl}-3-cyclohexylpropionamide; N-{2-Chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-

amino]-phenyl}-2,2-dimethylpropionamide; N-{2-Chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-2-phenoxyacetamide; N-{2-Chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-2-phenylacetamide; N-{2-Chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-3,3-dimethylbutyramide; N-{2-Chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-butyramide; Pentanoic acid {2-chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-amide; Cyclopropanecarboxylic acid {2-chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-amide; Cyclobutanecarboxylic acid {2-chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-amide; Cyclopentanecarboxylic acid {2-chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-amide; Cyclohexanecarboxylic acid {2-chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-amide; N-{2-Chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-2-thiophen-2-yl-acetamide; N-{2-Chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-2-(3-methoxyphenyl)-acetamide; N-{2-Chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-2-(4-chlorophenyl)-acetamide; N-{2-Chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-2-(4-methoxyphenyl)-acetamide; N-{2-Chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-2-(4-fluorophenyl)-acetamide; 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxine-6-carboxylic acid {2-chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-amide; 2,3-Dihydro-benzofuran-5-carboxylic acid {2-chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-amide; N-{2-Chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-3-cyclohexylpropionamide; N-{4-[(5-Chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-2-methyl-phenyl}-2,2-dimethylpropionamide; N-{4-[(5-Chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-2-methyl-phenyl}-2-phenylacetamide; N-{4-[(5-Chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-2-methyl-phenyl}-3,3-dimethylbutyramide; N-{4-[(5-Chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-2-methyl-phenyl}-3-phenylpropionamide; N-{4-[(5-Chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-2-methyl-phenyl}-butyramide; 2,2,2-Trichloro-N-{4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-2-methyl-phenyl}-acetamide; Cyclopropanecarboxylic acid {4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-2-methyl-phenyl}-amide; Cyclobutanecarboxylic acid {4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-2-methylphenyl}-amide; Cyclopentanecarboxylic acid {4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-2-methylphenyl}-amide; Cyclohexanecarboxylic acid {4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-2-

methylphenyl}-amide; N-{4-[(5-Chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-2-methylphenyl}-2-thiophen-2-yl-acetamide; N-{4-[(5-Chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-2-methylphenyl}-2-(3-methoxyphenyl)-acetamide; N-{4-[(5-Chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-2-methylphenyl}-malonamic acid methyl ester; 2-(4-Chlorophenyl)-N-{4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-2-methylphenyl}-acetamide; N-{4-[(5-Chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-2-methylphenyl}-2-(4-methoxyphenyl)-acetamide; N-{4-[(5-Chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-2-methylphenyl}-2-(4-fluorophenyl)-acetamide; N-{4-[(5-Chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-2-methylphenyl}-3-cyclohexylpropionamide; {2-Chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-phenyl}-carbamic acid phenyl ester; {2-Chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-phenyl}-carbamic acid benzyl ester; {2-Chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-phenyl}-carbamic acid isobutyl ester; {2-Chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-phenyl}-carbamic acid butyl ester; {2-Chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-phenyl}-carbamic acid hexyl ester; {2-Chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-phenyl}-carbamic acid 4-nitrobenzyl ester; {2-Chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-phenyl}-carbamic acid but-3-enyl ester; {2-Chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-phenyl}-carbamic acid but-2-ynyl ester; {2-Chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-phenyl}-carbamic acid 2,2-dimethylpropyl ester; {2-Chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-phenyl}-carbamic acid 2-chlorobenzyl ester; {2-Chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-phenyl}-carbamic acid 3-chloropropyl ester; {2-Chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-phenyl}-carbamic acid 2-benzyloxyethyl ester; 3-{2-Chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-phenyl}-1-methyl-1-propyl-urea; 1-{2-Chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-phenyl}-3-(2-fluorophenyl)-urea; N-{2-Chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-phenyl}-2,2,2-trifluoroacetamide; N-{2-Chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-2,2,2-trifluoroacetamide;
N-{5-[(5-Chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-4'-dimethylamino-biphenyl-2-yl}-2-(4-fluorophenyl)-acetamide; N-{2-Chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-phenyl}-2-(4-chlorophenyl)-acetamide; [4-(3-Fluoro-4-

trifluoromethyl-benzylamino)-2-methylphenyl]-carbamic acid ethyl ester; 2-(4-Fluorophenyl)-N-{2-methyl-4-[(6-p-tolyloxypyridin-3-ylmethyl)-amino]-phenyl}-acetamide; N-[2-Methyl-4-(4-trifluoromethyl-benzylamino)-phenyl]-butyramide; 2-(4-Fluorophenyl)-N-{2-methyl-4-[(6-trifluoromethylpyridin-3-ylmethyl)-amino]-phenyl}-acetamide; Pentanoic acid {4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-2-methylphenyl}-amide; 3,3-Dimethyl-N-{2-methyl-4-[(6-p-tolyloxypyridin-3-ylmethyl)-amino]-phenyl}-butyramide; [2-Methyl-4-(4-trifluoromethyl-benzylamino)-phenyl]-carbamic acid ethyl ester; N-{2-Chloro-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-(methyl)amino]-phenyl}-2-(4-chlorophenyl)-propionamide; [4-(4-Chloro-benzylamino)-2-methylphenyl]-carbamic acid ethyl ester; {4-[(6-Methoxy-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-amino]-2-methylphenyl}-carbamic acid propyl ester; {4-[(5-Chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-2-quinolin-3-yl-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; {4-[(5-Dimethylamino-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-amino]-2-methylphenyl}-carbamic acid propyl ester; 3,3-Dimethyl-N-{2-methyl-4-[(6-trifluoromethylpyridin-3-ylmethyl)-amino]-phenyl}-butyramide; N-(4-{[6-(4-Cyanophenoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-amino}-2-methylphenyl)-2-(4-fluorophenyl)-acetamide; {2-Benzyloxy-4-[(4-fluorobenzyl)-(methyl)amino]-phenyl}-thiocarbamic acid S-ethyl ester; {2-Cyclopentyloxy-4-[(4-fluorobenzyl)-(methyl)amino]-phenyl}-thiocarbamic acid S-ethyl ester; N-{4-[(6-Chloropyridin-3-ylmethyl)-amino]-2-methylphenyl}-2-(4-fluorophenyl)-acetamide; {4-[(7-Dimethylamino-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-amino]-2-methylphenyl}-carbamic acid propyl ester; 1-{2-Cyclopentyloxy-4-[(4-fluorobenzyl)-(methyl)amino]-phenyl}-3-ethyl-urea; 2-Amino-4-methyl-pentanoic acid [2-methyl-4-(4-trifluoromethyl-benzylamino)-phenyl]-amide; {4-[(6-Methoxy-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-amino]-2-methylphenyl}-carbamic acid ethyl ester; 2-Amino-4-methyl-pentanoic acid [2-methyl-4-(4-trifluoromethyl-benzylamino)-phenyl]-amide; 2-(4-Fluorophenyl)-N-{2-methyl-4-[(4-methyl-2-phenylpyrimidin-5-ylmethyl)-amino]-phenyl}-acetamide; 3,3-Dimethyl-N-{2-methyl-4-[(2-phenylpyrimidin-5-ylmethyl)-amino]-phenyl}-butyramide; {4-[(5-Chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-2-pyridin-3-yl-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; 1-Amino-cyclopropanecarboxylic acid [2-methyl-4-(4-trifluoromethyl-benzylamino)-phenyl]-amide; {4-[(5-Chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-2-pyridin-4-yl-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; N-[2-Methyl-4-(4-trifluoromethyl-benzylamino)-phenyl]-2-piperidin-1-yl-acetamide; N-(4-{[5-(4-

Chlorophenoxy)-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino}-2-methylphenyl)-2,2-dimethylpropionamide; 2,2-Dimethyl-N-{2-methyl-4-[(6-phenoxypyridin-3-ylmethyl)-amino]-phenyl}-propionamide; N-[2-Methyl-4-(4-trifluoromethyl-benzylamino)-phenyl]-2-pyrrolidin-1-yl-acetamide; [4-[(5-Chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-2-(6-methoxypyridin-3-yl)-phenyl]-carbamic acid ethyl ester; 4-[(3-Methyl-4-propoxycarbonylamino-phenylamino)-methyl]-benzoic acid methyl ester; N-[2-Methyl-4-(4-trifluoromethyl-benzylamino)-phenyl]-2-morpholin-4-yl-acetamide;
2,2-Dimethyl-N-{2-methyl-4-[(3-methyl-5-phenylisoxazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-propionamide; {4-[(5-Chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-2-iodophenyl}-carbamic acid ethyl ester; N-{4-[(5-Chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-2-iodophenyl}-2-(4-fluorophenyl)-acetamide; and {4-[(5-Chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-2-quinolin-5-yl-phenyl}-carbamic acid ethyl ester, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another embodiment, the invention relates a compound according to formula 3 wherein said compound is selected from the group of:
{2-Amino-4-[(4-tert-butylphenylamino)-methyl]-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; (2-Amino-4-phenylaminomethyl-phenyl)-carbamic acid ethyl ester; [2-Amino-4-(naphthalen-2-ylaminomethyl)-phenyl]-carbamic acid ethyl ester; [2-Amino-4-(p-tolylamino-methyl)-phenyl]-carbamic acid ethyl ester; {2-Amino-4-[(4-trifluoromethylphenylamino)-methyl]-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; {2-Amino-4-[(4-chlorophenylamino)-methyl]-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; {2-Amino-4-[(3-fluorophenylamino)-methyl]-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; {2-Amino-4-[(4-fluorophenylamino)-methyl]-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; {2-Amino-4-[(2-fluorophenylamino)-methyl]-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; [2-Amino-4-(biphenyl-4-ylaminomethyl)-phenyl]-carbamic acid ethyl ester; {2-Amino-4-[(2,4-difluorophenylamino)-methyl]-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; {2-Amino-4-[(4-methoxyphenylamino)-methyl]-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; {2-Amino-4-[(4-cyclohexylphenylamino)-methyl]-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; [2-Amino-4-(indan-5-ylaminomethyl)-phenyl]-carbamic acid ethyl ester; {2-Amino-4-[(4-isopropylphenylamino)-methyl]-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; {2-Amino-4-[(4-butylphenylamino)-methyl]-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; {2-Amino-4-[(4-

chloro-3-fluorophenylamino)methyl]phenyl}carbamic acid ethyl ester; {2-Amino-4-[(2,4-dichlorophenylamino)methyl]phenyl}carbamic acid ethyl ester; {2-Amino-4-[(2,3-dichlorophenylamino)methyl]phenyl}carbamic acid ethyl ester; {2-Amino-4-[(3,5-dichlorophenylamino)methyl]phenyl}carbamic acid ethyl ester; {2-Amino-4-[(3,4-dichlorophenylamino)methyl]phenyl}carbamic acid ethyl ester; {2-Amino-4-[(3-trifluoromethylphenylamino)methyl]phenyl}carbamic acid ethyl ester; {2-Amino-4-[(3-fluoro-4-trifluoromethylphenylamino)methyl]phenyl}carbamic acid ethyl ester; {2-Amino-4-[(3,4-difluorophenylamino)methyl]phenyl}carbamic acid ethyl ester; {2-Amino-4-[(4-cyanophenylamino)methyl]phenyl}carbamic acid ethyl ester; {2-Amino-4-[(4-fluoro-3-trifluoromethylphenylamino)methyl]phenyl}carbamic acid ethyl ester; {2-Amino-4-[(3-chloro-4-methylphenylamino)methyl]phenyl}carbamic acid ethyl ester; {2-Amino-4-[(3-chlorophenylamino)methyl]phenyl}carbamic acid ethyl ester; [2-Amino-4-(m-tolylaminomethyl)phenyl]carbamic acid ethyl ester; {2-Amino-4-[1-(4-chlorophenylamino)ethyl]phenyl}carbamic acid ethyl ester; {2-Amino-4-[1-(4-trifluoromethylphenylamino)ethyl]phenyl}carbamic acid ethyl ester; N-{2-Amino-4-[(3-fluorophenylamino)methyl]phenyl}-2,2-dimethylpropionamide; {4-[(4-Chlorophenylamino)methyl]phenyl}carbamic acid ethyl ester; {4-[(4-Trifluoromethylphenylamino)methyl]phenyl}carbamic acid ethyl ester; {4-[1-(4-Chlorophenylamino)ethyl]phenyl}carbamic acid ethyl ester; {4-[(4-Fluorophenylamino)methyl]-2-methylphenyl}carbamic acid ethyl ester; {4-[(4-Chlorophenylamino)methyl]-2-methylphenyl}carbamic acid ethyl ester; {2-Methyl-4-[(4-trifluoromethylphenylamino)methyl]phenyl}carbamic acid ethyl ester; {4-[(3,4-Difluorophenylamino)methyl]-2-methylphenyl}carbamic acid ethyl ester; {4-[(3-Fluorophenylamino)methyl]-2-methylphenyl}carbamic acid ethyl ester; {2-Chloro-4-[(4-chlorophenylamino)methyl]phenyl}carbamic acid ethyl ester; {2-Chloro-4-[(4-trifluoromethyl-phenylamino)-methyl]-phenyl}-carbamic acid ethyl ester; {2-Chloro-4-[(4-fluorophenylamino)methyl]phenyl}carbamic acid ethyl ester; {2-Chloro-4-[(3-fluorophenylamino)methyl]phenyl}carbamic acid ethyl ester; {2-Chloro-4-[(3,4-dichlorophenylamino)methyl]phenyl}carbamic acid ethyl ester; {2-Chloro-4-[(4-chloro-3-fluorophenylamino)methyl]phenyl}carbamic acid ethyl ester; {4-[(4-Chlorophenylamino)methyl]-2-fluorophenyl}carbamic acid ethyl ester; {4-[(4-Chloro-3-fluorophenylamino)methyl]-2-fluorophenyl}carbamic acid ethyl ester; {2-Fluoro-4-[(4-trifluoromethylphenylamino)methyl]phenyl}carbamic acid ethyl ester;

{4'-Dimethylamino-5-[(3-fluorophenylamino)methyl]biphenyl-2-yl}carbamic acid ethyl ester; {4'-Dimethylamino-5-[(4-trifluoromethylphenylamino)methyl]biphenyl-2-yl}carbamic acid ethyl ester; {4'-Chloro-5-[(3-fluorophenylamino)methyl]biphenyl-2-yl}carbamic acid ethyl ester; {4'-Chloro-5-[(4-trifluoromethylphenylamino)methyl]biphenyl-2-yl}carbamic acid ethyl ester; N-{4-[(4-chlorophenylamino)methyl]phenyl}butyramide; N-{4-[(3,4-dichlorophenylamino)methyl]phenyl}butyramide; N-{4-[(4-chloro-3-fluorophenylamino)methyl]phenyl}butyramide; N-{4[(4-fluoro-phenylamino)methyl]-2-methylphenyl}butyramide; N-{4[(3-fluorophenylamino)methyl]-2-methylphenyl}butyramide; N-{4-[(4-chlorophenylamino)methyl]-2-methylphenyl}butyramide; N-{4-[(3,4-dichlorophenylamino)methyl]-2-methylphenyl}butyramide; N-{4-[(4-chloro-3-fluorophenylamino)methyl]-2-methylphenyl}butyramide; N-{2-chloro-4-[(4-trifluoromethylphenylamino)methyl]phenyl}butyramide; N-{2-chloro-4-[(4-fluorophenylamino)methyl]phenyl}butyramide; N-{2-chloro-4-[(3-fluorophenylamino)methyl]phenyl}butyramide; N-{2-chloro-4-[(4-chlorophenylamino)methyl]phenyl}butyramide; N-{2-chloro-4-[(3,4-dichlorophenylamino)methyl]phenyl}butyramide; N-{2-chloro-4-[(4-chloro-3-fluorophenylamino)methyl]phenyl}butyramide; N-{2-fluoro-4-[(3-fluorophenylamino)methyl]phenyl}butyramide; N-{4-[(4-chlorophenylamino)methyl]-2-fluorophenyl}butyramide; N-{2-fluoro-4-[(4-trifluoromethylphenylamino)methyl]phenyl}butyramide; N-{4-[(3,4-dichlorophenylamino)methyl]-2-fluorophenyl}butyramide; and N-{4-[(4-chloro-3-fluorophenylamino)methyl]-2-fluorophenyl}butyramide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another embodiment, the invention relates a compound according to formula 4 wherein said compound is selected from the group of:
N-[4-Chloro-1-(4-trifluoromethylbenzyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-3,3-dimethylbutyramide; N-[4-Chloro-1-(5-chlorothiophen-2-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-3,3-dimethylbutyramide; [1-(4-Fluorobenzyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-carbamic acid propyl ester; N-[1-(4-Fluorobenzyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-C-phenyl-methanesulfonamide; 4-Fluoro-N-[1-(4-fluorobenzyl)-2,3-dihydro-1H-indol-

5-yl]-benzamide; N-[1-(4-Fluorobenzyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-3,3-dimethylbutyramide; N-[1-(4-Fluorobenzyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-2-thiophen-2-ylacetamide; N-[1-(4-Fluorobenzyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-2-(4-fluorophenyl)-acetamide; 3-[1-(5-Chlorothiophen-2-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-1,1-diisopropylurea; Morpholine-4-carboxylic acid [1-(5-chlorothiophen-2-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-amide; Pyrrolidine-1-carboxylic acid [1-(5-chlorothiophen-2-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-amide; [1-(5-Chlorothiophen-2-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-carbamic acid 2-benzyloxyethyl ester; 3-[1-(5-Chlorothiophen-2-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-1-methyl-1-propylurea; [1-(5-Chlorothiophen-2-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-carbamic acid tert-butyl ester; N-[1-(5-Chlorothiophen-2-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-C-phenyl-methanesulfonamide; Butane-1-sulfonic acid [1-(5-chlorothiophen-2-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-amide; N-[1-(5-Chlorothiophen-2-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-4-fluorobenzamide; N-[1-(5-Chlorothiophen-2-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-2,2-dimethylpropionamide; N-[1-(5-Chlorothiophen-2-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-2-phenoxyacetamide; N-[1-(5-Chlorothiophen-2-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-3,3-dimethylbutyramide; N-[1-(5-Chlorothiophen-2-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-butyramide; Cyclopentanecarboxylic acid [1-(5-chlorothiophen-2-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-amide; N-[1-(5-Chlorothiophen-2-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-2-thiophen-2-ylacetamide; N-[1-(5-Chlorothiophen-2-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-isonicotinamide; N-[1-(5-Chlorothiophen-2-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-4-dimethylaminobenzamide; N-[1-(5-Chlorothiophen-2-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-2-(4-fluorophenyl)-acetamide; N-[1-(5-Chlorothiophen-2-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-6-trifluoromethylnicotinamide; 1-tert-Butyl-3-[1-(5-chlorothiophen-2-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-urea; 1-[1-(5-Chlorothiophen-2-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-3-ethylurea; 1-Benzyl-3-[1-(5-chlorothiophen-2-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-urea; 1-[1-(5-Chlorothiophen-2-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-3-phenethylurea; 1-[1-(5-Chlorothiophen-2-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-3-thiophen-2-ylurea; 1-[1-(5-Chlorothiophen-2-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-3-thiophen-3-ylurea; [1-(5-Chlorothiophen-2-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-carbamic acid propyl ester; 2,2-Dimethyl-N-[6-nitro-1-(4-trifluoromethylbenzyl)-2,3-

dihydro-1H-indol-5-yl]-propionamide; N-[1-(5-Chlorothiophen-2-ylmethyl)-6-nitro-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-2,2-dimethylpropionamide; 2-(4-Fluorophenyl)-N-[6-nitro-1-(4-trifluoromethylbenzyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-acetamide; N-[1-(5-Chlorothiophen-2-ylmethyl)-6-nitro-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-2-(4-fluorophenyl)-acetamide; N-[1-(5-Chlorothiophen-2-ylmethyl)-6-nitro-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-3,3-dimethylbutyramide; N-[6-Amino-1-(5-chlorothiophen-2-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-3,3-dimethylbutyramide; N-[6-Amino-1-(4-trifluoromethylbenzyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-2,2-dimethylpropionamide; N-[6-Amino-1-(5-chlorothiophen-2-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-2,2-dimethylpropionamide; N-[6-Amino-1-(4-trifluoromethylbenzyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-2-(4-fluorophenyl)-acetamide; N-[6-Amino-1-(4-trifluoromethylbenzyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-3,3-dimethylbutyramide; N-[6-Amino-1-(4-fluorobenzyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-3,3-dimethylbutyramide; N-[6-Amino-1-(3-fluoro-4-trifluoromethylbenzyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-3,3-dimethylbutyramide; N-[1-(5-Chlorothiophen-2-ylmethyl)-1H-indol-5-yl]-3,3-dimethylbutyramide; N-[6-Bromo-1-(4-trifluoromethylbenzyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-3,3-dimethylbutyramide; N-[6-Bromo-1-(5-chlorothiophen-2-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-3,3-dimethylbutyramide; N-[1-(4-Chlorobenzyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-3,3-dimethylbutyramide; 3,3-Dimethyl-N-[1-(4-trifluoromethylbenzyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-butyramide; N-[1-(4-Isopropylbenzyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-3,3-dimethylbutyramide; N-[1-(3-Fluoro-4-trifluoromethylbenzyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-3,3-dimethylbutyramide; N-[1-(6-Chlorobenzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-3,3-dimethylbutyramide; N-[1-(3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-3,3-dimethylbutyramide; N-[1-(2-Chloro-5-trifluoromethylbenzyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-3,3-dimethylbutyramide; N-{1-[5-(4-Chlorophenoxy)-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}-3,3-dimethylbutyramide; 3,3-Dimethyl-N-[1-(6-p-tolyloxy-pyridin-3-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-butyramide; N-{1-[6-(4-Chlorophenylsulfanyl)-pyridin-3-ylmethyl]-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}-3,3-dimethylbutyramide; N-{1-[6-(4-Cyanophenoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}-3,3-dimethylbutyramide; 3,3-Dimethyl-N-[1-(6-trifluoromethylpyridin-3-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-butyramide; 3,3-Dimethyl-N-[1-(3-methyl-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-

butyramide; N-[1-(6-Fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-3,3-dimethylbutyramide; 3,3-Dimethyl-N-[1-(6-phenoxypyridin-3-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-butyramide; 3,3-Dimethyl-N-[1-(3-methyl-5-phenyl-isoxazol-4-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-butyramide; N-(1-Benzo[b]thiophen-2-ylmethyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-3,3-dimethylbutyramide; N-{1-[1-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}-3,3-dimethylbutyramide; 3,3-Dimethyl-N-[1-(5-methylthiophen-2-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-butyramide; 3,3-Dimethyl-N-[1-(4-pyrrol-1-yl-benzyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-butyramide; N-[1-(4-Chlorobenzyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-2-(4-fluorophenyl)-acetamide; 2-(4-Fluorophenyl)-N-[1-(4-trifluoromethylbenzyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-acetamide; 2-(4-Fluorophenyl)-N-[1-(4-isopropylbenzyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-acetamide; 2-(4-Fluorophenyl)-N-[1-(3-fluoro-4-trifluoromethylbenzyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-acetamide; N-[1-(6-Chlorobenzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-2-(4-fluorophenyl)-acetamide; N-[1-(3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-2-(4-fluorophenyl)-acetamide; N-[1-(2-Chloro-5-trifluoromethylbenzyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-2-(4-fluorophenyl)-acetamide; N-{1-[5-(4-Chlorophenoxy)-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}-2-(4-fluorophenyl)-acetamide; N-{1-[6-(4-Cyanophenoxy)-pyridin-3-ylmethyl]-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}-2-(4-fluorophenyl)-acetamide; 2-(4-Fluorophenyl)-N-[1-(3-methyl-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-acetamide; N-[1-(6-Fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-2-(4-fluorophenyl)-acetamide; 2-(4-Fluorophenyl)-N-[1-(6-phenoxypyridin-3-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-acetamide; N-(1-Benzo[b]thiophen-2-ylmethyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-2-(4-fluorophenyl)-acetamide; 2-(4-Fluorophenyl)-N-{1-[1-(4-fluorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}-acetamide; 2-(4-Fluorophenyl)-N-[1-(5-methylthiophen-2-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-acetamide; and 2-(4-Fluorophenyl)-N-[1-(4-pyrrol-1-yl-benzyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-acetamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another embodiment, the invention relates a compound according to formula 5 wherein said compound is selected from the group of:

N-(2-Bromo-4-morpholin-4-yl-6-trifluoromethyl-phenyl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide; 2-Cyclopentyl-N-(2-bromo-6-trifluoromethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide; N-(2-Bromo-4-morpholin-4-yl-6-trifluoromethyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamide; N-(2-Chloro-6-cyano-4-morpholin-4-yl-phenyl)-3-cyclohexyl-propionamide; 2-Cyclopentyl-N-(2,6-dimethyl-4-thiomorpholin-4-yl-phenyl)-acetamide; 2-Cyclopentyl-N-[2,6-dimethyl-4-(2-phenyl-morpholin-4-yl)-phenyl]-acetamide; 2-Cyclopentyl-N-[2,6-dimethyl-4-(2-phenyl-thiomorpholin-4-yl)-phenyl]-acetamide; 2-Cyclopentyl-N-[2,6-dimethyl-4-(3-pyridin-3-yl-thiomorpholin-4-yl)-phenyl]-acetamide; 2-Cyclopentyl-N-{2,6-dimethyl-4-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiomorpholin-4-yl]-phenyl}-acetamide; N-{4-[2-(2-Chloro-phenyl)-thiomorpholin-4-yl]-2,6-dimethyl-phenyl}-2-cyclopentyl-acetamide; 2-Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide; 2-Cyclohexyl-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide; 3-(3,4-Difluoro-phenyl)-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-propionamide; 2-Cyclopentyl-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide; (2,6-Dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-carbamic acid butyl ester; 2-(4-Chloro-phenyl)-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide; 2,3-Dihydro-benzofuran-2-carboxylic acid (2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide; 3-Cyclohexyl-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-propionamide; 3-Cyclopentyl-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-propionamide;N-(2,6-Dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide; N-(2,6-Dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-2-thiophen-2-yl-acetamide; N-(2,6-Dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide; Hexanoic acid (2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide; 2-Cycloheptyl-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide; (2,6-Dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-carbamic acid benzyl ester; (2,6-Dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-carbamic acid 2-chloro-benzyl ester; 3,5,5-Trimethyl-hexanoic acid (2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide; Octanoic acid (2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide; Heptanoic acid (2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide; N-(2,6-Dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-2-phenyl-acetamide; 2-(3,4-Dichloro-phenyl)-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide; 2-(4-Allyloxy-3-chloro-phenyl)-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide; N-(2,6-Dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-acetamide; N-(2,6-Dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-2-naphthalen-2-yl-acetamide; 3-(3-Chloro-phenyl)-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-

propionamide; N-(2,6-Dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-2-(3,4-dimethyl-phenyl)-acetamide; 2-(3-Bromo-phenyl)-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide; 2-(3-Chloro-phenyl)-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide; N-(2,6-Dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-2-p-tolyl-acetamide; N-(2,6-Dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-2-m-tolyl-acetamide; 2-(3,4-Difluoro-phenyl)-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide; N-(2,6-Dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-2-(3-fluoro-phenyl)-acetamide; N-(2-Bromo-4-morpholin-4-yl-6-trifluoromethyl-phenyl)-3-cyclohexyl-propionamide; N-(2-Bromo-4-morpholin-4-yl-6-trifluoromethyl-phenyl)-2-(3-fluoro-phenyl)-acetamide; N-(2-Bromo-4-morpholin-4-yl-6-trifluoromethyl-phenyl)-propionamide; N-(2-Bromo-4-morpholin-4-yl-6-trifluoromethyl-phenyl)-butyramide; N-(2-Chloro-4-morpholin-4-yl-6-trifluoromethyl-phenyl)-2-(3-fluoro-phenyl)-acetamide; N-(2-Chloro-4-morpholin-4-yl-6-trifluoromethyl-phenyl)-2-cyclopentyl-acetamide; 2-Cyclopentyl-N-{2,6-dimethyl-4-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-morpholin-4-yl]-phenyl}-acetamide; N-{4-[2-(2-Chloro-phenyl)-morpholin-4-yl]-2,6-dimethyl-phenyl}-2-cyclopentyl-acetamide; 2-Cyclopentyl-N-{4-[2-(4-fluoro-phenyl)-morpholin-4-yl]-2,6-dimethyl-phenyl}-acetamide; 2-(2-Chloro-phenyl)-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide; Pentanoic acid (2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide; 4-Methyl-pentanoic acid (2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide; 2-Cyclopent-2-enyl-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide; 5-Methyl-hexanoic acid (2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide; 3-Methyl-pentanoic acid (2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide; Hex-5-enoic acid (2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide; 3-Ethyl-pentanoic acid (2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide; 2-Cyclopentyl-N-(4-morpholin-4-yl-2-pyridin-3-yl-6-trifluoromethyl-phenyl)-acetamide; 2-Cyclopentyl-N-(5-morpholin-4-yl-3-trifluoromethyl-biphenyl-2-yl)-acetamide; 2-Cyclopentyl-N-(4'-fluoro-5-morpholin-4-yl-3-trifluoromethyl-biphenyl-2-yl)-acetamide; 2-Cyclopentyl-N-(4'-methyl-5-morpholin-4-yl-3-trifluoromethyl-biphenyl-2-yl)-acetamide; 2-Cyclopentyl-N-(3'-methyl-5-morpholin-4-yl-3-trifluoromethyl-biphenyl-2-yl)-acetamide; 2-Cyclopentyl-N-(3',4'-difluoro-5-morpholin-4-yl-3-trifluoromethyl-biphenyl-2-yl)-acetamide; 2-(4-Fluoro-phenyl)-N-(4-morpholin-4-yl-2-pyridin-3-yl-6-trifluoromethyl-phenyl)-acetamide; 2-Cyclopentyl-N-(2,6-diethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide; 2-Cyclopentyl-N-(2,6-diisopropyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide; 2-Cyclopentyl-N-(2,6-difluoro-

4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide; Hexanoic acid (2,6-difluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide; N-(2,6-Difluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide; N-(2,6-Difluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-2-(3-fluoro-phenyl)-acetamide; 2-Cyclopent-2-enyl-N-(2,6-difluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide; 2-Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-N-(2,6-difluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide; 2-Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-N-(2-methyl-4-morpholin-4-yl-6-trifluoromethyl-phenyl)-acetamide; 5-Methyl-pentanoic acid (2-methyl-4-morpholin-4-yl-6-trifluoromethyl-phenyl)-amide; 5-Methyl-hexanoic acid (2-methyl-4-morpholin-4-yl-6-trifluoromethyl-phenyl)-amide; 2-Cyclopent-2-enyl-N-(2-methyl-4-morpholin-4-yl-6-trifluoromethyl-phenyl)-acetamide; 2-Cyclopentyl-N-(2-methyl-4-morpholin-4-yl-6-trifluoromethyl-phenyl)-acetamide; Hexanoic acid (2-methyl-4-morpholin-4-yl-6-trifluoromethyl-phenyl)-amide; 3,3-Dimethyl-N-(2-methyl-4-morpholin-4-yl-6-trifluoromethyl-phenyl)-butyramide; 2-(3,4-Difluoro-phenyl)-N-(2-methyl-4-morpholin-4-yl-6-trifluoromethyl-phenyl)-acetamide; Hexanoic acid (2-methoxy-6-methyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide; 2-Cyclopentyl-N-(2-methoxy-6-methyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide; N-(2-Methoxy-6-methyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide; 2-(3,4-Difluoro-phenyl)-N-(2-methoxy-6-methyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide; 2-Cyclopent-2-enyl-N-(2-methoxy-6-methyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide; 2-(3-Fluoro-phenyl)-N-(2-methoxy-6-methyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide; 2-Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-N-(2-methoxy-6-methyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide; 4-Methyl-pentanoic acid (2-methoxy-6-methyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide; 5-Methyl-hexanoic acid (2-methoxy-6-methyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide; N-(2-Chloro-6-methyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-2-(3-fluoro-phenyl)-acetamide; and N-(2-Chloro-6-methyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-2-cyclopentyl-acetamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another embodiment, the invention relates a compound according to formula 6 wherein said compound is selected from the group of:

Hexanoic acid (4-bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-amide, N-(4-Bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide, N-(2-Bromo-4,6-dimethyl-phenyl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide, N-(2-Bromo-4,6-dimethyl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide, N-(2-Bromo-4,6-dimethyl-phenyl)-2-cyclopentyl-acetamide, N-(2-

Bromo-4,6-dichloro-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide, N-(2-Bromo-4,6-dichloro-phenyl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide,
N-(2-Bromo-4,6-dichloro-phenyl)-2-cyclopentyl-acetamide, Heptanoic acid (4-bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-amide, Cyclohexanecarboxylic acid (4-bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-amide,
N-(4-Bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-2-thiophen-2-yl-acetamide, 2-Phenyl-cyclopropanecarboxylic acid (4-bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-amide, N-(4-Bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-2-(4-chloro-phenyl)-acetamide, Pentanoic acid (4-bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-amide, Octanoic acid (4-bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-amide, N-(4-Bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-2-cyclopentyl-acetamide, 2-Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-N-(2,4-difluoro-6-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide, (S)-2-Amino-N-{2,6-dimethyl-4-[methyl-(4-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-phenyl}-3-methyl-butyramide, (S)-2-Amino-4-methyl-pentanoic acid {2,6-dimethyl-4-[methyl-(4-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-phenyl}-amide, (4-Bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-carbamic acid ethyl ester, (4-Bromo-2,6-dimethyl-phenyl)-carbamic acid propyl ester, N-(2-Amino-4-bromo-6-methyl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide, 2-Cyclopentyl-N-{2,6-dimethyl-4-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-acetamide, N-(4-Azepan-1-yl-2,6-dimethyl-phenyl)-2-cyclopentyl-acetamide,
2-Cyclopentyl-N-(2,6-dimethyl-4-pyrrol-1-yl-phenyl)-acetamide, N-(3'-Amino-3,5-dimethyl-biphenyl-2-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide, N-(4'-Dimethylamino-3,5-dimethyl-biphenyl-2-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide, N-(2,4-Dimethyl-6-quinolin-3-yl-phenyl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide, 2-(4-Fluoro-phenyl)-N-(4'-hydroxy-3'-methoxy-3,5-dimethyl-biphenyl-2-yl)-acetamide, 2-(4-Fluoro-phenyl)-N-(3'-hydroxy-3,5-dimethyl-biphenyl-2-yl)-acetamide, 2-(4-Fluoro-phenyl)-N-(2'-methanesulfonylamino-3,5-dimethyl-biphenyl-2-yl)-acetamide, N-(4'-Isopropyl-3,5-dimethyl-biphenyl-2-yl)-3,3-dimethyl-butyramide, 2-Cyclopentyl-N-(3,5-dimethyl-biphenyl-2-yl)-acetamide, N-(4'-Fluoro-3,5-dimethyl-biphenyl-2-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide, N-(3,5-Dimethyl-3',5'-bis-trifluoromethyl-biphenyl-2-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide, N-(3'-Acetylamino-3,5-dimethyl-biphenyl-2-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide, 2-(4-Fluoro-phenyl)-N-(2'-methoxy-3,5-dimethyl-biphenyl-2-yl)-acetamide, N-(3,5-Dimethyl-4'-vinyl-biphenyl-2-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide, N-(3'-Cyano-3,5-dimethyl-biphenyl-2-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide, N-(3,5-Dimethyl-3'-trifluoromethoxy-biphenyl-2-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-

acetamide, N-[2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-4,6-dimethyl-phenyl]-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide, N-[2,4-Dimethyl-6-(2,2,5-trimethyl-2,3-dihydro-benzofuran-7-yl)-phenyl]-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide, N-[2,6-Dimethyl-4-(4-trifluoromethyl-benzylamino)-phenyl]-acetamide, N-{2,6-Dimethyl-4-[methyl-(4-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-phenyl}-acetamide, {4-[(5-Chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-2,6-dimethyl-phenyl}-carbamic acid propyl ester, [4-(4-Fluoro-benzylamino)-2,6-dimethyl-phenyl]-carbamic acid propyl ester, [2,6-Dimethyl-4-(4-trifluoromethyl-benzylamino)-phenyl]-carbamic acid propyl ester, [4-(3-Fluoro-4-trifluoromethyl-benzylamino)-2,6-dimethyl-phenyl]-carbamic acid propyl ester, {2,6-Dimethyl-4-[(4-methyl-2-phenyl-pyrimidin-5-ylmethyl)-amino]-phenyl}-carbamic acid propyl ester, {2,6-Dimethyl-4-[(6-p-tolyloxy-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-phenyl}-carbamic acid propyl ester, {4-[(6-Methoxy-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-2,6-dimethyl-phenyl}-carbamic acid propyl ester, {4-[(3-Fluoro-4-trifluoromethyl-benzyl)-methyl-amino]-2,6-dimethyl-phenyl}-carbamic acid propyl ester, 2-Cyclopentyl-N-[2,6-dimethyl-4-(4-trifluoromethyl-benzylamino)-phenyl]-acetamide, 2-Cyclopentyl-N-{2,6-dimethyl-4-[methyl-(4-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-phenyl}-acetamide, 2-Cyclopentyl-N-{2,6-dimethyl-4-[(6-trifluoromethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-phenyl}-acetamide, N-{2,6-Dimethyl-4-[(6-trifluoromethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-phenyl}-3,3-dimethyl-butyramide, N-{2-Bromo-4-[(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-6-trifluoromethyl-phenyl}-3-cyclohexyl-propionamide, {4-[(3-Fluoro-phenylamino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenyl}-carbamic acid ethyl ester, {2,6-Dimethyl-4-[(4-trifluoromethyl-phenylamino)-methyl]-phenyl}-carbamic acid ethyl ester, 2-Cyclopentyl-N-{4-[(3-fluoro-phenylamino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenyl}-acetamide, N-{4-[(3-Chloro-phenylamino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenyl}-2-cyclopentyl-acetamide, 2-Cyclopentyl-N-{4-[(3-methoxy-phenylamino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenyl}-acetamide, N-{4-[(4-Chloro-phenylamino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenyl}-2-cyclopentyl-acetamide, 2-Cyclopentyl-N-{4-[(3,4-difluoro-phenylamino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenyl}-acetamide, 2-Cyclopentyl-N-{2,6-dimethyl-4-[(4-trifluoromethyl-phenylamino)-methyl]-phenyl}-acetamide, 2-Cyclopentyl-N-[2,6-dimethyl-4-(p-tolylamino-methyl)-phenyl]-acetamide, 2-Cyclopentyl-N-{2,6-dimethyl-4-[(3-trifluoromethyl-phenylamino)-methyl]-phenyl}-acetamide, 2-Cyclopentyl-N-{4-[(3,5-difluoro-phenylamino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenyl}-acetamide, {4-[(4-Fluoro-phenylamino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenyl}-

carbamic acid propyl ester, {4-[(4-Chloro-phenylamino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenyl}-carbamic acid propyl ester, {2,6-Dimethyl-4-[(4-trifluoromethyl-phenylamino)-methyl]-phenyl}-carbamic acid propyl ester, {4-[(3,5-Difluoro-phenylamino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenyl}-carbamic acid propyl ester, {4-[(3-Fluoro-phenylamino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenyl}-carbamic acid propyl ester, N-(4-Bromo-2-methyl-6-morpholin-4-yl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide, {4-[(4-Methoxyphenylamino)-methyl]-2,6-dimethylphenyl}-carbamic acid propyl ester, (R)-2-Amino-4-methylpentanoic acid [2,6-dimethyl-4-(4-trifluoromethylbenzylamino)-phenyl]-amide, Pentanoic acid {4-[(4-chlorophenylamino)-methyl]-2,6-dimethylphenyl}-amide, 2-(4-Chlorophenyl)-N-{4-[(4-chlorophenylamino)-methyl]-2,6-dimethylphenyl}-acetamide, {2,6-Dimethyl-4-[(4-trifluoromethylphenylamino)-methyl]-phenyl}-carbamic acid 2-methoxyethyl ester, N-{4-[(5-Chloro-pyridin-2-ylamino)-methyl]-2,6-dimethylphenyl}-2-cyclopentylacetamide, 2-Cyclopentyl-N-{4-[(2,6-dichloro-pyridin-4-ylamino)-methyl]-2,6-dimethylphenyl}-acetamide, N-{2-Chloro-6-methyl-4-[(6-trifluoromethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-phenyl}-2-(3-fluoro-phenyl)-acetamide, N-[2-Chloro-6-trifluoromethyl-4-(4-trifluoromethylbenzylamino)-phenyl]-2-cyclopentylacetamide, [2-Amino-6-methyl-4-(4-trifluoromethylbenzylamino)-phenyl]-carbamic acid ethyl ester, 3,3-Dimethyl-N-[2-methyl-6-morpholin-4-yl-4-(4-trifluoromethylbenzylamino)-phenyl]-butyramide, 2-Cyclopentyl-N-{2,6-dichloro-4-[(4-fluoro-phenylamino)-methyl]-phenyl}-acetamide, 2-Cyclopentyl-N-{2,6-dichloro-4-[(5-trifluoromethylpyridin-2-ylamino)-methyl]-phenyl}-acetamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another embodiment, the invention relates a compound according to formula 7 wherein said compound is selected from the group of:
(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-carbamic acid benzyl ester; (2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-carbamic acid 2-chloro-benzyl ester; 2-(4-Chloro-phenyl)--(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-acetamide; 2-Phenyl-cyclopropanecarboxylic acid (2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide; *N*-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-thiophen-2-yl-acetamide; 3-Cyclohexyl-*N*-(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-propionamide; (2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-carbamic acid isobutyl ester; 3-(3-Chloro-

phenyl)-*N*-(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-propionamide; *N*-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-(3,5-dimethyl-phenyl)-acetamide; *N*-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-3-p-tolyl-propionamide; 2-(3-Chloro-phenyl)-*N*-(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-acetamide; 2-(3,4-Dichloro-phenyl)-*N*-(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-acetamide; *N*-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-thiophen-3-yl-acetamide; *N*-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-p-tolyl-acetamide; 2-(3-Bromo-phenyl)-*N*-(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-acetamide; *N*-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-acetamide; *N*-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-phenyl-acetamide; 3,5,5-Trimethyl-hexanoic acid (2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide; Octanoic acid (2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide; *N*-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-naphthalen-2-yl-acetamide; Heptanoic acid (2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide; *N*-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-(3,4-dimethyl-phenyl)-acetamide; 2-Cyclohex-1-enyl-*N*-(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-acetamide; *N*-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-(4-methoxy-3-methyl-phenyl)-acetamide; *N*-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-(4-methoxy-phenyl)-acetamide; *N*-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-3-(4-methoxy-phenyl)-propionamide; *N*-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-m-tolyl-acetamide; *N*-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide; *N*-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-3,3-dimethyl-butyramide; *N*-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-(3-fluoro-phenyl)-acetamide; 2-Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-*N*-(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-acetamide; 2-(3,4-Difluoro-phenyl)-*N*-(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-acetamide; 4-Methyl-pentanoic acid (2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide; 2-Cyclopent-2-enyl-*N*-(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-acetamide; 2-Cyclohexyl-*N*-(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-acetamide; 5-Methyl-hexanoic acid (2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide; 2-Cyclopentyl-*N*-(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-acetamide; 3-Cyclopentyl-*N*-(2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-propionamide; and Hexanoic acid (2,4-dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide; N-(4-Chloro-2-methoxy-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-cyclopentylacetamide; N-(2-Chloro-4-methoxy-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-cyclopentylacetamide; N-(2-Chloro-4-methoxy-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-3,3-dimethylbutyramide; N-(4-Chloro-2-methoxy-6-morpholin-4-yl-

pyridin-3-yl)-3,3-dimethylbutyramide; N-(4-Chloro-2-methoxy-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-propionamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another embodiment, the invention relates a compound according to formula 8 wherein said compound is selected from the group of: N-[4-Amino-6-methyl-2-(4-trifluoromethylbenzylamino)-pyrimidin-5-yl]-2-cyclopentylacetamide, N-[4-Amino-6-methyl-2-(4-trifluoromethylbenzylamino)-pyrimidin-5-yl]-3,3-dimethylbutyramide, N-[4-Amino-6-methyl-2-(4-trifluoromethylbenzylamino)-pyrimidin-5-yl]-2-(4-fluorophenyl)-acetamide, Hexanoic acid [4-amino-6-methyl-2-(4-trifluoromethylbenzylamino)-pyrimidin-5-yl]-amide, N-[4-Amino-6-methyl-2-(4-trifluoromethylbenzylamino)-pyrimidin-5-yl]-2-(3-chlorophenyl)-acetamide, 2-Cyclopentyl-N-(4,6-dimethyl-2-morpholin-4-yl-pyrimidin-5-yl)-acetamide, N-(4,6-Dimethyl-2-morpholin-4-yl-pyrimidin-5-yl)-3,3-dimethylbutyramide, N-(4,6-Dimethyl-2-morpholin-4-ylpyrimidin-5-yl)-2-(4-fluorophenyl)-acetamide, 2-(3,4-Difluorophenyl)-N-(4,6-dimethyl-2-morpholin-4-ylpyrimidin-5-yl)-acetamide, N-(4,6-Dimethyl-2-morpholin-4-ylpyrimidin-5-yl)-2-(3-fluorophenyl)-acetamide and Hexanoic acid (4,6-dimethyl-2-morpholin-4-ylpyrimidin-5-yl)-amide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another embodiment, the present invention relates to novel compounds, which are openers of the KCNQ potassium channels.

In another embodiment of the present invention, the following definitions are applied for formula 1:

The term heteroatom refers to a nitrogen, oxygen or sulphur atom.

Halogen means fluoro, chloro, bromo or iodo.

The expression C_{1-6}-alk(en/yn)yl means a C_{1-6}-alkyl, C_{2-6}-alkenyl or a C_{2-6}-alkynyl group.

The term C_{1-6}-alkyl refers to a branched or unbranched alkyl group having from one to six carbon atoms inclusive, including but not limited to methyl, ethyl, 1-propyl, 2-

propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2-methyl-2-propyl, 2-2-dimethyl-1-propyl and 2-methyl-1-propyl.

Similarly, C_{2-6}-alkenyl and C_{2-6}-alkynyl, respectively, designate such groups having from two to six carbon atoms, including one double bond and one triple bond respectively, including but not limited to ethenyl, propenyl, butenyl, ethynyl, propynyl and butynyl.

The expression C_{3-8}-cycloalk(en)yl means a C_{3-8}-cycloalkyl- or cycloalkenyl group.

The term C_{3-8}-cycloalkyl designates a monocyclic or bicyclic carbocycle having three to eight C-atoms, including, but not limited to, cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, etc.

The term C_{3-8}-cycloalkenyl designates a monocyclic or bicyclic carbocycle having three to eight C-atoms and including one double bond.

When two substituents together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains 1, 2 or 3 further heteroatoms, then a monocyclic ring system is formed by 4 to 8 atoms selected from the nitrogen atom, 1-7 carbonatoms and 0-3 heteroatoms selected from N, S or O. Examples of such ring systems are azetidine, beta-lactame, pyrrolidine, piperidine, piperazine, morpholine, pyrrole, oxazolidine, thiazolidine, imidazolidine, tetrazole and pyrazole.

The term aryl refers to aromatic systems such as pyridine, thiazole, oxazole, phenyl, naphtyl, thiophene and furan, which are optionally substituted with one or more substituents independently being hydroxy, halogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alkoxy, C_{3-8}-alkoxy, acyl, nitro or cyano, -CO-NH-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, -CO-N(C_{1-6}-alk(en/yn)yl)$_2$, -NH-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, -N(C_{1-6}-alk(en/yn)yl)$_2$, -S- C_{1-6}-alk(en/yn)yl, -SO_2-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, -SO_2O-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, -NH_2, -SO_2N(C_{1-6}-alk(en/yn)yl)$_2$ or -SO_2NH-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; or

two adjacent substituents may together with the aromatic group to which they are attached form a 4-8 membered ring, which optionally contains one or two heteroatoms.

When two adjacent substituents together with the aromatic group to which they are attached form a 4-8 membered ring, which optionally contains one or two heteroatoms, then a ring system is formed by 4-8 atoms selected from 3-8 carbonatoms and 0-2 heteroatoms selected from N, S, or O. Such two adjacent substituents may together form:

$-(CH_2)_{n''}-CH_2-$, $-CH=CH-(CH_2)_{m''}-$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_{p''}$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n''}-O-$, $-O-(CH_2)_{m''}-O-$, $-CH_2-O-(CH_2)_{p''}-O-$, $-CH_2-O-CH_2-O-CH_2-$, $-(CH_2)_{n''}-S-$, $-S-(CH_2)_{m''}-S-$, $-CH_2-S-(CH_2)_{p''}-S-$, $-CH_2-S-CH_2-S-CH_2-$, $-(CH_2)_{n''}-NH-$, $-NH-(CH_2)_{m''}-NH-$, $-CH_2-NH-(CH_2)_{p''}-NH-$, $-CH=CH-NH-$, $-O-(CH_2)_{m''}-NH-$, $-CH_2-O-(CH_2)_{p''}-NH-$ or $-O-(CH_2)_{p''}-NH-CH_2-$, $-S-(CH_2)_{m''}-NH-$, $-N=CH-NH-$, $-N=CH-O-$ or $-N=CH-S-$, wherein m'' is 1, 2 or 3, n'' is 2, 3 or 4 and p'' is 1 or 2.

As used herein, the term acyl refers to formyl, C_{1-6}-alk(en/yn)ylcarbonyl, C_{3-8}-cycloalk(en)ylcarbonyl, arylcarbonyl, aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)ylcarbonyl or a C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-carbonyl group, wherein C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl and aryl are as defined above.

The term halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl designates C_{1-6}-alk(en/yn)yl being substituted with one or more halogen atoms, including but not limited to trifluormethyl. Similarly, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl designates C_{3-8}-cycloalk(en)yl being substituted with one or more halogen atoms and halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, designates C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl being substituted with one or more halogen atoms.

In the term C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl and C_{1-6}-alk(en/yn)yl are as defined above.

Furthermore, terms such as hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy, C_{1-6}-

alk(en/yn)ylcarbonyl, C_{3-8}-cycloalk(en)ylcarbonyl, arylcarbonyl, aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)ylcarbonyl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)ylcarbonyl, aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, $NR^{10}R^{10'}$-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and $NR^{10}R^{10'}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl etc. designate groups in which the C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl and aryl are as defined above.

In another embodiment of the present invention, the following definitions are applied for formula 2:

The term heteroatom refers to a nitrogen, oxygen or sulphur atom.

Halogen means fluoro, chloro, bromo or iodo.

The expressions C_{1-6}-alk(en/yn)yl and C_{1-6}-alk(an/en/yn)yl mean a C_{1-6}-alkyl, C_{2-6}-alkenyl or a C_{2-6}-alkynyl group.

The term C_{1-6}-alkyl refers to a branched or un-branched alkyl group having from one to six carbon atoms inclusive, including but not limited to methyl, ethyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2-methyl-2-propyl and 2-methyl-1-propyl.

Similarly, C_{2-6}-alkenyl and C_{2-6}-alkynyl, respectively, designate such groups having from two to six carbon atoms, including one double bond and one triple bond respectively, including but not limited to ethenyl, propenyl, butenyl, ethynyl, propynyl and butynyl.

The expression C_{1-3}-alk(en/yn)yl means a C_{1-3}-alkyl, C_{2-3}-alkenyl or a C_{2-3}-alkynyl group.

The term C_{1-3}-alkyl refers to a branched or un-branched alkyl group having from one to three carbon atoms inclusive, including but not limited to methyl, ethyl, 1-propyl and 2-propyl.

Similarly, C_{2-3}-alkenyl and C_{2-3}-alkynyl, respectively, designate such groups having from two to three carbon atoms, including one double bond and one triple bond respectively, including but not limited to ethenyl, propenyl, ethynyl and propynyl.

The expressions C_{3-8}-cycloalk(en)yl and C_{3-8}-cycloalk(an/en)yl mean a C_{3-8}-cycloalkyl- or cycloalkenyl group.

The term C_{3-8}-cycloalkyl designates a monocyclic or bicyclic carbocycle having three to eight C-atoms, including but not limited to cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, etc.

The expressions C_{3-6}-cycloalk(en)yl and C_{3-6}-cycloalk(an/en)yl mean a C_{3-6}-cycloalkyl- or cycloalkenyl group.

The term C_{3-6}-cycloalkyl designates a monocyclic or bicyclic carbocycle having three to six C-atoms, including but not limited to cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, etc.

The term C_{3-8}-cycloalkenyl designates a monocyclic or bicyclic carbocycle having three to eight C-atoms and including one double bond.

The term heterocycloalk(en)yl designates monocyclic or bicyclic ring systems wherein the ring is formed by 5 to 8 atoms being selected from the group consisting of carbonatoms and heteroatoms; with the proviso that one or two of the ring forming atoms are independently selected heteroatoms. The term heterocycloalk(en)yl may thus designate a monocyclic or bicyclic ring system wherein the ring is formed by 5 to 8 atoms selected from 3-7 carbonatoms and 1 or 2 heteroatoms selected from N, S, or O. Examples of such ring systems are morpholine, pyrrolidine, piperidine and piperazine.

The term halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl designates C_{1-6}-alk(en/yn)yl being substituted with one or more halogen atoms, including but not limited to trifluoromethyl. Similarly, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl designates C_{3-8}-cycloalk(en)yl being substituted with one or

more halogen atoms and halo-heterocycloalk(en)yl designates heterocycloalk(en)yl being substituted with one or more halogen atoms.

The term $NR^{10}R^{10'}$-C_{1-6}-alk(en/yn)yl designates C_{1-6}-alk(en/yn)yl being substituted with $NR^{10}R^{10'}$; $NR^{12}R^{12'}$-C_{1-6}-alk(en/yn)yl designates C_{1-6}-alk(en/yn)yl being substituted with $NR^{12}R^{12'}$; and $NR^{7}R^{7'}$-C_{1-6}-alk(en/yn)yl designates C_{1-6}-alk(en/yn)yl being substituted with $NR^{7}R^{7'}$. 2-amino-4-methyl-pentane is an example of such group, the example is not intended to be construed as limiting.

The term $NR^{10}R^{10'}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl designates C_{3-8}-cycloalk(en)yl being substituted with $NR^{10}R^{10'}$; $NR^{12}R^{12'}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl designates C_{3-8}-cycloalk(en)yl being substituted with $NR^{12}R^{12'}$; and $NR^{7}R^{7'}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl designates C_{3-8}-cycloalk(en)yl being substituted with $NR^{7}R^{7'}$. 1-amino-cyclopropane is an example of such group, the example is not intended to be construed as limiting.

The term $NR^{10}R^{10'}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl designates C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl being substituted with $NR^{10}R^{10'}$; $NR^{12}R^{12'}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl designates C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl being substituted with $NR^{12}R^{12'}$; and $NR^{7}R^{7'}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl designates C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl being substituted with $NR^{7}R^{7'}$.

When any of $NR^{12}R^{12'}$-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, $NR^{12}R^{12'}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, $NR^{12}R^{12'}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl is optionally substituted, then any of C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl is optionally substituted with one or more substituents independently being C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl or Ar.

As used herein, the term acyl refers to formyl, C_{1-6}-alk(en/yn)ylcarbonyl, C_{3-8}-cycloalk(en)ylcarbonyl, Ar-carbonyl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)ylcarbonyl or a C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-carbonyl group, wherein C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl and Ar are as defined above.

When two substituents together with a nitrogen atom form a 5-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains one further heteroatom, then a monocyclic ring system is formed by 5 to 8 atoms, one or two of said atoms are heteroatoms selected from N, S, or O. Examples of such ring systems are pyrrolidine, piperidine, piperazine, morpholine, pyrrole, oxazolidine, thiazolidine, imidazolidine, azetidine, beta-lactame, tetrazole and pyrazole.

When two adjacent substituents together with an aromatic group to which they are attached form a 5-8 membered ring, which optionally contains one or two heteroatoms, then a ring is formed by 5-8 atoms selected from 3-8 carbonatoms and 0-2 heteroatoms selected from N, S, or O and. Such two adjacent substituents may together form:

$-(CH_2)_{n''}-CH_2-$, $-CH=CH-(CH_2)_{m''}-$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_{p''}$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n''}-O-$, $-O-(CH_2)_{m''}-O-$, $-CH_2-O-(CH_2)_{p''}-O-$, $-CH_2-O-CH_2-O-CH_2-$, $-(CH_2)_{n''}-S-$, $-S-(CH_2)_{m''}-S-$, $-CH_2-S-(CH_2)_{p''}-S-$, $-CH_2-S-CH_2-S-CH_2-$, $-(CH_2)_{n''}-NH-$, $-NH-(CH_2)_{m''}-NH-$, $-CH_2-NH-(CH_2)_{p''}-NH-$, $-CH=CH-NH-$, $-O-(CH_2)_{m''}-NH-$, $-CH_2-O-(CH_2)_{p''}-NH-$ or $-O-(CH_2)_{p''}-NH-CH_2-$, $-S-(CH_2)_{m''}-NH-$, $-N=CH-NH-$, $-N=CH-O-$ or $-N=CH-S-$, wherein m'' is 1, 2 or 3, n'' is 2, 3 or 4 and p'' is 1 or 2.

The term Ar refers to optionally substituted aromatic systems of 5-10 carbon atoms, wherein 0, 1, 2, 3 or 4 carbon atoms may be replaced by heteroatoms independently selected from N, S, or O . Examples of such Ar groups are optionally substituted phenyl, optionally substituted naphtyl, optionally substituted quinoline, optionally substituted indol, optionally substituted pyridine, optionally substituted pyrimidine, optionally substituted thiophene, optionally substituted furan, optionally substituted thiazole and optionally substituted oxazole. Such optionally substituted Ar groups may be substituted with one or more substituents independently being hydroxy, halogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{3-8}-alk(en/yn)yloxy, acyl, nitro, cyano, -CO-NH-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, -CO-N(C_{1-6}-alk(en/yn)yl)$_2$, $-NH_2$, -NH-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, -N(C_{1-6}-alk(en/yn)yl)$_2$, S- C_{1-6}-alk(en/yn)yl, $-SO_2N(C_{1-6}$-alk(en/yn)yl)$_2$ and $-SO_2NH-C_{1-6}$-alk(en/yn)yl, SO_2-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and SO_2O-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; or two adjacent

substituents may together with the aromatic group form a 5-8 membered ring, which optionally contains one or two heteroatoms and which may be saturated or unsaturated.

The terms C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, Ar, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-heterocycloalk(en)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{2-6}-alkenyloxy, C_{2-6}-alkynyloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-heterocycloalk(en)yl, Ar-oxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)ylcarbonyl, C_{3-8}-alk(en/yn)ylcarbonyl, Ar-carbonyl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)ylcarbonyl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)ylcarbonyl, -CO-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, S-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, SO_2-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and SO_2O-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-carbonyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy-carbonyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-carbonyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl, acyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, acyl-heterocycloalk(en)yl, acyl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, acyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-heterocycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-heterocycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-Ar, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-Ar, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-Ar, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-Ar, halo-heterocycloalk(en)yl-Ar, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, cyano-heterocycloalk(en)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl etc. designate such groups in which the C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{2-6}-alkenyl, C_{2-6}-alkynyl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, heterocycloalk(en)yl, Ar, cyano, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-heterocycloalk(en)yl and acyl are as defined above.

In another embodiment of the present invention, the following definitions are applied for formula 3:

The term heteroatom refers to a nitrogen, oxygen or sulphur atom.

Halogen means fluoro, chloro, bromo or iodo.

The expressions C_{1-6}-alk(en/yn)yl and C_{1-6}-alk(an/en/yn)yl mean a C_{1-6}-alkyl, C_{2-6}-alkenyl or a C_{2-6}-alkynyl group.

The term C_{1-6}-alkyl refers to a branched or unbranched alkyl group having from one to six carbon atoms inclusive, including but not limited to methyl, ethyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2-methyl-2-propyl, 2-2-dimethyl-1-propyl and 2-methyl-1-propyl.

Similarly, C_{2-6}-alkenyl and C_{2-6}-alkynyl, respectively, designate such groups having from two to six carbon atoms, including one double bond and one triple bond respectively, including but not limited to ethenyl, propenyl, butenyl, ethynyl, propynyl and butynyl.

The expressions C_{1-4}-alkyl and C_{1-4}-alkanyl refer to a branched or unbranched alkyl group having from one to four carbon atoms inclusive, including but not limited to methyl, ethyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2-methyl-2-propyl and 2-methyl-1-propyl.

The expression C_{1-3}-alk(en/yn)yl means a C_{1-3}-alkyl, C_{2-3}-alkenyl or a C_{2-3}-alkynyl group.

The term C_{1-3}-alkyl refers to a branched or unbranched alkyl group having from one to three carbon atoms inclusive, including but not limited to methyl, ethyl, 1-propyl and 2-propyl.

Similarly, C_{2-3}-alkenyl and C_{2-3}-alkynyl, respectively, designate such groups having from two to three carbon atoms, including one double bond and one triple bond respectively, including but not limited to ethenyl, propenyl, ethynyl and propynyl.

The expressions C_{3-8}-cycloalk(en)yl and C_{3-8}-cycloalk(an/en)yl mean a C_{3-8}-cycloalkyl- or cycloalkenyl group.

The term C_{3-8}-cycloalkyl designates a monocyclic or bicyclic carbocycle having three to eight C-atoms, including but not limited to cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, etc.

The expressions C_{3-6}-cycloalk(en)yl and C_{3-6}-cycloalk(an/en)yl mean a C_{3-6}-cycloalkyl- or cycloalkenyl group.

The term C_{3-6}-cycloalkyl designates a monocyclic or bicyclic carbocycle having three to six C-atoms, including but not limited to cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, etc.

The term C_{3-8}-cycloalkenyl designates a monocyclic or bicyclic carbocycle having three to eight C-atoms and including one double bond.

The expression C_{5-8}-cycloalk(en)yl means a C_{5-8}-cycloalkyl- or cycloalkenyl group.

The term C_{5-8}-cycloalkyl designates a monocyclic or bicyclic carbocycle having five to eight C-atoms, including but not limited to cyclopentyl, cyclohexyl, etc.

The term C_{5-8}-cycloalkenyl designates a monocyclic or bicyclic carbocycle having five to eight C-atoms and including one or two double bonds.

In the term C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl and C_{1-6}-alk(en/yn)yl are as defined above.

The term Ar refers to optionally substituted aromatic systems of 5-10 carbon atoms, wherein 0, 1, 2, 3 or 4 carbon atoms may be replaced with independently selected

heteroatoms. Examples of such Ar groups are optionally substituted phenyl, optionally substituted naphtyl, optionally substituted thiophene, optionally substituted furan, optionally substituted thiazole, optionally substituted pyridine, optionally substituted pyrimidine, optionally substituted pyrrole and optionally substituted oxazole. Ar may be substituted with one or more substituents independently being hydroxy, halogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(an/en/yn)yloxy, C_{3-8}-alk(an/en/yn)yloxy, acyl, cyano, -CO-NH-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, -CO-N(C_{1-6}-alk(en/yn)yl)$_2$, -NH-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, -N(C_{1-6}-alk(en/yn)yl)$_2$, -NH_2, -S-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, -SO_2-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, -SO_2N(C_{1-6}-alk(en/yn)yl)$_2$, -SO_2NH-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and -SO_2O-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; or two substituents may together form a 5-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains one or two heteroatoms. Such two ringforming substituents may be adjacent and may together form: –$(CH_2)_{n**}$–CH_2-, -CH=CH-$(CH_2)_{m**}$-, -CH_2-CH=CH-$(CH_2)_{p**}$, –$(CH_2)_{n**}$–O-, –O-$(CH_2)_{m**}$–O-, -CH_2-O-$(CH_2)_{p**}$-O-, -CH_2-O-CH_2-O-CH_2-, –$(CH_2)_{n**}$–S-, –S-$(CH_2)_{m**}$–S-, -CH_2-S-$(CH_2)_{p**}$-S-, -CH_2-S-CH_2-S-CH_2-, –$(CH_2)_{n**}$–NH- , –NH-$(CH_2)_{m**}$–NH-, -CH_2-NH-$(CH_2)_{p**}$-NH-, – CH=CH-NH-, –O-$(CH_2)_{m**}$–NH-, -CH_2-O-$(CH_2)_{p**}$-NH- or -O-$(CH_2)_{p**}$-NH-CH_2-, -S-$(CH_2)_{m**}$-NH-, -N=CH-NH-, -N=CH-O- or -N=CH-S-, wherein m** is 1, 2 or 3, n** is 2, 3 or 4 and p** is 1 or 2.

As used herein, the term acyl refers to formyl, C_{1-6}-alk(en/yn)ylcarbonyl, C_{3-8}-cycloalk(en)ylcarbonyl, Ar-carbonyl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)ylcarbonyl or a C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-carbonyl group, wherein C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl and Ar are as defined above.

The term halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl designates C_{1-6}-alk(en/yn)yl being substituted with one or more halogen atoms, including but not limited to trifluoromethyl. Similarly, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl designates C_{3-8}-cycloalk(en)yl being substituted with one or more halogen atoms and halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, designates C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl being substituted with one or more halogen atoms.

The terms hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{1-6}-alk(an/en/yn)yloxy, C_{1-4}-alkanyloxy, C_{2-6}-alkenyloxy, C_{2-6}-alkynyloxy, C_{3-8}-alk(an/en/yn)yloxy, C_{1-6}-alk(en/yn)ylcarbonyl, C_{3-8}-alk(en/yn)ylcarbonyl, Ar-carbonyl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)ylcarbonyl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)ylcarbonyl etc. designate such groups in which the C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{2-6}-alkenyl, C_{2-6}-alkynyl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl and Ar are as defined above.

The term "two substituents together form a 5-8 membered saturated or unsaturated ring, which optionally contains one or two heteroatoms," refers to aliphatic or aromatic carbocyclic or heterocyclic systems wherein the ring is formed by 5 to 8 atoms which may be substituted by one or more substituents independently being C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halogen, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-alk(en/yn)yl or C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl. The ring forming atoms are selected from 3-8 carbon atoms and 0-2 heteroatoms selected from N, S, or O. When the two ring forming substituents are attached to the same nitrogen atom, then said nitrogen atom becomes one of the atoms forming the ring. When two ring forming substituents are attached to an aliphatic or aromatic carbocyclic or heterocyclic group, then the two ringforming substituents are conveniently attached adjacent to each other and the ring formed by the two substituents is fused to the aliphatic or aromatic carbocyclic or heterocyclic group. Two ring forming substituents may together be represented by: $-(CH_2)_{n''}-CH_2-$, $-CH=CH-(CH_2)_{m''}-$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_{p''}$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n''}-O-$, $-O-(CH_2)_{m''}-O-$, $-CH_2-O-(CH_2)_{p''}-O-$, $-CH_2-O-CH_2-O-CH_2-$, $-(CH_2)_{n''}-S-$, $-S-(CH_2)_{m''}-S-$, $-CH_2-S-(CH_2)_{p''}-S-$, $-CH_2-S-CH_2-S-CH_2-$, $-(CH_2)_{n''}-NH-$, $-NH-(CH_2)_{m''}-NH-$, $-CH_2-NH-(CH_2)_{p''}-NH-$, $-CH=CH-NH-$, $-O-(CH_2)_{m''}-NH-$, $-CH_2-O-(CH_2)_{p''}-NH-$ or $-O-(CH_2)_{p''}-NH-CH_2-$, $-S-(CH_2)_{m''}-NH-$, $-N=CH-NH-$, $-N=CH-O-$ or $-N=CH-S-$, wherein m'' is 1, 2 or 3, n'' is 2, 3 or 4 and p'' is 1 or 2.

In another embodiment of the present invention, the following definitions are applied for formula 4:

The term heteroatom refers to a nitrogen, oxygen or sulphur atom.

Halogen means fluoro, chloro, bromo or iodo.

The expressions C_{1-6}-alk(en/yn)yl and C_{1-6}-alk(an/en/yn)yl mean a C_{1-6}-alkyl, C_{2-6}-alkenyl or a C_{2-6}-alkynyl group. The term C_{1-6}-alkyl refers to a branched or un-branched alkyl group having from one to six carbon atoms inclusive, including but not limited to methyl, ethyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2-methyl-2-propyl and 2-methyl-1-propyl. Similarly, C_{2-6}-alkenyl and C_{2-6}-alkynyl, respectively, designate such groups having from two to six carbon atoms, including one double bond and one triple bond respectively, including but not limited to ethenyl, propenyl, butenyl, ethynyl, propynyl and butynyl.

The expression C_{1-3}-alk(en/yn)yl means a C_{1-3}-alkyl, C_{2-3}-alkenyl or a C_{2-3}-alkynyl group. The term C_{1-3}-alkyl refers to a branched or un-branched alkyl group having from one to three carbon atoms inclusive, including but not limited to methyl, ethyl, 1-propyl and 2-propyl. Similarly, C_{2-3}-alkenyl and C_{2-3}-alkynyl, respectively, designate such groups having from two to three carbon atoms, including one double bond and one triple bond respectively, including but not limited to ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 3-propenyl, ethynyl, 1-propynyl and 3-propynyl.

The expressions C_{3-8}-cycloalk(en)yl and C_{3-8}-cycloalk(an/en)yl mean a C_{3-8}-cycloalkyl- or cycloalkenyl group. The term C_{3-8}-cycloalkyl designates a monocyclic or bicyclic carbocycle having three to eight C-atoms, including but not limited to cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, etc. The term C_{3-8}-cycloalkenyl designates a monocyclic or bicyclic carbocycle having three to eight C-atoms and including one double bond.

The expressions C_{3-6}-cycloalk(en)yl and C_{3-6}-cycloalk(an/en)yl mean a C_{3-6}-cycloalkyl- or cycloalkenyl group. The term C_{3-6}-cycloalkyl designates a monocyclic or bicyclic carbocycle having three to six C-atoms, including but not limited to cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, etc.

The term heterocycloalk(en)yl designates a monocyclic or bicyclic ring system wherein the ring is formed by 4 to 8 atoms selected from 2-7 carbonatoms and 1 or 2 heteroatoms selected from N, S, or O.

When two substituents together with a carbon atom to which they are attached form a 3-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains 1 or 2 heteroatoms, then a monocyclic ring system is formed by 3 to 8 atoms selected from 1-8 carbonatoms and 0-2 heteroatoms selected from N, S, or O. Examples of such ring systems are cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl.

The term halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl designates C_{1-6}-alk(en/yn)yl being substituted with one or more halogen atoms, including but not limited to trifluoromethyl. Similarly, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl designates C_{3-8}-cycloalk(en)yl being substituted with one or more halogen atoms and halo-heterocycloalk(en)yl designates heterocycloalk(en)yl being substituted with one or more halogen atoms.

The term $NR^{12}R^{12'}$-C_{1-6}-alk(en/yn)yl designates C_{1-6}-alk(en/yn)yl being substituted with $NR^{12}R^{12'}$. The term $NR^{12}R^{12'}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl designates C_{3-8}-cycloalk(en)yl being substituted with $NR^{12}R^{12'}$. The term $NR^{12}R^{12'}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl designates C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl being substituted with $NR^{12}R^{12'}$. When any of $NR^{12}R^{12'}$-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, $NR^{12}R^{12'}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and $NR^{12}R^{12'}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl is optionally substituted, then any of C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl is optionally substituted with one or more substituents independently being C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl or Ar.

As used herein, the term acyl refers to formyl, C_{1-6}-alk(en/yn)ylcarbonyl, C_{3-8}-cycloalk(en)ylcarbonyl, Ar-carbonyl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)ylcarbonyl or a C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-carbonyl group, wherein C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl and Ar are as defined above.

When two substituents together with a nitrogen atom to which they are attached form a 4-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains 1, 2 or 3

further heteroatoms, then a monocyclic ring system is formed by 4 to 8 atoms selected from the nitrogen atom, 1-7 carbonatoms and 0-3 further heteroatoms selected from N, S, or O. Examples of such ring systems are azetidine, beta-lactame, pyrrolidine, piperidine, piperazine, morpholine, pyrrole, oxazolidine, thiazolidine, imidazolidine, azetidine, beta-lactame, tetrazole and pyrazole.

When two adjacent substituents together with the aromatic group to which they are attached form a 4-8 membered ring, which optionally contains one or two heteroatoms, then a ring system is formed by 4-8 atoms selected from 3-8 carbonatoms and 0-2 heteroatoms selected from N, S, or O. Such two adjacent substituents may together form:
$-(CH_2)_{n''}-CH_2-$, $-CH=CH-(CH_2)_{m''}-$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_{p''}-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n''}-O-$, $-O-(CH_2)_{m''}-O-$, $-CH_2-O-(CH_2)_{p''}-O-$, $-CH_2-O-CH_2-O-CH_2-$, $-(CH_2)_{n''}-S-$, $-S-(CH_2)_{m''}-S-$, $-CH_2-S-(CH_2)_{p''}-S-$, $-CH_2-S-CH_2-S-CH_2-$, $-(CH_2)_{n''}-NH-$, $-NH-(CH_2)_{m''}-NH-$, $-CH_2-NH-(CH_2)_{p''}-NH-$, $-CH=CH-NH-$, $-O-(CH_2)_{m''}-NH-$, $-CH_2-O-(CH_2)_{p''}-NH-$ or $-O-(CH_2)_{p''}-NH-CH_2-$, $-S-(CH_2)_{m''}-NH-$, $-N=CH-NH-$, $-N=CH-O-$ or $-N=CH-S-$, wherein m'' is 1, 2 or 3, n'' is 2, 3 or 4 and p'' is 1 or 2.

The term Ar refers to optionally substituted aromatic systems of 5-10 carbon atoms, wherein 0, 1, 2, 3 or 4 carbon atoms may be replaced by heteroatoms independently selected from N, S, or O. Examples of such Ar groups are optionally substituted phenyl, optionally substituted naphtyl, optionally substituted pyridine, optionally substituted pyrrole, optionally substituted pyrimidine, optionally substituted quinoline, optionally substituted indole, optionally substituted thiophene, optionally substituted furan, optionally substituted thiazole and optionally substituted oxazole. Ar may be substituted with one or more substituents independently being hydroxy, halogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{3-8}-alk(en/yn)yloxy, acyl, nitro or cyano, -CO-NH-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, -CO-N(C_{1-6}-alk(en/yn)yl)$_2$, $-NH_2$, -NH-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, -N(C_{1-6}-alk(en/yn)yl)$_2$, -S- C_{1-6}-alk(en/yn)yl, $-SO_2-C_{1-6}$-alk(en/yn)yl, $-SO_2N(C_{1-6}$-alk(en/yn)yl)$_2$ and $-SO_2NH-C_{1-6}$-alk(en/yn)yl; or two adjacent substituents may together with the aromatic group to which they are attached form a 4-8

membered ring, which optionally contains one or two heteroatoms and which may be saturated or unsaturated.

The terms C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, Ar, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-heterocycloalk(en)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{2-6}-alkenyloxy, C_{2-6}-alkynyloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-heterocycloalk(en)yl, Ar-oxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)ylcarbonyl, C_{3-8}-alk(en/yn)ylcarbonyl, Ar-carbonyl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)ylcarbonyl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)ylcarbonyl, -CO-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, -S-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, -SO_2-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and -SO_2O-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-carbonyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy-carbonyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-carbonyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl, acyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, acyl-heterocycloalk(en)yl, acyl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, acyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-heterocycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-heterocycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-Ar, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-Ar, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-Ar, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-Ar, halo-heterocycloalk(en)yl-Ar, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, cyano-heterocycloalk(en)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl etc. designate such groups in which the C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{2-6}-alkenyl, C_{2-6}-alkynyl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, heterocycloalk(en)yl, Ar, cyano, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-heterocycloalk(en)yl and acyl are as defined above.

In another embodiment of the present invention, the following definitions are applied for formula 5:

The term heteroatom refers to a nitrogen, oxygen or sulphur atom.

Halogen means fluoro, chloro, bromo or iodo.

The expression C_{1-6}-alk(en/yn)yl means a C_{1-6}-alkyl, C_{2-6}-alkenyl or a C_{2-6}-alkynyl group. The term C_{1-6}-alkyl refers to a branched or un-branched alkyl group having from one to six carbon atoms inclusive, including but not limited to methyl, ethyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2-methyl-2-propyl and 2-methyl-1-propyl. Similarly, C_{2-6}-alkenyl and C_{2-6}-alkynyl, respectively, designate such groups having from two to six carbon atoms, including one double bond and one triple bond respectively, including but not limited to ethenyl, propenyl, butenyl, ethynyl, propynyl and butynyl.

The expression C_{1-10}-alk(en/yn)yl means a C_{1-10}-alkyl, C_{2-10}-alkenyl or a C_{2-10}-alkynyl group. The term C_{1-10}-alkyl refers to a branched or un-branched alkyl group having from one to six carbon atoms inclusive, including but not limited to methyl, ethyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, 1-pentyl, 1-hexyl, 1-heptyl, 1-octyl, 1-nonyl, 1-decyl, 2-methyl-2-propyl and 2-methyl-1-propyl. Similarly, C_{2-10}-alkenyl and C_{2-10}-alkynyl, respectively, designate such groups having from two to six carbon atoms, including one double bond and one triple bond respectively, including but not limited to ethenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl, octenyl, nonenyl, decenyl, ethynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl, heptynyl, octynyl, nonynyl, and decynyl.

The expression C_{3-8}-cycloalk(en)yl means a C_{3-8}-cycloalkyl- or cycloalkenyl group. The term C_{3-8}-cycloalkyl designates a monocyclic or bicyclic carbocycle having three to eight C-atoms, including but not limited to cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, [1.1.1]bicyclopentyl, bicyclo[2.2.1]heptyl, [2.2.2]bicyclooctyl and [3.3.0]bicyclooctyl, etc. The term C_{3-8}-cycloalkenyl designates a monocyclic or bicyclic carbocycle having three to eight C-atoms and including one double bond.

The term halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl designates C_{1-6}-alk(en/yn)yl being substituted with one or more halogen atoms, including but not limited to trifluoromethyl. Similarly, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl designates C_{3-8}-cycloalk(en)yl being substituted with one or more halogen atoms.

In the expression halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl the terms C_{1-6}-alk(en/yn)yl and halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl are as defined above.

When two adjacent substituents together with the aromatic group to which they are attached form a 4-8 membered ring, which optionally contains one, two or three heteroatoms, then a ring system is formed by 4-8 atoms selected from 4-8 carbonatoms and 0-3 heteroatoms selected from N, S, or O. Such two adjacent substituents may together form:

$-(CH_2)_a-CH_2-$, $-CH=CH-(CH_2)_b-$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_c$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-(CH_2)_a-O-$, $-O-(CH_2)_b-O-$, $-CH_2-O-(CH_2)_c-O-$, $-CH_2-O-CH_2-O-CH_2-$, $-(CH_2)_a-S-$, $-S-(CH_2)_b-S-$, $-CH_2-S-(CH_2)_c-S-$, $-CH_2-S-CH_2-S-CH_2-$, $-(CH_2)_a-NH-$, $-NH-(CH_2)_b-NH-$, $-CH_2-NH-(CH_2)_c-NH-$, $-CH=CH-NH-$, $-O-(CH_2)_b-NH-$, $-CH_2-O-(CH_2)_c-NH-$ or $-O-(CH_2)_c-NH-CH_2-$, $-S-(CH_2)_b-NH-$, $-N=CH-NH-$, $-N=CH-O-$ or $-N=CH-S-$ or $-N=N-NH-$,

wherein b is 1, 2 or 3, a is 2, 3 or 4 and c is 1 or 2.

The term Ar refers to optionally substituted aromatic systems of 5-10 carbon atoms, wherein 0, 1, 2, 3 or 4 carbon atoms may be replaced by heteroatoms independently selected from N, S, or O. Examples of such Ar groups are optionally substituted phenyl, optionally substituted naphthyl, optionally substituted pyridine, optionally substituted thiophene, optionally substituted furan, optionally substituted thiazole, optionally substituted quinoline, optionally substituted indole, optionally substituted 2,3-dihydro-benzofuran, optionally substituted pyrimidine, optionally substituted pyrrole and optionally substituted oxazole. Ar may be substituted with one or more substituents independently being hydroxy, halogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{3-8}-alk(en/yn)yloxy, acyl, nitro or cyano, $-CO-NH-C_{1-6}$-alk(en/yn)yl, $-CO-N(C_{1-6}$-alk(en/yn)yl$)_2$, $-NH_2$, $-NH-C_{1-6}$-alk(en/yn)yl, $-N(C_{1-6}$-alk(en/yn)yl$)_2$, $-S-C_{1-6}$-alk(en/yn)yl, $-SO_2-C_{1-6}$-alk(en/yn)yl,

$-SO_2N(C_{1-6}\text{-alk(en/yn)yl})_2$ and $-SO_2NH\text{-}C_{1-6}\text{-alk(en/yn)yl}$; or two adjacent substituents may together with the aromatic group to which they are attached form a 4-8 membered ring, which optionally contains one, two or three heteroatoms.

When Ar is substituted with $CO\text{-}NH\text{-}C_{1-6}\text{-alk(en/yn)yl}$ or $CO\text{-}N(C_{1-6}\text{-alk(en/yn)yl})_2$, then the carbon atom of the CO group is attached to Ar.

When Ar is substituted with NH_2, $NH\text{-}C_{1-6}\text{-alk(en/yn)yl}$ or $N(C_{1-6}\text{-alk(en/yn)yl})_2$, then the nitrogen atom is attached to Ar.

When Ar is substituted with $-S\text{-}C_{1-6}\text{-alk(en/yn)yl}$, $-SO_2\text{-}C_{1-6}\text{-alk(en/yn)yl}$, $-SO_2N(C_{1-6}\text{-alk(en/yn)yl})_2$ or $-SO_2NH\text{-}C_{1-6}\text{-alk(en/yn)yl}$ then the sulphur atom is attached to Ar.

The term acyl refers to formyl, C_{1-6}-alk(en/yn)ylcarbonyl, C_{3-8}-cycloalk(en)ylcarbonyl, Ar-carbonyl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)ylcarbonyl or a C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-carbonyl group, wherein C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl and Ar are as defined above.

The terms C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy and C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy; designate such groups in which the C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl and Ar are as defined above.

Similarly, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy designate such groups in which C_{3-8}-cycloalk(en)yl and C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy are as defined above.

The expressions Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl designate such groups in which the C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl and Ar are as defined above.

In another embodiment of the present invention, the following definitions are applied for formula 6:

The term heteroatom refers to a nitrogen, oxygen or sulphur atom.

Halogen means fluoro, chloro, bromo or iodo.

Amino means NH_2.

The expression "C_{1-6}-alk(en/yn)yl" means C_{1-6}-alkyl, C_{2-6}-alkenyl or C_{2-6}-alkynyl. The term "C_{1-6}-alkyl" refers to a branched or unbranched alkyl group having from one to six carbon atoms inclusive, including but not limited to methyl, ethyl, prop-1-yl, prop-2-yl, 2-methyl-prop-1-yl, 2-methyl-prop-2-yl, 2,2-dimethyl-prop-1-yl, but-1-yl, but-2-yl, 3-methyl-but-1-yl, 3-methyl-but-2-yl, pent-1-yl, pent-2-yl, pent-3-yl, hex-1-yl, hex-2-yl and hex-3-yl. The term "C_{2-6}-alkenyl" designates such groups having from two to six carbon atoms and one double bond, including but not limited to ethenyl, propenyl, and butenyl. The term "C_{2-6}-alkynyl" designates such groups having from two to six carbon atoms and one triple bond, including but not limited to ethynyl, propynyl and butynyl.

The expression "C_{1-8}-alk(en/yn)yl" means C_{1-8}-alkyl, C_{2-8}-alkenyl or C_{2-8}-alkynyl. The term "C_{1-8}-alkyl" refers to a branched or unbranched alkyl group having from one to eight carbon atoms inclusive, including but not limited to methyl, ethyl, prop-1-yl, prop-2-yl, 2-methyl-prop-1-yl, 2-methyl-prop-2-yl, 2,2-dimethyl-prop-1-yl, but-1-yl, but-2-yl, 3-methyl-but-1-yl, 3-methyl-but-2-yl, pent-1-yl, pent-2-yl, pent-3-yl, hex-1-yl, hex-2-yl and hex-3-yl, 1-heptyl, 2-heptyl, 3-heptyl and 4-heptyl. The term "C_{2-8}-alkenyl" designates such groups having from two to eight carbon atoms and one double bond, including but not limited to ethenyl, propenyl, and butenyl. The term "C_{2-8}-alkynyl" designates such groups having from two to eight carbon atoms and one triple bond, including but not limited to ethynyl, propynyl and butynyl.

The expression "C_{3-8}-cycloalk(en)yl" means C_{3-8}-cycloalkyl or C_{3-8}-cycloalkenyl. The term "C_{3-8}-cycloalkyl" designates a monocyclic or bicyclic carbocycle having three to eight C-atoms, including but not limited to cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, bicycloheptyl such as 2-bicyclo[2.2.1]heptyl. The term "C_{3-8}-cycloalkenyl" designates a monocyclic or bicyclic carbocycle having three to eight C-atoms and one double bond, including but not limited to cyclopropenyl, cyclopentenyl and cyclohexenyl.

The term "C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl" means C_{3-8}-heterocycloalkyl or C_{3-8}-heterocycloalkenyl. The term "C_{3-8}-heterocycloalkyl" designates a monocyclic or bicyclic ring system wherein the ring is formed by 3 to 8 atoms selected from 2-7 carbon atoms and 1 or 2 heteroatoms independently selected from N, S, or O.

Examples of C_{3-8}-heterocycloalkyles are pyrrolidine, azepan, morpholine and piperidine. The term "C_{3-8}-heterocycloalkenyl" designates a monocyclic or bicyclic ring system with one double bond, wherein the ring is formed by 3 to 8 atoms selected from 2-7 carbon atoms and 1 or 2 heteroatoms independently selected from N, S, or O.

The term Aryl refers to monocyclic or bicyclic aromatic systems of 5-10 carbon atoms, including but not limited to phenyl and naphthyl. Any Aryl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent is optionally substituted and may thus be substituted with one or more substituents such as with 0, 1, 2, 3 or 4 substituents. Any Aryl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent may thus be substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of amino, halogen, cyano, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl, C_{1-6}-alkyl-C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl, hydroxy, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{1-6}-alk(en/yn)ylamino, di-(C_{1-6}-alk(en/yn)yl)amino, C_{1-6}-alk(en/yn)yl-CO-NH- and C_{1-6}-alk(en/yn)yl-sulfonamide; or two adjacent substituents may together with the Aryl group to which they are attached form a 4-8 membered ring, which optionally contains one or two heteroatoms and which is optionally substituted with one or more C_{1-6}-alk(en/yn)yl groups. When two adjacent substituents together with the Aryl group to which they are attached form a 4-8 membered ring, which optionally contains one or two heteroatoms, then a ring system is formed by 4-8 atoms selected from 3-8 carbon atoms and 0-2 heteroatoms independently selected from N, S, or O. Such two adjacent substituents may together form: $-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_m-O-$, $-CH_2-O-(CH_2)_p-O-$, $-CH_2-O-CH_2-O-CH_2-$, $-O-C(CH_3)_2-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_n-S-$, $-S-(CH_2)_m-S-$, $-CH_2-S-(CH_2)_p-S-$ or $-CH_2-S-CH_2-S-CH_2-$, $-S-C(CH_3)_2-(CH_2)_m-$; wherein m is 1, 2 or 3, n is 2, 3 or 4 and p is 1 or 2.

The term "Heteroaryl" refers to monocyclic or bicyclic heteroaromatic systems of 5-10 atoms selected from 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 or 9 carbon atoms and 1, 2, 3 or 4 heteroatoms independently selected from N, S, or O, including but not limited to pyridine, pyrrole, pyrimidine, quinoline, indole, thiophene, furan, imidazoles such as 3H-imidazol and 1H-imidazol, triazoles such as [1,2,3]triazole and [1,2,4]triazole, tetrazoles such as 2H-tetrazole and oxazole. Any Heteroaryl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent is optionally substituted and may thus be substituted with one or more substituents such as with 0, 1, 2, 3 or 4 substituents. Any Heteroaryl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent may thus be substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, amino, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Aryl, Aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{1-6}-alk(en/yn)yl-phenoxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-phenoxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-phenoxy, amino-phenoxy, halo-phenoxy, cyano-phenoxy, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-phenoxy, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-phenoxy, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-phenoxy, C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl-phenoxy, C_{1-6}-alkyl-C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl-phenoxy, hydroxy-phenoxy, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-phenoxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy-phenoxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-phenoxy, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-phenoxy, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy-phenoxy, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-phenoxy, C_{1-6}-alk(en/yn)ylamino-phenoxy, di-(C_{1-6}-alk(en/yn)yl)amino-phenoxy, C_{1-6}-alk(en/yn)yl-CO-NH-phenoxy and C_{1-6}-alk(en/yn)yl-sulfonamide-phenoxy.

The term "halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl" designates C_{1-6}-alk(en/yn)yl being substituted with one or more halogen atoms, including but not limited to trifluoromethyl and 3,3,3-trifluoro-1-propyl. Similarly, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl designates C_{3-8}-cycloalk(en)yl being substituted with one or more halogen atoms and "halo-phenoxy" designates phenoxy being substituted with one or more halogen atoms.

The term "amino-C_{1-6}-alk(en/yn)yl" designates C_{1-6}-alk(en/yn)yl being substituted with one amino group, including but not limited to 1-amino-2-methyl-prop-1-yl and

1-amino-3-methyl-but-1-yl. Similarly, amino-C_{3-8}-cycloalk(en)yl designates C_{3-8}-cycloalk(en)yl being substituted with one amino group and amino-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl designates C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)ylbeing wherein C_{3-8}-cycloalk(en)yl is substituted with one amino group.

In the expressions C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Aryl-C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl, Heteroaryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Heteroaryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Heteroaryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{3-8}-heterocycloalk(en)yloxy, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, amino-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, amino-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, amino-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, R^7NH-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)ylamino, di-(C_{1-6}-alk(en/yn)yl)amino, C_{1-6}-alk(en/yn)yl-CO-NH-, C_{1-6}-alk(en/yn)yl-sulfonamide C_{1-6}-alk(en/yn)yl-phenoxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-phenoxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-phenoxy, halo-phenoxy, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-phenoxy, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-phenoxy, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-phenoxy, C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl-phenoxy, C_{1-6}-alkyl-C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl-phenoxy, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-phenoxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy-phenoxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-phenoxy, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-phenoxy, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy-phenoxy, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-phenoxy, C_{1-6}-alk(en/yn)ylamino-phenoxy, di-(C_{1-6}-alk(en/yn)yl)amino-phenoxy, C_{1-6}-alk(en/yn)yl-CO-NH-phenoxy and C_{1-6}-alk(en/yn)yl-sulfonamide-phenoxy the terms "C_{1-6}-alk(en/yn)yl", "C_{3-8}-cycloalk(en)yl", "C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl", "Aryl", "Heteroaryl", "halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl", "halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl", "halo-phenoxy", "amino-C_{1-6}-alk(en/yn)yl", "amino-C_{3-8}-cycloalk(en)yl" and "amino-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl" are as defined above.

Any C_{1-6}-alk(en/yn)yl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent independently contains 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms.
Any C_{1-8}-alk(en/yn)yl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent independently contains 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8 carbon atoms.
Any C_{3-8}-cycloalk(en)yl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent independently contains 3, 4, 5, 6, 7 or 8 carbon atoms.
Any C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent independently contains 2, 3, 4, 5, 6 or 7 carbon atoms and 1 or 2 heteroatoms.
Any Aryl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent independently contains 5, 6, 7, 8, 9 or 10 carbon atoms.
Any Heteroaryl which is mentioned either alone or as a part of a larger substituent independently contains 5, 6, 7, 8, 9 or 10 atoms selected from 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 or 9 carbon atoms and 1, 2, 3 or 4 heteroatoms.

In another embodiment of the present invention, the following definitions are applied for formula 7:
The term "heteroatom" refers to a nitrogen, oxygen or sulphur atom.

"Halogen" means fluoro, chloro, bromo or iodo. "Halo" means halogen.

"Cyano" designates
C≡N
which is attached to the remainder of the molecule via the carbon atom.

The expression "C_{1-6}-alk(en/yn)yl" means C_{1-6}-alkyl, C_{2-6}-alkenyl or C_{2-6}-alkynyl.
The term "C_{1-6}-alkyl" refers to a branched or unbranched alkyl group having from one to six carbon atoms, including but not limited to methyl, ethyl, prop-1-yl, prop-2-yl, 2-methyl-prop-1-yl, 2-methyl-prop-2-yl, 2,2-dimethyl-prop-1-yl, but-1-yl, but-2-yl, 3-methyl-but-1-yl, 3-methyl-but-2-yl, pent-1-yl, pent-2-yl, pent-3-yl, hex-1-yl, hex-2-yl and hex-3-yl.

The term "C_{2-6}-alkenyl" refers to a branched or unbranched alkenyl group having from two to six carbon atoms and one double bond, including but not limited to ethenyl, propenyl, and butenyl.

The term "C_{2-6}-alkynyl" refers to a branched or unbranched alkynyl group having from two to six carbon atoms and one triple bond, including but not limited to ethynyl, propynyl and butynyl.

The expression "C_{1-8}-alk(en/yn)yl" means C_{1-8}-alkyl, C_{2-8}-alkenyl or C_{2-8}-alkynyl.

The term "C_{1-8}-alkyl" refers to a branched or unbranched alkyl group having from one to eight carbon atoms, including but not limited to methyl, ethyl, prop-1-yl, prop-2-yl, 2-methyl-prop-1-yl, 2-methyl-prop-2-yl, 2,2-dimethyl-prop-1-yl, but-1-yl, but-2-yl, 3-methyl-but-1-yl, 3-methyl-but-2-yl, pent-1-yl, pent-2-yl, pent-3-yl, hex-1-yl, hex-2-yl, hex-3-yl, 2-methyl-4,4-dimethyl-pent-1-yl and hept-1-yl.

The term "C_{2-8}-alkenyl" refers to a branched or unbranched alkenyl group having from two to eight carbon atoms and one double bond, including but not limited to ethenyl, propenyl, and butenyl.

The term "C_{2-8}-alkynyl" refers to a branched or unbranched alkynyl group having from two to eight carbon atoms and one triple bond, including but not limited to ethynyl, propynyl and butynyl.

The expression "C_{3-8}-cycloalk(en)yl" means C_{3-8}-cycloalkyl or C_{3-8}-cycloalkenyl.

The term "C_{3-8}-cycloalkyl" designates a monocyclic or bicyclic carbocycle having three to eight carbon atoms, including but not limited to cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, bicycloheptyl such as 2-bicyclo[2.2.1]heptyl.

The term "C_{3-8}-cycloalkenyl" designates a monocyclic or bicyclic carbocycle having three to eight carbon atoms and one double bond, including but not limited to cyclopentenyl and cyclohexenyl.

The term "C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl" means C_{3-8}-heterocycloalkyl or C_{3-8}-heterocycloalkenyl.

The term "C_{3-8}-heterocycloalkyl" designates a monocyclic or bicyclic ring system wherein the ring is formed by 3 to 8 atoms selected from 2-7 carbon atoms and 1 or 2 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen and sulphur atoms.

Examples of C_{3-8}-heterocycloalkyls are pyrrolidine, azepan, morpholine, piperidine, piperazine and tetrahydrofuran.

The term "C_{3-8}-heterocycloalkenyl" designates a monocyclic or bicyclic ring system with one double bond, wherein the ring is formed by 3 to 8 atoms selected from 2-7 carbon atoms and 1 or 2 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen and sulphur atoms. Examples of C_{3-8}-heterocycloalkenyls are dihydropyrrole, dihydrofuran and dihydrothiophene.

When C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl comprises nitrogen then C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl is attached to the remainder of the molecule via a carbon atom or nitrogen atom of the heterocyclic ring.

When C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl does not comprise nitrogen then C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl is attached to the remainder of the molecule via a carbon atom of the heterocyclic ring.

The term "halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl" designates C_{1-6}-alk(en/yn)yl being substituted with halogen, including but not limited to trifluoromethyl.

Similarly, "halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl" designates C_{3-8}-cycloalk(en)yl being substituted with halogen, including but not limited to chlorocyclopropane and chlorocyclohexane.

Similarly, "halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl" designates halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl being attached to the remainder of the molecule via C_{1-6}-alk(en/yn)yl.

The term "C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy" designates C_{1-6}-alk(en/yn)yl being attached to the remainder of the molecule via an oxygen atom.

Similarly, "C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy" designates C_{3-8}-cycloalk(en)yl being attached to the remainder of the molecule via an oxygen atom.

In the expressions "C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl", "Aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl", "Aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl", "Aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl", "C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl", "C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl", "Heteroaryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl", "Heteroaryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl", "Heteroaryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl", "NR^4R^5-C_{1-6}-alk(en/yn)yl", "NR^4R^5-C_{3-8}-cycloalk(en)yl", "NR^4R^5-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl", "C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy",

"C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl", "C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl" and "C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl" the terms "C_{1-6}-alk(en/yn)yl", "C_{3-8}-cycloalk(en)yl", "Aryl", "C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl", "Heteroaryl", "C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy" and "C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy" are as defined above.

The term "Heteroaryl" refers to monocyclic or bicyclic heteroaromatic systems being selected from the group consisting of pyridine, thiophene, furan, pyrrole, pyrazole, triazole, tetrazole, oxazole, imidazole, thiazole, benzofuran, benzothiophene and indole.

The term Aryl designates monocyclic or bicyclic aromatic systems being selected from the group consisting of phenyl and naphthyl.

The term "optionally substituted Aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl" designates Aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl wherein the Aryl moiety is optionally substituted, such as with 1, 2 or 3 substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy and C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy.
Similarly, "optionally substituted Aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl" designates Aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl wherein the Aryl moiety is optionally substituted, such as with 1, 2 or 3 substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy and C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy.
Similarly, "optionally substituted Aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl" designates Aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl wherein the Aryl moiety is optionally substituted, such as with 1, 2 or 3 substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl,

halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy and C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy.

In another embodiment of the present invention, the following definitions are applied for formula 8:

The term "heteroatom" refers to a nitrogen, oxygen or sulphur atom.

"Halogen" means fluoro, chloro, bromo or iodo. "Halo" means halogen.

"Cyano" designates

C≡N

which is attached to the remainder of the molecule via the carbon atom.

"Amino" designates NH_2, which is attached to the remainder of the molecule via the nitrogen atom.

The expression "C_{1-6}-alk(en/yn)yl" means C_{1-6}-alkyl, C_{2-6}-alkenyl or C_{2-6}-alkynyl.

The term "C_{1-6}-alkyl" refers to a branched or unbranched alkyl group having from one to six carbon atoms, including but not limited to methyl, ethyl, prop-1-yl, prop-2-yl, 2-methyl-prop-1-yl, 2-methyl-prop-2-yl, 2,2-dimethyl-prop-1-yl, but-1-yl, but-2-yl, 3-methyl-but-1-yl, 3-methyl-but-2-yl, pent-1-yl, pent-2-yl, pent-3-yl, hex-1-yl, hex-2-yl and hex-3-yl.

The term "C_{2-6}-alkenyl" refers to a branched or unbranched alkenyl group having from two to six carbon atoms and one double bond, including but not limited to ethenyl, propenyl, and butenyl.

The term "C_{2-6}-alkynyl" refers to a branched or unbranched alkynyl group having from two to six carbon atoms and one triple bond, including but not limited to ethynyl, propynyl and butynyl.

The expression "C_{1-10}-alk(en/yn)yl" means C_{1-10}-alkyl, C_{2-10}-alkenyl or C_{2-10}-alkynyl.

The term "C_{1-10}-alkyl" refers to a branched or unbranched alkyl group having from one to ten carbon atoms, including but not limited to methyl, ethyl, prop-1-yl, prop-2-yl, 2-methyl-prop-1-yl, 2-methyl-prop-2-yl, 2,2-dimethyl-prop-1-yl, but-1-yl,

but-2-yl, 3-methyl-but-1-yl, 3-methyl-but-2-yl, pent-1-yl, pent-2-yl, pent-3-yl, hex-1-yl, hex-2-yl, hex-3-yl, 2-methyl-4,4-dimethyl-pent-1-yl and hept-1-yl.

The term "C_{2-10}-alkenyl" refers to a branched or unbranched alkenyl group having from two to ten carbon atoms and one double bond, including but not limited to ethenyl, propenyl, and butenyl.

The term "C_{2-10}-alkynyl" refers to a branched or unbranched alkynyl group having from two to ten carbon atoms and one triple bond, including but not limited to ethynyl, propynyl and butynyl.

The expression "C_{3-8}-cycloalk(en)yl" means C_{3-8}-cycloalkyl or C_{3-8}-cycloalkenyl.

The term "C_{3-8}-cycloalkyl" designates a monocyclic or bicyclic carbocycle having three to eight carbon atoms, including but not limited to cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, bicycloheptyl such as 2-bicyclo[2.2.1]heptyl.

The term "C_{3-8}-cycloalkenyl" designates a monocyclic or bicyclic carbocycle having three to eight carbon atoms and one double bond, including but not limited to cyclopentenyl and cyclohexenyl.

The term "halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl" designates C_{1-6}-alk(en/yn)yl being substituted with halogen, including but not limited to trifluoromethyl.

The term "halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy" designates C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy being substituted with halogen, including but not limited to trifluoromethyloxy.

Similarly, "halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl" designates C_{3-8}-cycloalk(en)yl being substituted with halogen, including but not limited to chlorocyclopropane and chlorocyclohexane.

Similarly, "halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy" designates C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy being substituted with halogen, including but not limited to chlorocyclopropyloxy and chlorocyclohexyloxy.

Similarly, "halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy" designates halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl being attached to the remainder of the molecule via C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy.

The term "C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy" designates C_{1-6}-alk(en/yn)yl being attached to the remainder of the molecule via an oxygen atom.

Similarly, "C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy" designates C_{3-8}-cycloalk(en)yl being attached to the remainder of the molecule via an oxygen atom.

The term "aryl" designates monocyclic or bicyclic aromatic systems being selected from the group consisting of phenyl, naphthyl, thiophen, furan, benzothiophen and benzofuran.

The term "optionally substituted aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl" designates aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl wherein the aryl moiety is optionally substituted, such as with 1, 2 or 3 substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy and C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy.

Similarly, "optionally substituted aryl" designates aryl wherein the aryl is optionally substituted, such as with 1, 2 or 3 substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy and C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy.

In the expressions "C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl", "aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl" and "C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy" the terms "C_{1-6}-alk(en/yn)yl", "C_{3-8}-cycloalk(en)yl", "aryl" and "C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy" are as defined above.

The present invention covers any combination of the mentioned embodiments as weel as any combination of the mentioned embodiments together with any aspect of the invention.

The salts of the invention are preferably pharmaceutically acceptable salts. Such salts include pharmaceutical acceptable acid addition salts, pharmaceutically acceptable metal salts, ammonium and alkylated ammonium salts.

The pharmaceutically acceptable salts of the invention are preferably acid addition salts. The acid addition salts of the invention are preferably pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the invention formed with non-toxic acids.Acid addition salts include salts of inorganic acids as well as organic acids.

Representative examples of suitable inorganic acids include hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, sulfuric, sulfamic, phosphoric and nitric acids and the like. Representative examples of suitable organic acids include formic, acetic, trichloroacetic, trifluoroacetic, propionic, benzoic, cinnamic, citric, fumaric, glycolic, lactic, maleic, malic, malonic, mandelic, oxalic, picric, pyruvic, salicylic, succinic, ethanesulfonic, tartaric, ascorbic, pamoic, gluconic, citraconic, aspartic, stearic, palmitic, EDTA, glycolic, p-aminobenzoic, glutamic, bis-methylenesalicylic, methanesulfonic, ethanedisulfonic, itaconic, benzenesulfonic, p-toluenesulfonic acids, theophylline acetic acids, as well as the 8-halotheophyllines, for example 8-bromotheophylline and the like. Further examples of pharmaceutical acceptable inorganic or organic acid addition salts include the pharmaceutically acceptable salts listed in J. Pharm. Sci. 1977,66,2, which is incorporated herein by reference.

Examples of metal salts include lithium, sodium, potassium, magnesium salts and the like.

Examples of ammonium and alkylated ammonium salts include ammonium, methyl-, dimethyl-, trimethyl-, ethyl-, hydroxyethyl-, diethyl-, n-butyl-, sec-butyl-, tert-butyl-, tetramethylammonium salts and the like.

Also intended as pharmaceutically acceptable acid addition salts are the hydrates, which the present compounds are able to form.

The compounds of the present invention may have one or more asymmetric centres and it is intended that any optical isomers, as separated, pure or partially purified optical isomers or racemic mixtures thereof are included within the scope of the invention.

Furthermore, when a double bond or a fully or partially saturated ring system is

present in the molecule geometric isomers may be formed. It is intended that any geometric isomers, as separated, pure or partially purified geometric isomers or mixtures thereof are included within the scope of the invention. Likewise, molecules having a bond with restricted rotation may form geometric isomers. These are also intended to be included within the scope of the present invention.

Furthermore, some of the compounds of the present invention may exist in different tautomeric forms and it is intended that any tautomeric forms that the compounds are able to form are included within the scope of the present invention.

The compounds of this invention may exist in unsolvated as well as in solvated forms with solvents such as water, ethanol and the like. In general, the solvated forms are considered equivalent to the unsolvated forms for the purposes of this invention. Racemic forms can be resolved into the optical antipodes by known methods, for example, by separation of diastereomeric salts thereof with an optically active acid, and liberating the optically active amine compound by treatment with a base. Another method for resolving racemates into the optical antipodes is based upon chromatography on an optically active matrix. Racemic compounds of the present invention can also be resolved into their optical antipodes, e.g. by fractional crystallization of d- or l- (tartrates, mandelates or camphorsulphonate) salts. The compounds of the present invention may also be resolved by the formation of diastereomeric derivatives.

Additional methods for the resolution of optical isomers, known to those skilled in the art, may be used. Such methods include those discussed by J. Jaques, A. Collet and S. Wilen in "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981).

Optically active compounds can also be prepared from optically active starting materials.

The invention also encompasses prodrugs of the present compounds, which on administration undergo chemical conversion by metabolic processes before becoming pharmacologically active substances.

The present invention also relates to a pharmaceutical composition. The compounds of the invention or salts thereof may be administered alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers or diluents, in either single or multiple doses. The pharmaceutical compositions according to the invention may be formulated with pharmaceutically acceptable carriers or diluents as well as any other known adjuvants and excipients in accordance with conventional techniques such as those disclosed in Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19 Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

The pharmaceutical compositions may be specifically formulated for administration by any suitable route such as the oral, rectal, nasal, pulmonary, topical (including buccal and sublingual), transdermal, intracisternal, intraperitoneal, vaginal and parenteral (including subcutaneous, intramuscular, intrathecal, intravenous and intradermal) route, the oral route being preferred. It will be appreciated that the preferred route will depend on the general condition and age of the subject to be treated, the nature of the disorder or disease to be treated and the active ingredient chosen.

The pharmaceutical compositions formed by combining the compound of the invention and the pharmaceutical acceptable carriers are then readily administered in a variety of dosage forms suitable for the disclosed routes of administration. The formulations may conveniently be presented in unit dosage form by methods known in the art of pharmacy.

The compounds of this invention are generally utilized as the free substance or as a pharmaceutically acceptable salt thereof. One example is an acid addition salt of a compound having the utility of a free base. When a compound of the invention contains a free base such salts are prepared in a conventional manner by treating a

solution or suspension of a free base of the invention with a chemical equivalent of a pharmaceutically acceptable acid. Representative examples are mentioned above.

Pharmaceutical compositions for oral administration may be solid or liquid. Solid dosage forms for oral administration include e.g. capsules, tablets, dragees, pills, lozenges, powders, granules and tablette e.g. placed in a hard gelatine capsule in powder or pellet form or e.g. in the form of a troche or lozenge. Where appropriate, pharmaceutical compositions for oral administration may be prepared with coatings such as enteric coatings or they can be formulated so as to provide controlled release of the active ingredient such as sustained or prolonged release according to methods well known in the art. Liquid dosage forms for oral administration include e.g. solutions, emulsions, suspensions, syrups and elixirs.

Formulations of the present invention suitable for oral administration may be presented as discrete units such as capsules or tablets, each containing a predetermined amount of the active ingredient, and which may include a suitable excipient. Furthermore, the orally available formulations may be in the form of a powder or granules, a solution or suspension in an aqueous or non-aqueous liquid, or an oil-in-water or water-in-oil liquid emulsion.

Suitable pharmaceutical carriers include inert solid diluents or fillers, sterile aqueous solution and various organic solvents. Examples of solid carriers are lactose, terra alba, sucrose, cyclodextrin, talc, gelatine, agar, pectin, acacia, magnesium stearate, stearic acid, lower alkyl ethers of cellulose, corn starch, potato starch, gums and the like. Examples of liquid carriers are syrup, peanut oil, olive oil, phospho lipids, fatty acids, fatty acid amines, polyoxyethylene and water.

The carrier or diluent may include any sustained release material known in the art, such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate, alone or mixed with a wax.

Any adjuvants or additives usually used for such purposes such as colourings, flavourings, preservatives etc. may be used provided that they are compatible with the active ingredients.

The amount of solid carrier may vary but will usually be from about 25 mg to about 1 g.

If a liquid carrier is used, the preparation may be in the form of a syrup, emulsion, soft gelatine capsule or sterile injectable liquid such as an aqueous or non-aqueous liquid suspension or solution.

Tablets may be prepared by mixing the active ingredient with ordinary adjuvants or diluents and subsequently compressing the mixture in a conventional tabletting machine.

Pharmaceutical compositions for parenteral administration include sterile aqueous and nonaqueous injectable solutions, dispersions, suspensions or emulsions as well as sterile powders to be reconstituted in sterile injectable solutions or dispersions prior to use. Depot injectable formulations are also contemplated as being within the scope of the present invention.

For parenteral administration, solutions of the compound of the invention in sterile aqueous solution, aqueous propylene glycol, aqueous vitamin E or sesame or peanut oil may be employed. Such aqueous solutions should be suitably buffered if necessary and the liquid diluent first rendered isotonic with sufficient saline or glucose. The aqueous solutions are particularly suitable for intravenous, intramuscular, subcutaneous and intraperitoneal administration. The sterile aqueous media employed are all readily available by standard techniques known to those skilled in the art.

Solutions for injections may be prepared by dissolving the active ingredient and possible additives in a part of the solvent for injection, preferably sterile water, adjusting the solution to the desired volume, sterilising the solution and filling it in suitable ampoules or vials. Any suitable additive conventionally used in the art may be added, such as tonicity agents, preservatives, antioxidants, etc.

Other suitable administration forms include suppositories, sprays, ointments, cremes, gels, inhalants, dermal patches, implants, etc.

A typical oral dosage is in the range of from about 0.001 to about 100 mg/kg body weight per day, preferably from about 0.01 to about 50 mg/kg body weight per day, and more preferred from about 0.05 to about 10 mg/kg body weight per day administered in one or more dosages such as 1 to 3 dosages. The exact dosage will depend upon the frequency and mode of administration, the sex, age, weight and general condition of the subject treated, the nature and severity of the disorder or disease treated and any concomitant diseases to be treated and other factors evident to those skilled in the art.

The formulations may conveniently be presented in unit dosage form by methods known to those skilled in the art. A typical unit dosage form for oral administration one or more times per day such as 1 to 3 times per day may contain from 0.01 to about 1000 mg, such as about 0.01 to 100 mg, preferably from about 0.05 to about 500 mg, and more preferred from about 0.5 mg to about 200 mg.

For parenteral routes such as intravenous, intrathecal, intramuscular and similar administration, typically doses are in the order of about half the dose employed for oral administration.

Typical examples of recipes for the formulation of the invention are as follows:

1) Tablets containing 5.0 mg of a compound of the invention calculated as the free base:

Compound of the invention	5.0 mg
Lactose	60 mg
Maize starch	30 mg
Hydroxypropylcellulose	2.4 mg
Microcrystalline cellulose	19.2 mg
Croscarmellose Sodium Type A	2.4 mg
Magnesium stearate	0.84 mg

2) Tablets containing 0.5 mg of a compound of the invention calculated as the free base:

Compound of the invention 0.5 mg
Lactose 46.9 mg
Maize starch 23.5 mg
Povidone 1.8 mg
Microcrystalline cellulose 14.4 mg
Croscarmellose Sodium Type A 1.8 mg
Magnesium stearate 0.63 mg

3) Syrup containing per millilitre:

Compound of the invention 25 mg
Sorbitol 500 mg
Hydroxypropylcellulose 15 mg
Glycerol 50 mg
Methyl-paraben 1 mg
Propyl-paraben 0.1 mg
Ethanol 0.005 mL
Flavour 0.05 mg
Saccharin sodium 0.5 mg
Water ad 1 mL

4) Solution for injection containing per millilitre:

Compound of the invention 0.5 mg
Sorbitol 5.1 mg
Acetic Acid 0.05 mg
Saccharin sodium 0.5 mg
Water ad 1mL

Experimental section.

In the following, seven examples of scientific evidence in support of the present invention will be presented. All findings listed are unprecedented, that is, have not found written material showing similar results.

Example 1. Electrophysiology, rat.

Reports have suggested that inhibition of the number of spontaneously active dopaminergic neurones in the ventral tegmental area (VTA), i.e. the mesolimbic system, in rats may account for an antipsychotic potential of a compound (Chiodo and Bunney 1983, J. Neurosci., 5, 2539-2544.). In the mesolimbic system, all clinically used neuroleptics initially increase the firing rate of dopaminergic neurons (Tung et al., 1991, J. Neural Transm. Gen Sect., 84(1-2), 53-64,). After chronic administration, such neuroleptics eventually (after 3-4 weeks of treatment) decrease the firing rate to below pre-treatment levels (Skarsfeldt 1992, Synapse, 10, 25-33; White and Wang 1983, Science, 221, 1054-1057). This inhibitory effect on dopaminergic neurones, which is believed to be mediated by a depolarisation blockade, is thought to be of therapeutic significance to the antipsychotic effect of neuroleptics (Grace and Bunney 1986, J. Pharmacol. Exp. Ther. 238, 1092-1100). By inference, a compound that causes an acute decrease in spontaneous firing rate of mesolimbic dopaminergic neurones could be anticipated to possess a fast-onset antipsychotic potential. The presence of KCNQ subunits on DA neurons in the VTA in rodents is well-documented but their functionality is unknown (Saganich et al. 2001, J. Neurosci. 21(13)4609-4624; Cooper et al. 2001, J. Neurosci., 21(24)9529-9540). Consequently, it was studied *in vivo* whether KCNQ openers could acutely inhibit spontaneous activity of DA neurons in the VTA.

Subjects. Male Wistar rats (Harlan, The Netherlands) weighing 270-340 g were used. The animals were housed under a 12-hr light/dark cycle under controlled conditions for regular in-door temperature (21±2°C) and humidity (55±5%) with food and tap water available ad libitum.

Experimental procedure. The rats were anaesthetised with an intraperitoneal injection of chloral hydrate (400 mg/kg). A femoral vein catheter was then inserted for supplementary anaesthetic injections (100 mg/kg) and drug administration. Animals were then mounted in a stereotaxic frame, the skull was exposed, and a hole (0.5 x 0.5

cm) was drilled above the ventral tegmental area. Extracellular single-cell recordings were performed using electrodes pulled from glass capillaries and filled with 2% Pontamine Sky Blue in 2 M NaCl. The tip of the electrode was broken under microscopic control, yielding an impedance of 2.0 – 8.0 MΩ at 135 Hz. The electrode was then lowered into the brain, using a hydraulic microdrive, aimed at the following coordinates: 5.5 – 5.0 mm posterior to Bregma; 0.5 – 0.9 mm lateral to the midline. Extracellular action potentials were amplified, discriminated and monitored on an oscilloscope and an audiomonitor. Discriminated spikes were collected and analysed using Spike 2 software (Cambridge Electronic Design Ltd., Cambridge, UK) on a PC-based system connected to a CED 1401 interface unit (Cambridge Electronic Design Ltd.). Presumed dopaminergic neurons were typically found 7.0 – 8.5 mm beneath the brain surface and were characterised by (1) a slow and irregular firing pattern (0.5 – 10 Hz), and (2) triphasic action potentials with a predominant positive component, a negative component followed by a minor positive component, with an overall duration > 2.5 ms (Bunney et al. 1973, J. Pharmacol. Exp. Ther., 185, 560-571.).

Administration of compounds. Once a stable basal firing rate was obtained, cumulated doses of N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)-phenyl) carbamic acid ethyl ester; dose range 0.3-6.0 mg/kg; volume range 0.15-1.0 ml/kg), 2-Cyclopentyl-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide (dose range 0.03-0.3 mg/kg; volume range 0.1-1.0 ml/kg) or N-(2,6-Dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide (dose range 0.03-0.5 mg/kg; volume range 0.12-1.0 ml/kg) were administered i.v., each injection being separated by at least 3 min. These i.v. doses match the s.c. dose range of 0-10 mg/kg.

Statistical analysis. Drug effects were assessed by statistical comparison of the mean firing rate calculated from the 2 – 3 min period immediately before the first drug administration (baseline) to the mean firing rate calculated from at least 60 s at the maximal drug effect. Data were analysed statistically by a one-way ANOVA followed by Student-Newman-Keuls posthoc test. A p-value less than 0.05 was considered significant.

Results. As can be seen from Table 1, N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)-phenyl) carbamic acid ethyl ester, 2-Cyclopentyl-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide, and N-(2,6-Dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide all significantly, and dose-dependently inhibited the spontaneous DA cell firing in the

VTA of anaesthetised rats following acute administration of compound. This data support a potential for these compounds to posses a fast-onset antipsychotic potential.

Table 1. Effects of compounds on spontaneous DA cell firing in the VTA of anaesthetised rats.

Cumulated dose (mg/kg)	N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)-phenyl) carbamic acid ethyl ester	2-Cyclopentyl-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide	N-(2,6-Dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide
0 (Vehicle)	97.5 ± 1.2 (6)	97.8 ± 0.7 (8)	97.5 ± 0.8 (10)
0.03	-	95.1 ± 1.9 (4)	89.8 ± 4.5 (5)
0.1	-	88.2 ±2.8 (5) *	81.0 ± 4.0 (5) **
0.25	-	-	74.1 ± 6.3 (4) ***
0.3	95.4 ± 5.0 (4)	74.6 ± 3.6 (4) ***	-
0.5	-	-	68.1 ± 6.0 (4) ***
0.6	-	64.1 ± 7.1 (2) ***	-
0.9	-	55.8 ± 6.5 (2) ***	-
1.0	90.5 ± 4.6 (5)	-	57.1 ± 7.9 (3) ***
2.0	81.1 ± 5.1 (5) *	-	-
4.0	67.1 ± 3.7 (4) ***	-	-
6.0	60.6 ± 0.7 (2) ***	-	-

Mean ± standard error of the mean. Spontaneous DA cell firing rates expressed as a percentage of baseline firing rate; n is indicated in brackets; * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$ compared to baseline (pre-drug administration activity).

Example 2. Amphetamine challenge, rat.

D-amphetamine administration to rodents stimulates an increase in locomotor activity via mesolimbic dopamine receptors in the nucleus accumbens. While psychostimulant psychosis may not model all forms of schizophrenia, it may have applicability to paranoid schizophrenia and non-schizophrenic psychotic disorders (Krystal et al. pp. 214-224 *in* Neurobiology of Mental Illness ISBN 0-19-511265-2). It is believed that inhibition of the amphetamine-induced increase in locomotor activity is a reliable method for the evaluation of compounds with an antipsychotic potential (Ögren et al.,

European J. Pharmacol. 1984, 102, 459-464). In the following experiment, it was tested if the inhibition of spontaneous DA neurons in the mesolimbic circuit that was assessed above, could be translated into behavioral antipsychotic endpoint.

Subjects. Male Wistar rats (Taconic, Denmark) weighing 170-240 g are used. The animals were housed under a 12-hr light/dark cycle under controlled conditions for regular in-door temperature (21±2°C) and humidity (55±5%) with food and tap water available ad libitum. Eight rats were used at each dose level and in the parallel control group receiving the vehicle to the test compound plus d-amphetamine and the group receiving vehicle injections only.

Experimental procedure. The experiment is made in normal light conditions in an undisturbed room. The test substance is injected 30 min before s.c. before the injection of d-amphetamine sulphate (0.5 mg/kg). Immediately after injection of d-amphetamine, the rats are placed individually in the test cages that are placed in a U-frame, equipped with 4 infrared light sources and photocells. The light beams cross the cage 4 cm above the cage floor. Recording of a motility count requires interruption of adjacent light beams, thus avoiding counts induced by stationary movements of the rat. Motility (counts) is recorded for a period of 2 hours. The mean motility induced by vehicle (saline) treatment in the absence of d-amphetamine is used as baseline. The 100 per cent effect of d-amphetamine is accordingly calculated to be total motility counts minus baseline. The response in groups receiving test compound is thus determined by the total motility counts minus baseline, expressed in per cent of the similar result recorded in the parallel amphetamine control group. The per cent responses are converted to per cent inhibition from which ED50 values are calculated by means of log-probit analyses. In a parallel set of data, the potential sedative properties (motility inhibition) of the test compounds are evaluated using essentially the same procedure with the exception of not administering d-amphetamine-sulphate at the initiation of locomotor assessment.

Results. As can be seen from Table 2, N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)-phenyl) carbamic acid ethyl ester, N-(2,6-Dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide, 2-Cyclopentyl-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide all produced an inhibition of the d-amphetamine induced hyperactivity in rats. The potency with which their effects were exerted was stronger than their potency to inhibit

locomotor activity, that is, the inhibition of amphetamine-induced hyperactivity could not be explained by sedative properties of the compounds. Rather, their efficacy would reflect an antipsychotic potential of N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)-phenyl) carbamic acid ethyl ester, N-(2,6-Dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide and 2-Cyclopentyl-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide. Since lithium is well accepted as efficacious for the treatment of acute mania and the prophylaxis of bipolar disorders (Goldberg 2000, J. Clin. Psychiatry 61 (Suppl. 13), 12-18), while olanzapine is accepted for its efficacy for the treatment of schizophrenia, and both lithium and olanzapine were efficacious in this model, these data support a potential for N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)-phenyl) carbamic acid ethyl ester, N-(2,6-Dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide, 2-Cyclopentyl-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide to treat mania and bipolar disorder as well as schizophrenia.

Table 2. Effects of compounds on amphetamine-induced hyperactivity in the rat.

Compound	Amphetamine antagonism ED50 (mg/kg) ± std.dev.	Motility inhibition ED50 (mg/kg) ± std.dev.
N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)-phenyl) carbamic acid ethyl ester	2,3 (1,2)	>8,1
N-(2,6-Dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide	2,1 (1,5)	7,6 (4,8)
2-Cyclopentyl-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide	2,6 (2,3)	5,3 (2,6)
Lithium-chloride	12 (1,7)	>40
Olanzapine	0,21 (1,7)	0,72 (2,4)

Example 3. Microdialysis, rat.

It is well-known that psychostimulants increase locomotor activity via an increase in extracellular DA levels in the nucleus accumbens, which is the terminal area of the mesolimbic DA projections (Guix et al., 1992, Neurosci. Lett., 138(1), 137-140; Moghaddam et al., 1989, Synapse, 4(2), 156-161). It is also known, that the antagonistic effect of antipsychotics on stimulant-induced hyperlocomotion is related to the effect of antipsychotics to inhibit the stimulated DA levels in the nucleus accumbens (Broderick et al., 2004, Prog. Neuropsychopharmacology and Biol. Psych., 28, 157-171). Thus, the nucleus accumbens is an accepted neuroanatomical site for testing reversal of positive symptoms of psychosis. Consequently, the following experiments were conducted to investigate the effect of N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)-phenyl) carbamic acid ethyl ester, 2-Cyclopentyl-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide, N-(2,6-Dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide on baseline and amphetamine-evoked levels of DA in the nucleus accumbens of freely moving rats. The experiments were conducted such that the data may be associated with the behavioural data obtained above.

Subjects. Male Sprague-Dawley rats (Charles River), initially weighing 275-300 g, were used. The animals were housed under a 12-hr light/dark cycle under controlled conditions for regular in-door temperature (21±2°C) and humidity (55±5%) with food and tap water available ad libitum.

Surgery. Animals were anaesthetized with hypnorm/dormicum (2 ml/kg s.c.) and intracerebral guide cannulas (CMA/12) were stereotaxically implanted, positioning the dialysis probe tip in the nucleus accumbens (co-ordinates: 1.7 mm anterior to bregma, –1,2 mm lateral to bregma, 8.0 mm ventral to the dura). Anchor screws and acrylic cement was applied for fixation of the guide cannula. The body temperature of the animals was maintained at 37°C by means of a rectal probe and a heating plate. The rats were allowed to recover from surgery for 2 days, housed singly in cages.

Experimental procedure. On the day of the experiment, a microdialysis probe (CMA/12, 0,5 mm diameter, 2 mm length) was inserted through the guide cannula of the conscious animal. The probes were connected to a microinjection pump via a dual channel swivel which allowed the animals unrestricted movements. Perfusion of the microdialysis probe with filtered Ringer solution (145 mM NaCl, 3 mM KCl, 1 mM $MgCl_2$, 1,2 mM $CaCl_2$) was maintained for the duration of the experiment at a constant flow rate of 1 µL/min. After 180 min of stabilisation, the experiments were

initiated. Dialysates were collected every 20 min. After the experiments the rats were sacrificed by decapitation, their brains removed, frozen and sliced for probe placement verification.

Administration of compounds. 2-Cyclopentyl-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide (5 mg/kg), N-(2,6-Dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide (5 mg/kg), retigabine (8,1 mg/kg) or vehicle (10% 2-hydroxy-propyl-beta-cyclodextrin, isotonic, pH 5-7) was administered subcutaneously in a volume of 2.5 ml/kg. Thirty min after the first administration dex-amphetamine sulphate (0.5 mg/kg s.c.) was administered.

Analysis of dialysate. The concentration of dopamine (DA) in the dialysates was assessed by means of HPLC with electrochemical detection. The dialysate constitutents were separated by reverse phase liquid chromatography (ODS 150 x 3 mm, 3 µM). Mobile phase consisted of 90 mM NaH_2PO_4, 50 mM sodium citrate, 367 mg/l sodium 1-octanesulfonic acid, 50 µM EDTA and 8% acetonitrile (pH 4.0) at a flow rate of 0.5 ml/min. Electrochemical detection of DA was accomplished using a coulometric detector; potential set at E1 = –75 mV and E2 = 300 mV (guard cell at 350 mV) (Coulochem II, ESA). The dialysate levels of DA in the three dialyse samples preceding the administration of compound were averaged and used as baseline level of DA (100%)

Statistical analysis. The dialysate levels of DA in the three dialyse samples preceding the administration of compound were averaged and used as baseline level of DA (100%)

Data were analysed using repeated measure analyses of variance followed by post hoc tests (Tukey test), when appropriate. *$P < 0.05$ were considered significant.

Results. As can be seen in Table 3, N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)-phenyl) carbamic acid ethyl ester ($P < 0.001$), 2-Cyclopentyl-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide ($P < 0.05$) and N-(2,6-Dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide ($P = 0.002$) significantly dampened the amphetamine-induced increase in extracellular levels of DA in the nucleus accumbens of freely moving rats. Neither 2-Cyclopentyl-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide, N-(2,6-Dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide nor retigabine significantly affected the basal extracellular DA level in this region (data not shown). These data suggest that the antagonistic effect of N-(2-amino-4-(4-

fluorobenzylamino)-phenyl) carbamic acid ethyl ester, 2-Cyclopentyl-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide, and N-(2,6-Dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide on amphetamine-induced activity in rats seen above, i.e. antipsychotic activity, is indeed associated with a dampening of provoked DA levels in the nucleus accumbens which further strengthens the antipsychotic potential of these compounds. The observation that merely provoked levels of DA were affected, but not basal levels of DA, suggests a low risk of causing anhedonia, a trait that is transiently, but frequently, observed with clinically used antipsychotics (Guys: I have heard this mentioned at several lectures but am searching for a reference!).

Table 3. Effects of compounds on the amphetamine-evoked increase in DA levels in the nucleus accumbens of freely moving rats.

Time (min)	Amphetamine + vehicle % of baseline	Amphetamine + 2-Cyclopentyl-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide (5 mg/kg) % of baseline	Amphetamine + N-(2,6-Dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide (5 mg/kg) % of baseline	Amphetamine + N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)-phenyl) carbamic acid ethyl ester (8,1 mg/kg) % of baseline
-40	91 ± 6	95 ± 6	108 ± 5	105 ± 3
-20	96 ± 5	106 ± 5	100 ± 3	99 ± 6
0	112 ± 7	99 ± 4	91 ± 4	96 ± 6
20	168 ± 19	125 ± 9	112 ± 12	160 ± 11
40	338 ± 27	264 ± 39	227 ± 46	241 ± 33
60	375 ± 46	265 ± 17*	262 ± 53*	221 ± 26*
80	319 ± 59	231 ± 22	195 ± 38*	217 ± 14*
100	232 ± 48	167 ± 25	172 ± 24	173 ± 9
120	162 ± 37	109 ± 11	166 ± 32	139 ± 9
140	129 ± 27	93 ± 15	129 ± 35	120 ± 9

Normalised DA levels in the nucleus accumbens of freely moving rats are shown. * P < 0.05 compared to amphetamine-vehicle group, same time.

Example 4. Amphetamine sensitisation, mouse.

Clinical data imply that amphetamine-naïve schizophrenic and bipolar patients display an exaggerated response to a first dose of amphetamine implying that these patients may show a dopaminergic sensitisation (Strakowski et al. 1996, Biol. Psychiatry 40, 872-880, Lieberman et al. 1987, Psychopharmacology, 91, 415-433, Strakowski et al., 2001, CNS Drugs 15, 701-708). This phenomenon is modelled in rodents when repeated intermittent administration of amphetamine leads to a progressive increase in the behavioral response to an amphetamine challenge, a phenomenon known as behavioral sensitisation (Robinson and Berridge, Brain Research Rev. 1993, 18(3):247-91). The mesolimbic dopamine pathway is believed to be the major neural circuit involved in this behavioral sensitisation (Robinson and Becker, Brain Research 1986, 396(2):157-98). Inhibition of the behavioral response to an acute amphetamine challenge in sensitised animals is proposed as a model for evaluating the antipsychotic or antimanic potential of compounds.

Subjects. Male NMRI mice (Charles River) weighing approx. 35 g are used. The animals were housed 6 mice pr cage in a 12-hr light/dark cycle under controlled conditions for regular in-door temperature (21±2°C) and humidity (55±5%) with food and tap water available ad libitum. 12 mice are used pr experimental group.

Experimental procedure. All mice are pre-treated once daily for five days with either d-amphetamine sulphate (2.5 mg/kg s.c.) or saline (10 ml/kg). For the 17 days between the last day of pre-treatment and the test day, the animals are kept in their homecage receiving the startard care as described above. The experiment is performed under normal light conditions in an undisturbed room. The mice are treated with test substance or vehicle and placed individually in the test cages for 30 min. The mice are then challenged with D-amphetamine sulphate (1.25 mg/kg s.c.) or saline (5 ml/kg) and replaced in the test-cage and data acquisition is begun. 5 x 8 infrared light sources and photocells interspaced by 4 cm monitor the locomotor activity. The light beams cross the cage 1.8 cm above the bottom of the cage. The recording of a motility count requires interruption of adjacent light beams, thereby avoiding counts induced by stationary movements of the mice.

Administration of compounds. Amphetamine-pretreated mice and vehicle-pretreated mice were s.c. treated with N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)-phenyl) carbamic acid ethyl ester (0-10 mg/kg), 2-Cyclopentyl-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide (0-5 mg/kg) or N-(2,6-Dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide (0-5 mg/kg) or vehicle (10% 2-hydroxy-propyl-beta-cyclodextrin, isotonic, pH 5-7, 5 ml/kg) 30 min prior to the data acquisition.

Data analyses. The total counts obtained in the 30 min test were averaged pr animal group and used for calculation of drug effects in the following manner: The average motility induced by an amphetamine challenge in amphetamine-pretreated animals is used as the sensitised response. The average motility induced by a vehicle challenge to vehicle-pretreated animals is used as a baseline motility response. The baseline value is subtracted from the sensitized amphetamine response value and set as 100% i.e. the sensitised response. This calculation is repeated for each dose group and the value for each dose-group is subsequently expressed relative to the 100% value. That is, the response in amphetamine-sensitized groups receiving test compound is thus determined as the sensitised response minus the baseline motility, expressed in per cent of the similar result recorded in the sensitized amphetamine response group. The percent responses are converted to percent inhibition and exposed to log-probit analysis thus producing an ED50 for inhibiting the sensitised response. Similarly an ED50 for inhibiting baseline motility is calculated by expressed the motility response in vehicle-pretreated, vehicle-challenged, drug-treated animals relative to the baseline motility response. A therapeutic index value can subsequently be calculated by dividing the first ED50 by the second.

Results. As can be seen in Table 4, N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)-phenyl) carbamic acid ethyl ester, N-(2,6-Dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide and 2-Cyclopentyl-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide as well as that antimanic compound lithium, and the antipsychotic olanzapine, all inhibit the hyperactivity induced by an amphetamine challenge in sensitised mice. The potency with which these compounds exert this effect is stronger than the potency with which these compounds inhibit baseline motility. That is, the compounds posses a calming effect, i.e. antipsychotic/antimanic effect, that is separable from its sedative effects (i.e. therapeutic index > 1). This separation is characteristic for neuroleptics (Kapur and Mamo 2003, Biol. Psych. 27(7), 1081-1090) and thus support an

antipsychotic/antimanic potential for N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)-phenyl) carbamic acid ethyl ester, N-(2,6-Dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide, 2-Cyclopentyl-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide.

Table 4. Effects of compounds on a sensitised behavioural response to amphetamine in mice.

Compound	Inhibition of amphetamine sensitised response. ED50 (± S.D.) (mg/kg)	Inhibition of baseline motility. ED50 (± S.D.) (mg/kg)	Therapeutic index
N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)-phenyl) carbamic acid ethyl ester	4,4 (1,4)	7,6 (1,3)	2
N-(2,6-Dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide	1,6 (1,2)	>2,5	>1
2-Cyclopentyl-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide	1,2 (1,3)	2,2 (1,3)	2
N-(4,6-Dimethyl-2-morpholin-4-yl-pyrimidin-5-yl)-2-(4-fluoro-henyl)-acetamide	0,4	2,2	5
Hexanoic acid (2,6-difluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide	2,4	>5	>2
2-Cyclopentyl-N-	0,9	2,5	3

(4,6-dimethyl-2-morpholin-4-yl-pyrimidin-5-yl)-acetamide			
N-(2-Bromo-4-morpholin-4-yl-6-trifluoromethyl-phenyl)-propionamide	3,1	6,0	2
N-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-3,3-dimethyl-butyramide	1,4	3,1	2
[2-Amino-4-(2,4,6-trimethyl-benzylamino)-phenyl]-carbamic acid ethyl ester	1,7	4,3	3
2-Cyclopentyl-N-(2-methoxy-6-methyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide	1,7	3,0	2
Lithium-cloride	34 (7,2)	>>40	>>1
Olanzapine	0,11 (1,4)	>0,31	>3

Example 5. Conditioned avoidance, rat.

In the conditioned avoidance response (CAR) model, rats are trained to respond to a stimulus within a fixed time by moving from one place to another in order to avoid a footshock. Antipsychotics selectively suppress the avoidance response within a certain dose-range without suppressing escape behavior elicited by the appearance of

the footshock. The CAR model is considered to be a predictive and reliable animal model that is sensitive to compounds with an antipsychotic potential. Thus, all clinically effective antipsychotics have been shown to inhibit CAR (Wadenberg and Hicks, Neuroscience and Biobehav Rev 23, 851-862, 1999).

Subjects. Male Wistar rats (Taconic, Denmark) weighing 150 g at the beginning of the study are used. The rats are housed in pairs and maintained on a 12 h light/dark cycle (lights on 06:00). The animals are fed once daily (approx. 6 pellets/rat) in order to keep the rats at 80% of their free-feeding weight. Water is available ad libitum. Temperature (21 ± 1°C) and relative humidity (55 ± 5%) are automatically controlled. Experimental procedure. Conditioned avoidance testing is conducted using four automated shuttle-boxes (ENV-010M, MED-Associates) each placed in a sound-attenuated chamber. Each box is divided into two compartments by a partition with an opening. The position of the animal and crossings from one compartment to the other are detected by two photocells placed on either side of the dividing wall. Upon presentation of the conditioned stimuli (CS), tone and light, the animals have 10s to cross to the other compartment of the shuttle-box in order to turn the CS off (end the trial) and avoid the appearance of the unconditioned stimulus (UCS). If the rat remains in the same compartment for more than 10s, the UCS is presented as 0.5 mA scrambled foot-shocks until escape is performed or 10s in maximal duration. The following behavioural variables are evaluated: avoidance (response to CS within 10s); escape (reponse to CS + UCS); escape failures (failure to respond); intertrial crosses and locomotor activity. The rats are habituated to the shuttle-box 3 min before each test session. During training each test session consists of 30 trials with intertrial intervals varying randomly between 20s and 30s. Training is carried until the rats display an avoidance of 80% or more, on 3 consecutive days. A test is preceded by a pre-test the day before giving rise to a baseline value for each animal, thus the animals serve as their own control. Seven to eight rats are used at each dose level. A parallel control group receiving the vehicle of the test compound is also included.

Administration of compound. N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)-phenyl) carbamic acid ethyl ester (5 and 10 mg/kg), N-(2,6-Dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide (2,5 and 5 mg/kg) and 2-Cyclopentyl-N-(2,6-dimethyl-4-

morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide (2,5 and 5 mg/kg) were administered s.c. 30 min before the test, in a volume of 5 ml/kg. All compounds were dissolved in a vehicle of 10% 2-hydroxy-propyl-beta-cyclodextrin (isotonic with glucose, pH 5-7).

Statistical analyses. The effects of compounds on avoidance and escape failure behaviours were statistically evaluated by means of a two-way repeated measures ANOVA followed by post hoc comparisons (Student-Newman-Keuls Method) when appropriate. P-levels < 0.05 were considered statistically significant.

Results. As can be seen in Table 5, N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)-phenyl) carbamic acid ethyl ester, 2-Cyclopentyl-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide, and N-(2,6-Dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide all significantly reduced the number of avoidances indicative of an antipsychotic-like activity of 2-Cyclopentyl-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide and N-(2,6-Dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide (5 mg/kg) and N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)-phenyl) carbamic acid ethyl ester (10 mg/kg). None of the tested doses caused any incidences of escape failures, corresponding to a lack of effect on motor performance (data not shown). In conclusion, these data support an antipsychotic potential of N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)-phenyl) carbamic acid ethyl ester, N-(2,6-Dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide, 2-Cyclopentyl-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide.

Table 5. Effects of compounds on the conditioned avoidance response in rats.

Treatment	% inhibition of avoidance (Std.dev.) Relative to baseline.
Vehicle (10%Hpbeta)	-2 (4,2)
N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)-phenyl) carbamic acid ethyl ester, 5 mg/kg	1 (6,7)
N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)-phenyl) carbamic acid ethyl ester, 10 mg/kg	59 (37) *** P < 0.001

2-Cyclopentyl-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide, 2,5 mg/kg	5 (3,5)
2-Cyclopentyl-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide, 5 mg/kg	65 (36) *** P < 0.001
N-(2,6-Dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide, 2,5 mg/kg	1 (14)
N-(2,6-Dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide, 5 mg/kg	71 (26) *** P < 0.001

Example 6. Forced swim test, mouse.

The schizophrenic spectrum of symptoms involves a cluster of negative symptoms including anhedonia, social withdrawal and emotional flattening. Such symptoms are inadequately treated by currently available antipsychotics (Duncan et al. 2004, Schizoph. Res., 71(2-3), 239-248; Meltzer et al. 1986, J. Clin. Psychopharmacol., 6(6), 329-338). The forced swim is test is a widely and frequently used model for preclinical evaluation of antipressant activity (Porsolt et al. 1977, Arch. Int. Pharmacodyn. 229, 327-336). In order to test whether N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)-phenyl) carbamic acid ethyl ester, 2-Cyclopentyl-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide or N-(2,6-Dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide could have an antidepressant-like or mood elevating effect, these compounds were tested in the mouse forced swim test.

Subjects. Male NMRI mice (Charles River) weighing 23-25 g were used. The mice were kept 8 mice pr cage in a 12-hr light/dark cycle under controlled conditions for regular in-door temperature (21±2°C) and humidity (55±5%) with food and tap water available ad libitum. 8 mice weree used pr experimental group.

Experimental procedure. The mice were placed in 2000 ml beaker containing 1200 ml of tempered water (25°C) and left to swim for 6 min. The performance of the mice was videorecorded, digitalized and analysed by means of a digital analysis system (Bioobserve). The time spent immobile for the last 3 min. of the test session was quantified for each mouse.

Treatment. 30 min. before the test, mice were treated s.c. with N-(2,6-Dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide, 2-Cyclopentyl-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide or vehicle (10-%-2-OH-propyl-cyclodextrin, 10 ml/kg). In addition as positive control, imipramine-HCl (40 mg/kg) and a saline control (10 ml/kg) was included.

Analyses. The time spent immobile was statistically compared across the experimental groups against the relevant control group by means of one-way analysis of variance. A post-hoc test (Student-Newman-Keuls) was employed when appropriate. P-levels < 0.05 were considered significant.

Results. As can be seen from Table 6, 2-Cyclopentyl-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide and N-(2,6-Dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide both significantly reduced the time spent immobile during the 3-6 min swim in mice. Their efficacy was inferior to, yet comparable to, the effect of an antidepressant dose of imipramine-HCl. In contrast, the antipsychotic olanzapine had only a weak effect in this test which is in line with the observation that this compound has an inadequate effect on negative symptoms in humans. These data support an antidepressant potential of 2-Cyclopentyl-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide and N-(2,6-Dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide which may translate into a potential to treat negative symptoms in schizophrenic patients.

Table 6. Effects of compounds on immobility in the mouse forced swim test.

Dose: mg/kg	2-Cyclopentyl-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide	N-(2,6-Dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide	Olanzapine Immobility in % (± S.D.)	Imipramine-HCl Immobility in % (± S.D.)

	Immobility in % (± S.D.)	Immobility in % (± S.D.)		
Vehicle	100 (6,6)	100 (6,6)	100 (6,61)	100 (7,1)
0,31	-	-	96 (14)	-
1,3	97,5 (6,3)	102 (4,6)	95 (11)	-
2,5	97 (6,7)	96,7 (7,5)	-	-
5,0	81,0 (18) *	82,3 (20) *	-	-
40	-	-	-	73,8 (22) *

Example 6. Relative efflux through the KCNQ2 channel.

This exemplifies a KCNQ2 screening protocol for evaluating compounds of the present invention. The assay measures the relative efflux through the KCNQ2 channel, and was carried out according to a method described by Tang et al. (Tang, W. et. al., *J. Biomol. Screen.* **2001**, 6, 325-331) for hERG potassium channels with the modifications described below.

An adequate number of CHO cells stably expressing voltage-gated KCNQ2 channels were plated at a density sufficient to yield a mono-confluent layer on the day of the experiment. Cells were seeded on the day before the experiment and loaded with 1 µCi/ml [^{86}Rb] over night. On the day of the experiment cells were washed with a HBSS-containing buffer. Cells were pre-incubated with drug for 30 minutes and the $^{86}Rb^+$ efflux was stimulated by a submaximal concentration of 15 mM KCl in the continued presence of drug for additional 30 minutes. After a suitable incubation period, the supernatant was removed and counted in a liquid scintillation counter (Tricarb). Cells were lysed with 2 mM NaOH and the amount of $^{86}Rb^+$ was counted. The relative efflux was calculated $((CPM_{super}/(CPM_{super}+ CPM_{cell}))_{Cmpd}/ (CPM_{super}/(CPM_{super}+ CPM_{cell}))_{15mM\ KCl})*100-100$.

The compounds of the invention have an EC_{50} of less than 20000nM, in most cases less than 2000 nM and in many cases less than 200 nM. Accordingly, the compounds

of the invention are considered to be useful in the treatment of diseases associated with the KCNQ family potassium channels.

All non-patent references, patents, and patent applications cited and discussed in this specification are incorporated herein by reference in their entirety and to the same extent as if each was individually incorporated by reference.

Claims

1. A method for treating or reducing the symptoms of schizophrenia, said method comprising administering to a host in need thereof an effective amount of a compound able to selectively increase the ion flow through KCNQ potassium channels.
2. The method according to claim 1 wherein positive symptoms of schizophrenia are reduced.
3. The method according to claim 1 wherein negative symptoms of schizophrenia are reduced.
4. The method according to claim 1 wherein cognitive symptoms of schizophrenia are reduced.
5. The method according to claim 1 wherein one or more of positive, negative and cognitive symptoms of schizophrenia are reduced.
6. The method according to claim 1 wherein the symptoms of one or more of the schizophrenia subtypes selected from the group consisting of the catatonic-subtype, the paranoid-subtype, the disorganized-subtype and the residual-subtype are reduced.
7. The method according to any of the claims 1-6 wherein said compound able to selectively increase the ion flow through KCNQ potassium channels is effective in a model predictive for an anti-psychotic potential of said compound.
8. The method according to claim 7 wherein said model is selected from the group consisting of the acute stimulant-induced hyperactivity test, the sensitised amphetamine-induced hyperactivity test, the conditioned avoidance test, the spontaneous firing of mesolimbic DA cells test and the mouse forced swim test.
9. The method according to any of the claims 7-8 wherein said compound is effective in more than one model predictive for an anti-psychotic potential of said compound.
10. The method according to any of the claims 1-9 wherein said compound does not to any reasonably extent manifest any side-effects associated with the mechanism of action of compounds known to treat schizophrenia.

11. The method according to claim 10 wherein said side effects associated with compounds known to treat schizophrenia is mediated directly through dopamine D2 receptor modulation.
12. The method according to any of the claims 1-11 wherein said compound is administered in an amount of more than 1 mg/day.
13. The method according to claim 12 wherein said compound is administered in an amount of more than 5 mg/day, more than 10 mg/day or more than 50 mg/day.
14. The method according to claim 12 or 13 wherein said amount is administered once daily or more than once daily.
15. The method according to any of the claims 1-14 wherein said compound has a fast-onset of action.
16. The method according to any of the claims 1-14 wherein the symptoms of schizophrenia are reduced faster than known compounds for treating said symptoms of schizophrenia.
17. The method according to claim 15 or claim 16 wherein the said symptoms of schizophrenia are reduced after two weeks, preferably after one week, even more preferred within one week, even more preferred after two days, even more preferred within two days and most preferably after a day.
18. A method for treating or reducing the symptoms of schizophrenia, said method comprising administering to a host in need thereof an effective amount of a compound able to selectively increase the ion flow through KCNQ potassium channels and wherein said compound able to increase the ion flow through KCNQ potassium channels is effective in a model predictive for an anti-psychotic potential of said compound.
19. The method according to claim 18 wherein said model predictive for an anti-psychotic potential of said compound is selected from the group consisting of the acute stimulant-induced hyperactivity test, the sensitised amphetamine-induced hyperactivity test, the conditioned avoidance test, the spontaneous firing of mesolimbic DA cells test and the mouse forced swim test.
20. The method according to claim 19 wherein said compound is effective in more than one of said models predictive for an anti-psychotic potential.
21. The method according to any of the claims 18-20 wherein positive symptoms of schizophrenia are reduced.

22. The method according to any of the claims 18-20 wherein negative symptoms of schizophrenia are reduced.

23. The method according to any of the claims 18-20 wherein cognitive symptoms of schizophrenia are reduced.

24. The method according to any of the claims 18-20 wherein one or more of positive, negative and cognitive symptoms of schizophrenia are reduced.

25. The method according to any of the claims 18-20 wherein the symptoms of one or more of the schizophrenia subtypes selected from the group consisting of the catatonic-subtype, the paranoid-subtype, the disorganized-subtype, and the residual-subtype, are reduced.

26. The method according to any of the claims 18-25 wherein said compound does not to any reasonably extent manifest any side-effects associated with the mechanism of action of compounds known to treat schizophrenia.

27. The method according to claim 26 wherein said side effects associated with compounds known to treat schizophrenia is mediated directly through dopamine D2 receptor modulation.

28. The method according to any of the claims 18-27 wherein said compound is administered in an amount of more than 1 mg/day.

29. The method according to claim 28 wherein said compound is administered in an amount of more than 5 mg/day, more than 10 mg/day or more than 50 mg/day.

30. The method according to claim 28 or 29 wherein said amount is administered once daily or more than once daily.

31. The method according to any of the claims 18-30 wherein said compound has a fast-onset of action.

32. The method according to any of the claims 18-31 wherein the symptoms of schizophrenia are reduced faster than known compounds for treating said symptoms of schizophrenia.

33. The method according to claim 31 or claim 32 wherein the said symptoms of schizophrenia are reduced after two weeks, preferably after one week, even more preferred within one week, even more preferred after two days, even more preferred within two days and most preferably after a day.

34. A method for treating or reducing the symptoms of schizophrenia, said method comprising administering to a host in need thereof an effective amount of a

compound able to selectively increase the ion flow through KCNQ potassium channels and wherein said compound does not to any reasonably extent manifest any side-effects associated with compounds known to treat schizophrenia.

35. The method according to claim 34 wherein said side-effects associated with compounds known to treat schizophrenia is mediated directly through dopamine D2 receptor modulation.

36. The method according to claim 34 or 35 wherein positive symptoms of schizophrenia are reduced.

37. The method according to claim 34 or 35 wherein negative symptoms of schizophrenia are reduced.

38. The method according to claim 34 or 35 wherein cognitive symptoms of schizophrenia are reduced.

39. The method according to claim 34 or 35 wherein one or more of positive, negative and cognitive symptoms of schizophrenia are reduced.

40. The method according to claim 34 or 35 wherein the symptoms of one or more of the schizophrenia subtypes selected from the group consisting of the catatonic-subtype, the paranoid-subtype, the disorganized-subtype, and the residual-subtype, are reduced.

41. The method according to any of the claims 34-40 wherein said compound able to selectively increase the ion flow through KCNQ potassium channels is effective in a model predictive for an anti-psychotic potential of said compound.

42. The method according to claim 41 wherein said model is selected from the group consisting of the acute stimulant-induced hyperactivity test, the sensitised amphetamine-induced hyperactivity test, the conditioned avoidance test, the spontaneous firing of mesolimbic DA cells test and the mouse forced swim test.

43. The method according to any of the claims 41-42 wherein said compound is effective in more than one model predictive for an anti-psychotic potential of said compound.

44. The method according to any of the claims 34-43 wherein said compound is administered in an amount of more than 1 mg/day.

45. The method according to claim 44 wherein said compound is administered in an amount of more than 5 mg/day, more than 10 mg/day or more than 50 mg/day.

46. The method according to claim 44 or 45 wherein said amount is administered once daily or more than once daily.

47. The method according to any of the claims 34-46 wherein said compound has a fast-onset of action.

48. The method according to any of the claims 34-47 wherein the symptoms of schizophrenia are reduced faster than known compounds for treating said symptoms of schizophrenia.

49. The method according to claim 47 or claim 48 wherein the said symptoms of schizophrenia are reduced after two weeks, preferably after one week, even more preferred within one week, even more preferred after two days, even more preferred within two days and most preferably after a day.

50. A method for treating or reducing the symptoms of schizophrenia, said method comprising administering to a host in need thereof an effective amount of a compound able to selectively increase the ion flow through KCNQ potassium channels and wherein said compound is administered in an amount of more than 1 mg/day.

51. The method according to claim 50 wherein said compound is administered in an amount of more than 5 mg/day, more than 10 mg/day or more than 50 mg/day.

52. The method according to claim 50 or 51 wherein said amount is administered once daily or more than once daily.

53. The method according to any of the claims 50-52 wherein positive symptoms of schizophrenia are reduced.

54. The method according to any of the claims 50-52 wherein negative symptoms of schizophrenia are reduced.

55. The method according to any of the claims 50-52 wherein cognitive symptoms of schizophrenia are reduced.

56. The method according to any of the claims 50-52 wherein one or more of positive, negative and cognitive symptoms of schizophrenia are reduced.

57. The method according to any of the claims 50-52 wherein the symptoms of one or more of the schizophrenia subtypes selected from the group consisting of the catatonic-subtype, the paranoid-subtype, the disorganized-subtype, and the residual-subtype, are reduced.

58. The method according to any of the claims 50-57 wherein said compound able to selectively increase the ion flow through KCNQ potassium channels is effective in a model predictive for an anti-psychotic potential of said compound.
59. The method according to claim 58 wherein said model is selected from the group consisting of the acute stimulant-induced hyperactivity test, the sensitised amphetamine-induced hyperactivity test, the conditioned avoidance test, the spontaneous firing of mesolimbic DA cells test and the mouse forced swim test.
60. The method according to any of the claims 58-59 wherein said compound is effective in more than one model predictive for an anti-psychotic potential of said compound.
61. The method according to any of the claims 50-60 wherein said compound does not to any reasonably extent manifest any side-effects associated with compounds known to treat schizophrenia.
62. The method according to claim 61 wherein said side effects associated with compounds known to treat schizophrenia is mediated directly through dopamine D2 receptor modulation.
63. The method according to any of the claims 50-62 wherein said compound has a fast-onset of action.
64. The method according to any of the claims 50-62 wherein the symptoms of schizophrenia are reduced faster than known compounds for treating said symptoms of schizophrenia.
65. The method according to claim 63 or claim 64 wherein the said symptoms of schizophrenia are reduced after two weeks, preferably after one week, even more preferred within one week, even more preferred after two days, even more preferred within two days and most preferably after a day.
66. A method for treating or reducing the symptoms of schizophrenia, said method comprising administering to a host in need thereof an effective amount of a compound able to selectively increase the ion flow through KCNQ potassium channels and wherein said compound has a fast-onset of action.
67. The method according to claim 66 wherein the symptoms of schizophrenia are reduced faster than known compounds for treating said symptoms of schizophrenia.

68. The method according to claim 66 or claim 67 wherein the said symptoms of schizophrenia are reduced after two weeks, preferably after one week, even more preferred within one week, even more preferred after two days, even more preferred within two days and most preferably after a day.
69. The method according to any of the claims 66-68 wherein positive symptoms of schizophrenia are reduced.
70. The method according to any of the claims 66-68 wherein negative symptoms of schizophrenia are reduced.
71. The method according to any of the claims 66-68 wherein cognitive symptoms of schizophrenia are reduced.
72. The method according to any of the claims 66-68 wherein one or more of positive, negative and cognitive symptoms of schizophrenia are reduced.
73. The method according to any of the claims 66-68 wherein the symptoms of one or more of the schizophrenia subtypes selected from the group consisting of the catatonic-subtype, the paranoid-subtype, the disorganized-subtype, and the residual-subtype, are reduced.
74. The method according to any of the claims 66-73 wherein said compound able to selectively increase the ion flow through KCNQ potassium channels is effective in a model predictive for an anti-psychotic potential of said compound.
75. The method according to claim 74 wherein said model is selected from the group consisting of the acute stimulant-induced hyperactivity test, the sensitised amphetamine-induced hyperactivity test, the conditioned avoidance test, the spontaneous firing of mesolimbic DA cells test and the mouse forced swim test.
76. The method according to any of the claims 66-75 wherein said compound is effective in more than one model predictive for an anti-psychotic potential of said compound.
77. The method according to any of the claims 66-76 wherein said compound does not to any reasonably extent manifest any side-effects associated with compounds known to treat schizophrenia.
78. The method according to claim 77 wherein said side effects associated with compounds known to treat schizophrenia is mediated directly through dopamine D2 receptor modulation.

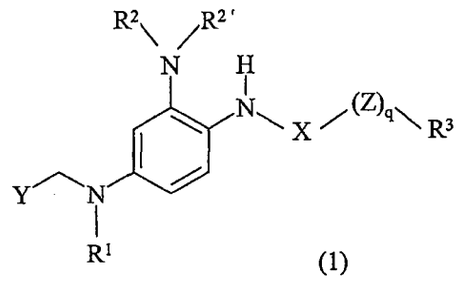
79. The method according to any of the claims 66-78 wherein said compound is administered in an amount of more than 1 mg/day.

80. The method according to claim 79 wherein said compound is administered in an amount of more than 5 mg/day, more than 10 mg/day or more than 50 mg/day.

81. The method according to claim 79 or 80 wherein said amount is administered once daily or more than once daily.

82. The method according to any of the claims 1-81 wherein said compound is a compound according to formula 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 or 9

where formula 1 is:



(1)

wherein

$\mathbf{R^1}$ is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl;

$\mathbf{R^2}$ and $\mathbf{R^{2'}}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, aryl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl;

$\mathbf{R^3}$ is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, aryl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, $NR^{10}R^{10'}$-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, $NR^{10}R^{10'}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl; wherein

R^{10} and $R^{10'}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, or
R^{10} and $R^{10'}$ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains 1, 2 or 3 further heteroatoms;

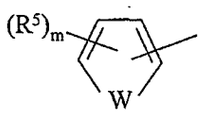
X is CO or SO_2;

Z is O or NR^4, wherein
R^4 is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl; or
R^3 and R^4 together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains 1, 2 or 3 further heteroatoms, the ring formed by R^3 and R^4 and the nitrogen atom is optionally substituted with one or more substituents independently selected from C_{1-6}-alk(en/yn)yl, aryl and aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl;

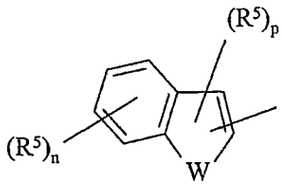
q is 0 or 1;

and

Y represents a heteroaryl of formula II or III



II



III

wherein

W is O or S;

m is 0,1, 2 or 3;

n is 0, 1, 2, 3 or 4;

p is 0 or 1; and

each $\mathbf{R^5}$ is independently selected from the group consisting of C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, aryl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl, halogen, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, -CO-$NR^6R^{6'}$, cyano, nitro, -$NR^7R^{7'}$, -S-R^8, -SO_2R^8, SO_2OR^8;

wherein

$\mathbf{R^6}$ and $\mathbf{R^{6'}}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and aryl;

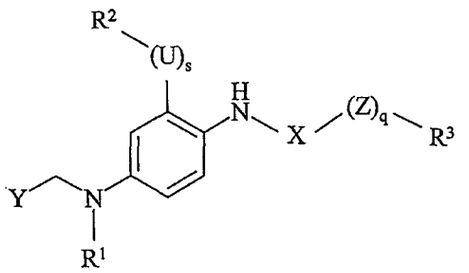
$\mathbf{R^7}$ and $\mathbf{R^{7'}}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, aryl and acyl; and

$\mathbf{R^8}$ is selected from the group consisting of C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, aryl and –$NR^9R^{9'}$; wherein

R^9 and $R^{9'}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl and C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl;

or pharmaceutically acceptable salts thereof; and

where formula 2 is:



(2)

wherein

s is 0 or 1;

U is O, S, SO_2, SO_2NR^{11}, CO-O or $CONR^{11}$; wherein
R^{11} is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; or
R^2 and R^{11} together with the nitrogen atom form a 5-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains 1, 2 or 3 further heteroatoms;

q is 0 or 1;

X is CO or SO_2; with the proviso that **q** is 0 when **X** is SO_2;

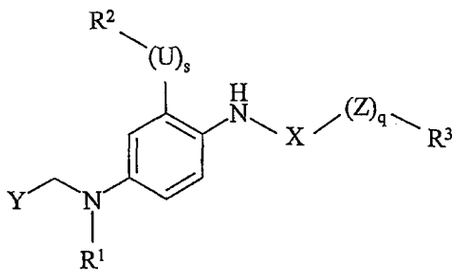
Z is O or S;

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-

R^9 and $R^{9'}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl and C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl;

or pharmaceutically acceptable salts thereof; and

where formula 2 is:



(2)

wherein

s is 0 or 1;

U is O, S, SO_2, SO_2NR^{11}, CO-O or $CONR^{11}$; wherein
R^{11} is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; or
R^2 and R^{11} together with the nitrogen atom form a 5-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains 1, 2 or 3 further heteroatoms;

q is 0 or 1;

X is CO or SO_2; with the proviso that **q** is 0 when **X** is SO_2;

Z is O or S;

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-

alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl;

$\mathbf{R^2}$ is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halogen, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, $N\mathbf{R^{10}R^{10'}}$-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, $N\mathbf{R^{10}R^{10'}}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and $N\mathbf{R^{10}R^{10'}}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; wherein

$\mathbf{R^{10}}$ and $\mathbf{R^{10'}}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, or

$\mathbf{R^{10}}$ and $\mathbf{R^{10'}}$ together with the nitrogen atom form a 5-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains 1, 2 or 3 further heteroatoms;

provided that when $\mathbf{R^2}$ is halogen or cyano then **s** is 0; and

provided that **U** is O or S when **s** is 1 and $\mathbf{R^2}$ is a hydrogen atom or acyl;

$\mathbf{R^3}$ is selected from the group consisting of C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, heterocycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, heterocycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-heterocycloalk(en)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-heterocycloalk(en)yl, Ar-oxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-

alk(en/yn)yloxy-carbonyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy-carbonyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-carbonyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-heterocycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-heterocycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-Ar, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-Ar, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-Ar, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-Ar, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, cyano-heterocycloalk(en)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, acyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, acyl-heterocycloalk(en)yl, acyl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, acyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, $NR^{12}R^{12'}$, optionally substituted $NR^{12}R^{12'}$-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, optionally substituted $NR^{12}R^{12'}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, optionally substituted $NR^{12}R^{12'}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; wherein

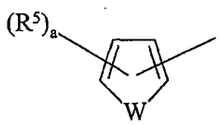
R^{12} and $R^{12'}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-heterocycloalk(en)yl, Ar-oxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-oxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-oxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-oxy-heterocycloalk(en)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, or

R^{12} and $R^{12'}$ together with the nitrogen atom form a 5-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains 1, 2 or 3 further heteroatoms;

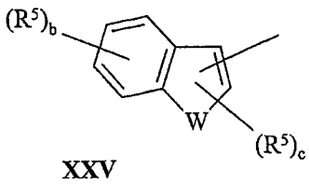
with the proviso that when R^3 is $NR^{12}R^{12'}$ then q is 0;

and

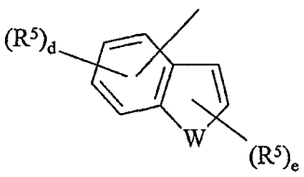
Y represents a group of formula **XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXXXI** or **XXXXII**:



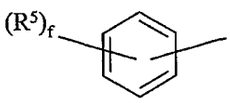
XXIV



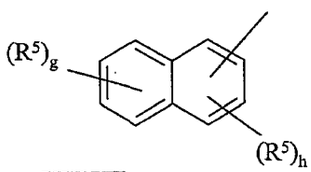
XXV



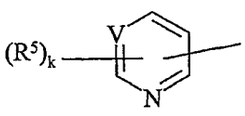
XXVI



XXVII

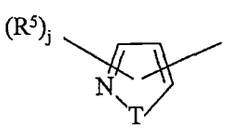


XXVIII



XXXXI

or



XXXXII

wherein

the line represents a bond attaching the group represented by **Y** to the carbon atom;

W is O or S;

V is N, C or CH;

T is N, NH or O;

a is 0, 1, 2 or 3;

b is 0, 1, 2, 3 or 4;

c is 0 or 1;

d is 0, 1, 2 or 3;

e is 0, 1 or 2;

f is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

g is 0, 1, 2, 3 or 4;

h is 0, 1, 2 or 3;

j is 0, 1 or 2;

k is 0, 1, 2 or 3; and

each R^5 is independently selected from the group consisting of a C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-oxy, Ar-oxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-oxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{1-6}-

alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, Ar-oxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-carbonyl, halogen, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, -CO-$NR^6R^{6'}$, cyano, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, $NR^7R^{7'}$, S-R^8 and SO_2R^8, or
two adjacent R^5 together with the aromatic group form a 5-8 membered ring which optionally contains one or two heteroatoms;

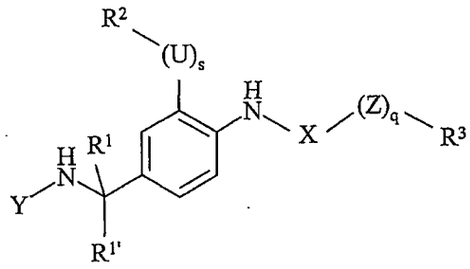
R^6 and $R^{6'}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and Ar;

R^7 and $R^{7'}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar, heterocycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, heterocycloalk(en)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, heterocycloalk(en)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, heterocycloalk(en)yl-Ar and acyl; or
R^7 and $R^{7'}$ together with the nitrogen atom form a 5-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains 1, 2 or 3 further heteroatoms; and

R^8 is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar and $-NR^9R^{9'}$; wherein R^9 and $R^{9'}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl and C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl;

or pharmaceutically acceptable salts thereof; and

where formula 3 is:



(3)

wherein

U is O, S or N**R**$^{2'}$;

s is 0 or 1;

X is CO or SO_2;

Z is O, S or N**R**^{4}, wherein **R**^{4} is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl;

q is 0 or 1;

R^1 and **R**$^{1'}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, acyl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-

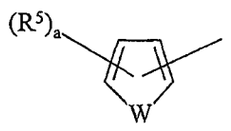
C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and cyano; provided that when $\mathbf{R^2}$ is halogen or cyano, then **s** is 0;

when **s** is 1 and **U** is $NR^{2'}$ then $\mathbf{R^{2'}}$ is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, acyl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl; or $\mathbf{R^2}$ and $\mathbf{R^{2'}}$ together form a 5-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains one further heteroatom;

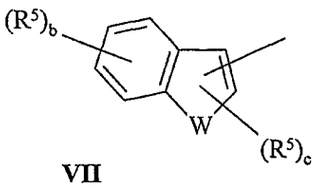
$\mathbf{R^3}$ is selected from the group consisting of C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl;

and

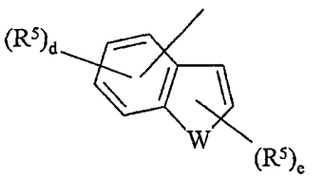
Y represents a group of formulae **VI, VII, VIII, IX** or **XXX**:



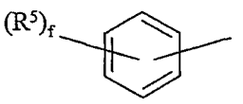
VI



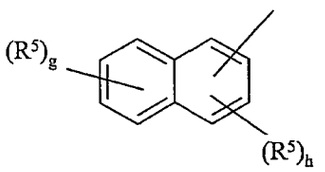
VII



VIII



IX



XXX

wherein

the line represents a bond attaching the group represented by Y to the nitrogen atom;

W is O or S;

a is 0, 1, 2 or 3;

b is 0, 1, 2, 3 or 4;

c is 0 or 1;

d is 0, 1, 2 or 3;

e is 0, 1 or 2;

f is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

g is 0, 1, 2, 3 or 4;

h is 0, 1, 2 or 3; and

each $\mathbf{R^5}$ is independently selected from the group consisting of a C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl, C_{1-6}-alk(an/en/yn)yloxy, halogen, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, -CO-$\mathbf{NR^6R^{6'}}$, cyano, nitro, -$\mathbf{NR^7R^{7'}}$, -S-$\mathbf{R^8}$, -$\mathbf{SO_2R^8}$ and $\mathbf{SO_2OR^8}$, or two substituents together form a 5-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains one or two heteroatoms;

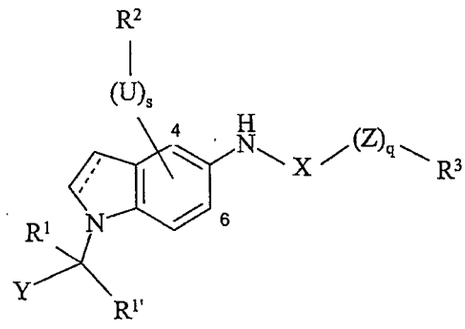
$\mathbf{R^6}$ and $\mathbf{R^{6'}}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and Ar;

$\mathbf{R^7}$ and $\mathbf{R^{7'}}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar and acyl; and

$\mathbf{R^8}$ is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar and $-NR^9R^{9'}$; wherein $\mathbf{R^9}$ and $\mathbf{R^{9'}}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl and C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; with the provisos that when $\mathbf{R^5}$ is $\mathbf{SO_2OR^8}$ then $\mathbf{R^8}$ is not $-\mathbf{NR^9R^{9'}}$ and when $\mathbf{R^5}$ is $\mathbf{SO_2R^8}$, then $\mathbf{R^8}$ is not a hydrogen atom;

or pharmaceutically acceptable salts thereof; and

where formula 4 is:



(4)

wherein

the dotted line represents an optional bond;

$\mathbf{R^1}$ and $\mathbf{R^{1'}}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; or

$\mathbf{R^1}$ and $\mathbf{R^{1'}}$ together with the carbon atom to which they are attached form a 3-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains 1 or 2 heteroatoms;

s is 0 or 1;

U is O, NR^{11}, S, SO_2, SO_2NR^{11}, CO-O or CO-NR^{11}; wherein $\mathbf{R^{11}}$ is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; or $\mathbf{R^2}$ and $\mathbf{R^{11}}$ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains 1, 2 or 3 further heteroatoms;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halogen, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, $-NO_2$, $NR^{10}R^{10'}$-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, $NR^{10}R^{10'}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and $NR^{10}R^{10'}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; wherein

R^{10} and $R^{10'}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, or

R^{10} and $R^{10'}$ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains 1, 2 or 3 further heteroatoms;

with the proviso that when R^2 is NO_2, halogen or cyano then **s** is 0; and

with the proviso that when R^2 is a hydrogen atom or acyl and s is 1 then **U** is NR^{11}, O or S;

wherein the group $-(U)_s-R^2$ is linked to position 4 or 6 of the indole or indoline;

q is 0 or 1;

Z is O or S;

X is CO or SO_2; with the proviso that **q** is 0 when **X** is SO_2;

R^3 is selected from the group consisting of C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, heterocycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, Ar, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl,

Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-heterocycloalk(en)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-heterocycloalk(en)yl, Ar-oxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-carbonyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy-carbonyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-carbonyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-heterocycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-heterocycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-Ar, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-Ar, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-Ar, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-Ar, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, cyano-heterocycloalk(en)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, acyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, acyl-heterocycloalk(en)yl, acyl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, acyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl and -$NR^{12}R^{12'}$, optionally substituted $NR^{12}R^{12'}$-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, optionally substituted $NR^{12}R^{12'}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, optionally substituted $NR^{12}R^{12'}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; wherein

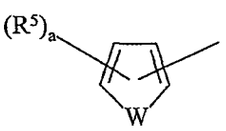
R^{12} and $R^{12'}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, or

R^{12} and $R^{12'}$ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains 1, 2 or 3 further heteroatoms;

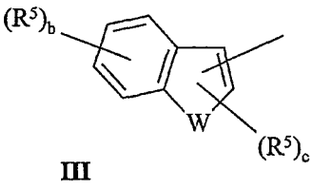
with the proviso that when R^3 is $NR^{12}R^{12'}$ then **q** is 0;

and

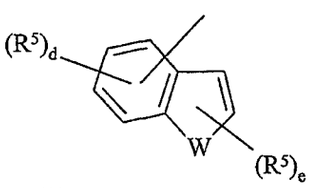
Y represents a group of formula **II, III, IV, V, , VI, XXX** and **XXXI**:



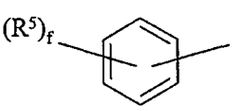
II



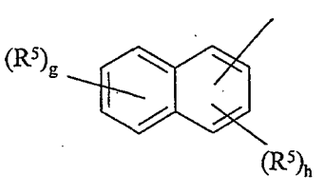
III



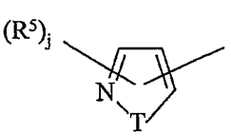
IV



V

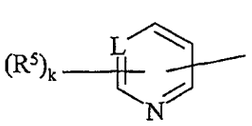


VI



XXX

or



XXXI

wherein

the line represents a bond attaching the group represented by **Y** to the carbon atom;

W is O or S;

T is N, NH or O;

L is N, C or CH;

a is 0, 1, 2 or 3;

b is 0, 1, 2, 3 or 4;

c is 0 or 1;

d is 0, 1, 2 or 3;

e is 0, 1 or 2;

f is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

g is 0, 1, 2, 3 or 4;

h is 0, 1, 2 or 3;

j is 0, 1, 2 or 3; with the proviso that when **T** is a nitrogen atom then **j** is 0, 1, 2 or 3; and when **T** is NH or an oxygen atom then **j** is 0, 1 or 2;

k is 0, 1, 2, 3 or 4; and

each $\mathbf{R^5}$ is independently selected from the group consisting of a C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar, Ar-

C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-thio, Ar-oxy, acyl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, halogen, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, -CO-N$\mathbf{R^6R^{6'}}$, cyano, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, -N$\mathbf{R^7R^{7'}}$, -S-$\mathbf{R^8}$ and -$SO_2\mathbf{R^8}$, or two adjacent $\mathbf{R^5}$ together with the aromatic group to which they are attached form a 4-8 membered ring which optionally contains one or two heteroatoms;

$\mathbf{R^6}$ and $\mathbf{R^{6'}}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and Ar;

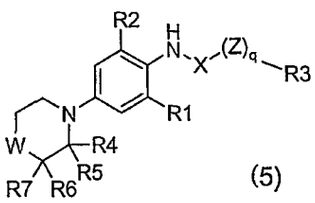
$\mathbf{R^7}$ and $\mathbf{R^{7'}}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar and acyl;

and

$\mathbf{R^8}$ is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar and –N$\mathbf{R^9R^{9'}}$; wherein $\mathbf{R^9}$ and $\mathbf{R^{9'}}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl and C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; provided that when $\mathbf{R^8}$ is –N$\mathbf{R^9R^{9'}}$ then $\mathbf{R^5}$ is not -S-$\mathbf{R^8}$;

or pharmaceutically acceptable salts thereof; and

where formula 5 is:



(5)

wherein

q is 0 or 1;

W is O or S;

X is CO;

Z is O;

R1 is selected from the group consisting of halogen, cyano, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy and C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy;

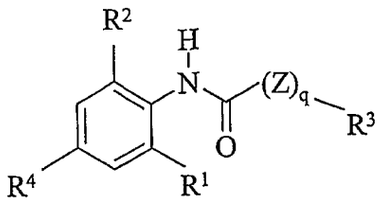
R2 is selected from the group consisting of halogen, cyano, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, optionally substituted phenyl and optionally substituted pyridyl; wherein phenyl and pyridyl are optionally substituted with one or more substituents independently being halogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl or C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl;

R3 is selected from the group consisting of C_{1-10}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and Ar; and

each of R4, R5, R6 and R7 is independently selected from the group consisting of hydrogen and Ar;

or pharmaceutically acceptable salts thereof; and

where formula 6 is:



(6)

wherein

Z is O or S;

and

q is 0 or 1;

and

each of R^1 and R^2 is independently selected from the group consisting of halogen, cyano, amino, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl, Aryl, Heteroaryl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{3-8}-heterocycloalk(en)yloxy;

and

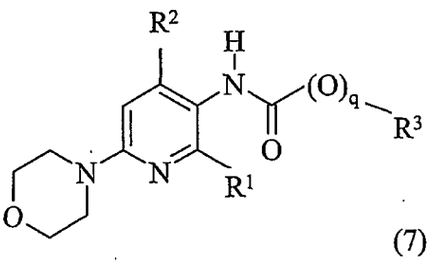
R^3 is selected from the group consisting of C_{1-8}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Heteroaryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Heteroaryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Heteroaryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, amino-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, amino-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, amino-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl;

and

R^4 is selected from the group consisting of halogen, cyano, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl, Aryl, Heteroaryl, Aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Aryl-C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, NR^5R^6 and R^7NH-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; wherein R^5 and R^6 are independently selected from the group consisting of hydrogen, Aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Heteroaryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Heteroaryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and Heteroaryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl with the proviso that R^5 and R^6 are not hydrogen at the same time; and R^7 is selected from the group consisting of C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Aryl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and Heteroaryl;

or pharmaceutically acceptable salts thereof; and

where formula 7 is:



(7)

wherein:

q is 0 or 1;

each of R^1 and R^2 is independently selected from the group consisting of halogen, cyano, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-

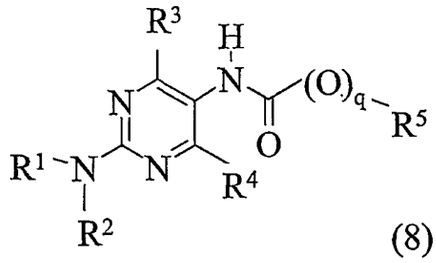
cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy and C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy; and

R^3 is selected from the group consisting of C_{1-8}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, optionally substituted Aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, optionally substituted Aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, optionally substituted Aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Heteroaryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Heteroaryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Heteroaryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, NR^4R^5-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, NR^4R^5-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, NR^4R^5-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; wherein

each of R^4 and R^5 is independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl and C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl;

or pharmaceutically acceptable salts thereof; and

where formula 8 is:



(8)

wherein: q is 0 or 1;

R^1 and R^2 are independently selected from the group consisting of hydrogen and optionally substituted aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, provided that R^1 and R^2 are not both

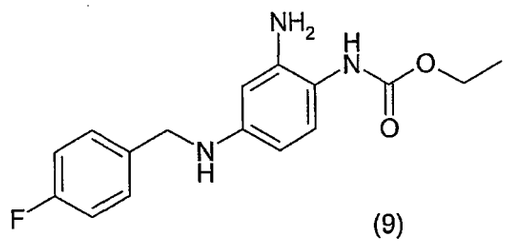
hydrogen, or R^1 and R^2 together with the nitrogen to which they are attached form a 5 to 7 membered ring optionally containing a further heteroatom;

R^3 and R^4 are independently selected from hydrogen, halogen, cyano, amino, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy and halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, provided that R^3 and R^4 are not both hydrogen;

R^5 is selected from the group consisting of C_{1-10}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, optionally substituted aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and optionally substituted aryl;

or pharmaceutically acceptable salts thereof; and

where formula 9 is:



(9)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

83. The method according to claim 82 wherein the compound is selected from the group consisting of:

N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)-phenyl) carbamic acid ethyl ester;

2-Cyclopentyl-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide;

N-(2,6-Dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide;

N-(4,6-Dimethyl-2-morpholin-4-yl-pyrimidin-5-yl)-2-(4-fluoro-henyl)-acetamide;

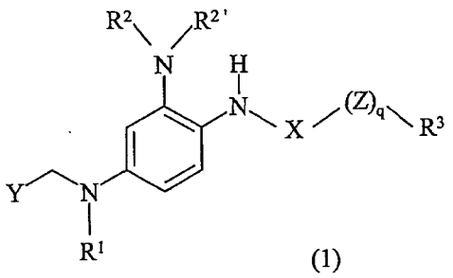
Hexanoic acid (2,6-difluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide;

2-Cyclopentyl-N-(4,6-dimethyl-2-morpholin-4-yl-pyrimidin-5-yl)-acetamide;

N-(2-Bromo-4-morpholin-4-yl-6-trifluoromethyl-phenyl)-propionamide;
N-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-3,3-dimethyl-butyramide;
[2-Amino-4-(2,4,6-trimethyl-benzylamino)-phenyl]-carbamic acid ethyl ester; and
2-Cyclopentyl-N-(2-methoxy-6-methyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide.

84. A method for treating or reducing the symptoms of schizophrenia, said method comprising administering to a host in need thereof an effective amount of a compound able to selectively increase the ion flow through KCNQ potassium channels wherein said compound is a compound according to formula 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 or 9

where formula 1 is:



(1)

wherein

$\mathbf{R^1}$ is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl;

$\mathbf{R^2}$ and $\mathbf{R^{2'}}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, aryl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl;

$\mathbf{R^3}$ is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, aryl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, $NR^{10}R^{10'}$-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, $NR^{10}R^{10'}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl; wherein

R^{10} and $R^{10'}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, or
R^{10} and $R^{10'}$ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains 1, 2 or 3 further heteroatoms;

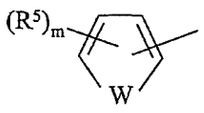
X is CO or SO_2;

Z is O or NR^4, wherein
R^4 is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl; or
R^3 and R^4 together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains 1, 2 or 3 further heteroatoms, the ring formed by R^3 and R^4 and the nitrogen atom is optionally substituted with one or more substituents independently selected from C_{1-6}-alk(en/yn)yl, aryl and aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl;

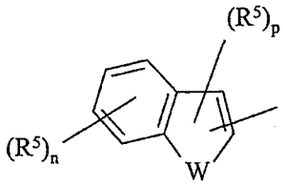
q is 0 or 1;

and

Y represents a heteroaryl of formula II or III



II



III

wherein

W is O or S;

m is 0,1, 2 or 3;

n is 0, 1, 2, 3 or 4;

p is 0 or 1; and

each $\mathbf{R^5}$ is independently selected from the group consisting of C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, aryl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl, halogen, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, -CO-$NR^6R^{6'}$, cyano, nitro, -$NR^7R^{7'}$, -S-R^8, -SO_2R^8, SO_2OR^8;

wherein

$\mathbf{R^6}$ and $\mathbf{R^{6'}}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and aryl;

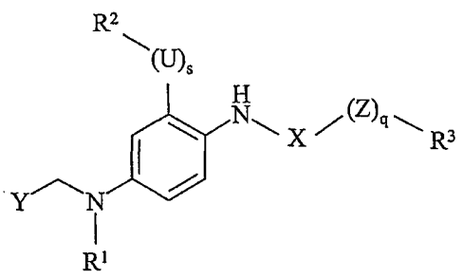
$\mathbf{R^7}$ and $\mathbf{R^{7'}}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, aryl and acyl; and

$\mathbf{R^8}$ is selected from the group consisting of C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, aryl and –$NR^9R^{9'}$; wherein

R^9 and $R^{9'}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl and C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl;

or pharmaceutically acceptable salts thereof; and

where formula 2 is:



(2)

wherein

s is 0 or 1;

U is O, S, SO_2, SO_2NR^{11}, CO-O or $CONR^{11}$; wherein
R^{11} is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; or
R^2 and R^{11} together with the nitrogen atom form a 5-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains 1, 2 or 3 further heteroatoms;

q is 0 or 1;

X is CO or SO_2; with the proviso that **q** is 0 when **X** is SO_2;

Z is O or S;

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-

alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl;

$\mathbf{R^2}$ is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halogen, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, $N\mathbf{R^{10}R^{10'}}$-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, $N\mathbf{R^{10}R^{10'}}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and $N\mathbf{R^{10}R^{10'}}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; wherein

$\mathbf{R^{10}}$ and $\mathbf{R^{10'}}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, or

$\mathbf{R^{10}}$ and $\mathbf{R^{10'}}$ together with the nitrogen atom form a 5-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains 1, 2 or 3 further heteroatoms;

provided that when $\mathbf{R^2}$ is halogen or cyano then **s** is 0; and

provided that **U** is O or S when **s** is 1 and $\mathbf{R^2}$ is a hydrogen atom or acyl;

$\mathbf{R^3}$ is selected from the group consisting of C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, heterocycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, heterocycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-heterocycloalk(en)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-heterocycloalk(en)yl, Ar-oxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-

alk(en/yn)yloxy-carbonyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy-carbonyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-carbonyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-heterocycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-heterocycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-Ar, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-Ar, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-Ar, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-Ar, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, cyano-heterocycloalk(en)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, acyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, acyl-heterocycloalk(en)yl, acyl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, acyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, $NR^{12}R^{12'}$, optionally substituted $NR^{12}R^{12'}$-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, optionally substituted $NR^{12}R^{12'}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, optionally substituted $NR^{12}R^{12'}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; wherein

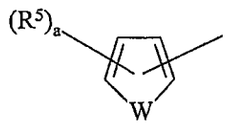
R^{12} and $R^{12'}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-heterocycloalk(en)yl, Ar-oxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-oxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-oxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-oxy-heterocycloalk(en)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, or

R^{12} and $R^{12'}$ together with the nitrogen atom form a 5-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains 1, 2 or 3 further heteroatoms;

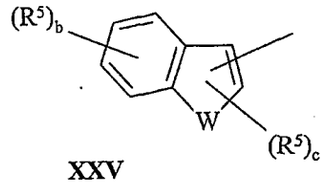
with the proviso that when R^3 is $NR^{12}R^{12'}$ then q is 0;

and

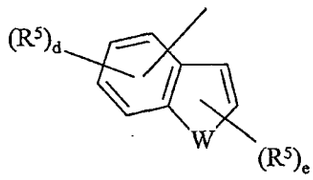
Y represents a group of formula **XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXXXI** or **XXXXII**:



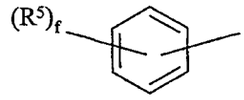
XXIV



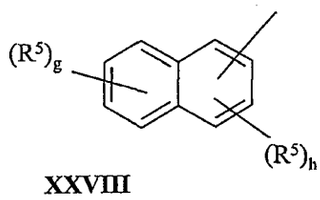
XXV



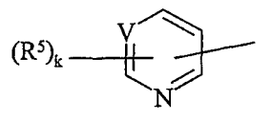
XXVI



XXVII

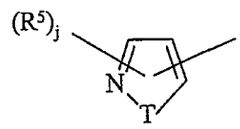


XXVIII



XXXXI

or



XXXXII

wherein

the line represents a bond attaching the group represented by **Y** to the carbon atom;

W is O or S;

V is N, C or CH;

T is N, NH or O;

a is 0, 1, 2 or 3;

b is 0, 1, 2, 3 or 4;

c is 0 or 1;

d is 0, 1, 2 or 3;

e is 0, 1 or 2;

f is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

g is 0, 1, 2, 3 or 4;

h is 0, 1, 2 or 3;

j is 0, 1 or 2;

k is 0, 1, 2 or 3; and

each $\mathbf{R^5}$ is independently selected from the group consisting of a C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-oxy, Ar-oxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-oxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{1-6}-

alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, Ar-oxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-carbonyl, halogen, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, -CO-$NR^6R^{6'}$, cyano, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, $NR^7R^{7'}$, S-R^8 and SO_2R^8, or
two adjacent R^5 together with the aromatic group form a 5-8 membered ring which optionally contains one or two heteroatoms;

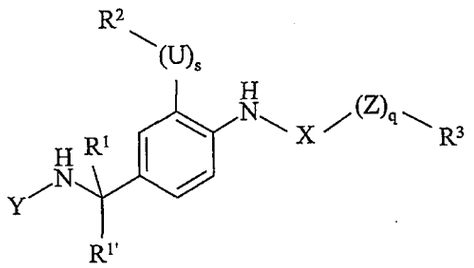
R^6 and $R^{6'}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and Ar;

R^7 and $R^{7'}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar, heterocycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, heterocycloalk(en)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, heterocycloalk(en)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, heterocycloalk(en)yl-Ar and acyl; or
R^7 and $R^{7'}$ together with the nitrogen atom form a 5-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains 1, 2 or 3 further heteroatoms; and

R^8 is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar and $-NR^9R^{9'}$; wherein R^9 and $R^{9'}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl and C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl;

or pharmaceutically acceptable salts thereof; and

where formula 3 is:



(3)

wherein

U is O, S or $NR^{2'}$;

s is 0 or 1;

X is CO or SO_2;

Z is O, S or NR^4, wherein R^4 is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl;

q is 0 or 1;

R^1 and $R^{1'}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, acyl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-

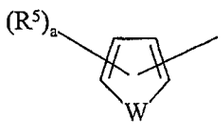
C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and cyano; provided that when R^2 is halogen or cyano, then **s** is 0;

when **s** is 1 and **U** is $NR^{2'}$ then $R^{2'}$ is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, acyl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl; or R^2 and $R^{2'}$ together form a 5-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains one further heteroatom;

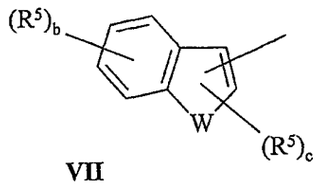
R^3 is selected from the group consisting of C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl;

and

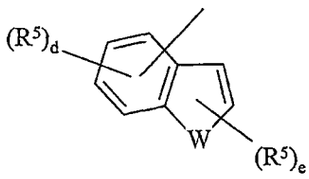
Y represents a group of formulae **VI, VII, VIII, IX** or **XXX**:



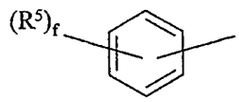
VI



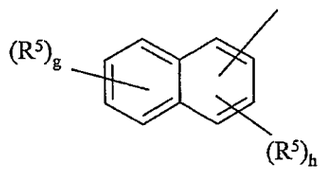
VII



VIII



IX



XXX

wherein

the line represents a bond attaching the group represented by Y to the nitrogen atom;

W is O or S;

a is 0, 1, 2 or 3;

b is 0, 1, 2, 3 or 4;

c is 0 or 1;

d is 0, 1, 2 or 3;

e is 0, 1 or 2;

f is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

g is 0, 1, 2, 3 or 4;

h is 0, 1, 2 or 3; and

each $\mathbf{R^5}$ is independently selected from the group consisting of a C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl, C_{1-6}-alk(an/en/yn)yloxy, halogen, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, -CO-$\mathbf{NR^6R^{6'}}$, cyano, nitro, -$\mathbf{NR^7R^{7'}}$, -S-$\mathbf{R^8}$, -$\mathbf{SO_2R^8}$ and $\mathbf{SO_2OR^8}$, or two substituents together form a 5-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains one or two heteroatoms;

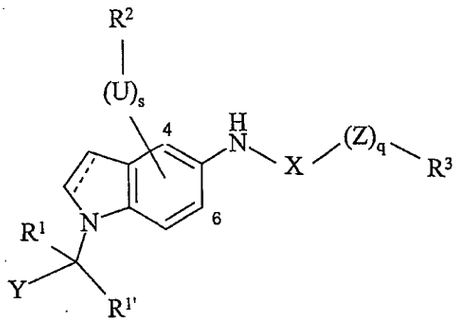
$\mathbf{R^6}$ and $\mathbf{R^{6'}}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and Ar;

$\mathbf{R^7}$ and $\mathbf{R^{7'}}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar and acyl; and

$\mathbf{R^8}$ is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar and $-NR^9R^{9'}$; wherein $\mathbf{R^9}$ and $\mathbf{R^{9'}}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl and C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; with the provisos that when $\mathbf{R^5}$ is $\mathbf{SO_2OR^8}$ then $\mathbf{R^8}$ is not $-NR^9R^{9'}$ and when $\mathbf{R^5}$ is $\mathbf{SO_2R^8}$, then $\mathbf{R^8}$ is not a hydrogen atom;

or pharmaceutically acceptable salts thereof; and

where formula 4 is:



(4)

wherein

the dotted line represents an optional bond;

$\mathbf{R^1}$ and $\mathbf{R^{1'}}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; or

$\mathbf{R^1}$ and $\mathbf{R^{1'}}$ together with the carbon atom to which they are attached form a 3-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains 1 or 2 heteroatoms;

s is 0 or 1;

U is O, NR^{11}, S, SO_2, SO_2NR^{11}, CO-O or CO-NR^{11}; wherein $\mathbf{R^{11}}$ is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; or $\mathbf{R^2}$ and $\mathbf{R^{11}}$ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains 1, 2 or 3 further heteroatoms;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halogen, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, $-NO_2$, $NR^{10}R^{10'}$-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, $NR^{10}R^{10'}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and $NR^{10}R^{10'}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; wherein

R^{10} and $R^{10'}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, or

R^{10} and $R^{10'}$ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains 1, 2 or 3 further heteroatoms;

with the proviso that when R^2 is NO_2, halogen or cyano then **s** is 0; and

with the proviso that when R^2 is a hydrogen atom or acyl and **s** is 1 then **U** is NR^{11}, O or S;

wherein the group $-(U)_s-R^2$ is linked to position 4 or 6 of the indole or indoline;

q is 0 or 1;

Z is O or S;

X is CO or SO_2; with the proviso that **q** is 0 when **X** is SO_2;

R^3 is selected from the group consisting of C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, heterocycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, Ar, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl,

Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-heterocycloalk(en)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-heterocycloalk(en)yl, Ar-oxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-carbonyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy-carbonyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-carbonyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-heterocycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-heterocycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-Ar, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-Ar, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-Ar, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-Ar, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, cyano-heterocycloalk(en)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl, acyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, acyl-heterocycloalk(en)yl, acyl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, acyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, acyl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-heterocycloalk(en)yl and -$NR^{12}R^{12'}$, optionally substituted $NR^{12}R^{12'}$-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, optionally substituted $NR^{12}R^{12'}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, optionally substituted $NR^{12}R^{12'}$-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; wherein

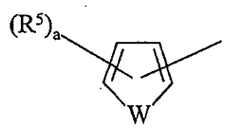
R^{12} and $R^{12'}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, hydroxy-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, or

R^{12} and $R^{12'}$ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4-8 membered saturated or unsaturated ring which optionally contains 1, 2 or 3 further heteroatoms;

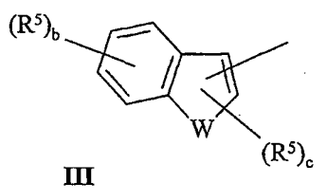
with the proviso that when R^3 is $NR^{12}R^{12'}$ then **q** is 0;

and

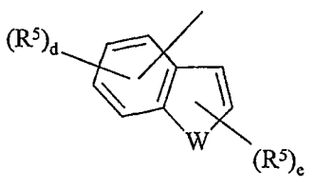
Y represents a group of formula **II, III, IV, V, , VI, XXX** and **XXXI**:



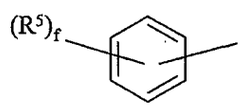
II



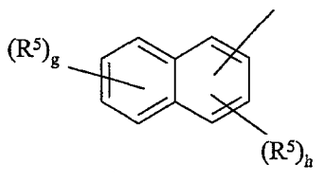
III



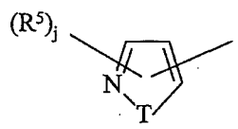
IV



V

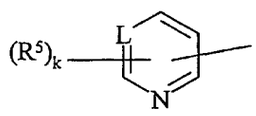


VI



XXX

or



XXXI

wherein

the line represents a bond attaching the group represented by **Y** to the carbon atom;

W is O or S;

T is N, NH or O;

L is N, C or CH;

a is 0, 1, 2 or 3;

b is 0, 1, 2, 3 or 4;

c is 0 or 1;

d is 0, 1, 2 or 3;

e is 0, 1 or 2;

f is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

g is 0, 1, 2, 3 or 4;

h is 0, 1, 2 or 3;

j is 0, 1, 2 or 3; with the proviso that when **T** is a nitrogen atom then **j** is 0, 1, 2 or 3; and when **T** is NH or an oxygen atom then **j** is 0, 1 or 2;

k is 0, 1, 2, 3 or 4; and

each $\mathbf{R^5}$ is independently selected from the group consisting of a C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar, Ar-

C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-thio, Ar-oxy, acyl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, halogen, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, -CO-N$\mathbf{R^6R^{6'}}$, cyano, cyano-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, cyano-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, -N$\mathbf{R^7R^{7'}}$, -S-$\mathbf{R^8}$ and -$SO_2\mathbf{R^8}$, or two adjacent $\mathbf{R^5}$ together with the aromatic group to which they are attached form a 4-8 membered ring which optionally contains one or two heteroatoms;

$\mathbf{R^6}$ and $\mathbf{R^{6'}}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and Ar;

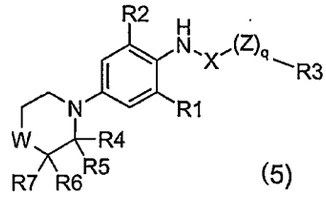
$\mathbf{R^7}$ and $\mathbf{R^{7'}}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar and acyl;

and

$\mathbf{R^8}$ is selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar and –N$\mathbf{R^9R^{9'}}$; wherein $\mathbf{R^9}$ and $\mathbf{R^{9'}}$ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl and C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; provided that when $\mathbf{R^8}$ is –N$\mathbf{R^9R^{9'}}$ then $\mathbf{R^5}$ is not -S-$\mathbf{R^8}$;

or pharmaceutically acceptable salts thereof; and

where formula 5 is:



(5)

wherein

q is 0 or 1;

W is O or S;

X is CO;

Z is O;

R1 is selected from the group consisting of halogen, cyano, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy and C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy;

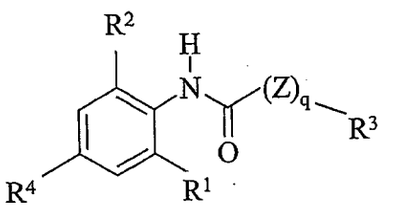
R2 is selected from the group consisting of halogen, cyano, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, optionally substituted phenyl and optionally substituted pyridyl; wherein phenyl and pyridyl are optionally substituted with one or more substituents independently being halogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl or C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl;

R3 is selected from the group consisting of C_{1-10}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Ar-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and Ar; and

each of R4, R5, R6 and R7 is independently selected from the group consisting of hydrogen and Ar;

or pharmaceutically acceptable salts thereof; and

where formula 6 is:



(6)

wherein

Z is O or S;

and

q is 0 or 1;

and

each of R^1 and R^2 is independently selected from the group consisting of halogen, cyano, amino, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl, Aryl, Heteroaryl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{3-8}-heterocycloalk(en)yloxy;

and

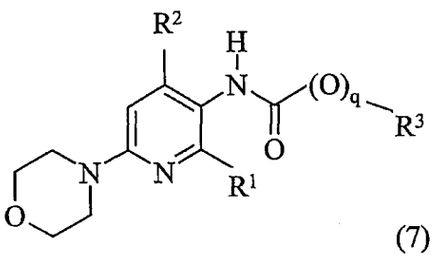
R^3 is selected from the group consisting of C_{1-8}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Heteroaryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Heteroaryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Heteroaryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, amino-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, amino-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, amino-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl;

and

R^4 is selected from the group consisting of halogen, cyano, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl, Aryl, Heteroaryl, Aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Aryl-C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, NR^5R^6 and R^7NH-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; wherein R^5 and R^6 are independently selected from the group consisting of hydrogen, Aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Heteroaryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Heteroaryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and Heteroaryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl with the proviso that R^5 and R^6 are not hydrogen at the same time; and R^7 is selected from the group consisting of C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Aryl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and Heteroaryl;

or pharmaceutically acceptable salts thereof; and

where formula 7 is:



(7)

wherein:

q is 0 or 1;

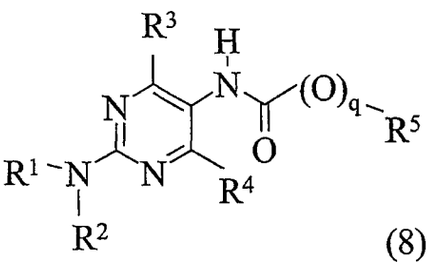
each of R^1 and R^2 is independently selected from the group consisting of halogen, cyano, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy and C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy; and

R^3 is selected from the group consisting of C_{1-8}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, optionally substituted Aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, optionally substituted Aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, optionally substituted Aryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yl-C_{3-8}-heterocycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Heteroaryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, Heteroaryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, Heteroaryl-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, NR^4R^5-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, NR^4R^5-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, NR^4R^5-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl and halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl; wherein

each of R^4 and R^5 is independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl and C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl;

or pharmaceutically acceptable salts thereof; and

where formula 8 is:



(8)

wherein: q is 0 or 1;

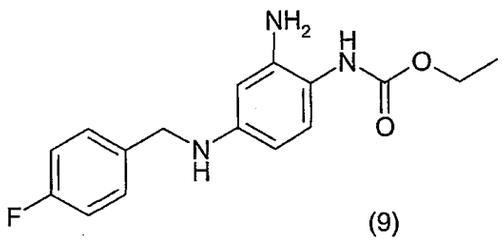
R^1 and R^2 are independently selected from the group consisting of hydrogen and optionally substituted aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, provided that R^1 and R^2 are not both hydrogen, or R^1 and R^2 together with the nitrogen to which they are attached form a 5 to 7 membered ring optionally containing a further heteroatom;

R^3 and R^4 are independently selected from hydrogen, halogen, cyano, amino, C_{1-6}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl, C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, halo-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yloxy and halo-C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yloxy, provided that R^3 and R^4 are not both hydrogen;

R^5 is selected from the group consisting of C_{1-10}-alk(en/yn)yl, C_{3-8}-cycloalk(en)yl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl, optionally substituted aryl-C_{1-6}-alk(en/yn)yl and optionally substituted aryl;

or pharmaceutically acceptable salts thereof; and

where formula 9 is:



(9)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

85. The method according to claim 84 wherein the compound is selected from the group consisting of:

N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)-phenyl) carbamic acid ethyl ester;

2-Cyclopentyl-N-(2,6-dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide;

N-(2,6-Dimethyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-3,3-dimethyl-butyramide;

N-(4,6-Dimethyl-2-morpholin-4-yl-pyrimidin-5-yl)-2-(4-fluoro-henyl)-acetamide;

Hexanoic acid (2,6-difluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide;

2-Cyclopentyl-N-(4,6-dimethyl-2-morpholin-4-yl-pyrimidin-5-yl)-acetamide;

N-(2-Bromo-4-morpholin-4-yl-6-trifluoromethyl-phenyl)-propionamide;

N-(2,4-Dimethyl-6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-3,3-dimethyl-butyramide;

[2-Amino-4-(2,4,6-trimethyl-benzylamino)-phenyl]-carbamic acid ethyl ester; and

2-Cyclopentyl-N-(2-methoxy-6-methyl-4-morpholin-4-yl-phenyl)-acetamide.

86. The method according to claim 84 or claim 85 wherein positive symptoms of schizophrenia are reduced.

87. The method according to claim 84 or claim 85 wherein negative symptoms of schizophrenia are reduced.

88. The method according to claim 84 or claim 85 wherein cognitive symptoms of schizophrenia are reduced.

89. The method according to claim 84 or claim 85 wherein one or more of positive, negative and cognitive symptoms of schizophrenia are reduced.

90. The method according to claim 84 or claim 85 wherein the symptoms of one or more of the schizophrenia subtypes selected from the group consisting of the catatonic-subtype, the paranoid-subtype, the disorganized-subtype, and the residual-subtype, are reduced.

91. The method according to any of the claims 84-90 wherein said compound able to selectively increase the ion flow through KCNQ potassium channels is effective in a model predictive for an anti-psychotic potential of said compound.

92. The method according to claim 91 wherein said model is selected from the group consisting of the acute stimulant-induced hyperactivity test, the sensitised amphetamine-induced hyperactivity test, the conditioned avoidance test, the spontaneous firing of mesolimbic DA cells test and the mouse forced swim test.

93. The method according to claim 91 or claim 92 wherein said compound is effective in more than one model predictive for an anti-psychotic potential of said compound.

94. The method according to any of the claims 84-93 wherein said compound does not to any reasonably extent manifest any side-effects associated with compounds known to treat schizophrenia.

95. The method according to claim 94 wherein said side effects associated with compounds known to treat schizophrenia is mediated directly through dopamine D2 receptor modulation.

96. The method according to any of the claims 84-95 wherein said compound is administered in an amount of more than 1 mg/day.

97. The method according to claim 96 wherein said compound is administered in an amount of more than 5 mg/day, more than 10 mg/day or more than 50 mg/day.

98. The method according to claim 104 or claim 105 wherein said amount is administered once daily or more than once daily.

99. The method according to any of the claims 84-98 wherein said compound has a fast-onset of action.

100. The method according to any of the claims 84-99 wherein the symptoms of schizophrenia are reduced faster than known compounds for treating said symptoms of schizophrenia.

101. The method according to claim 99 or claim 100 wherein the said symptoms of schizophrenia are reduced after two weeks, preferably after one week, even more preferred within one week, even more preferred after two days, even more preferred within two days and most preferably after a day.

102. Use of a selective KCNQ potassium channel opener for the preparation of a pharmaceutical composition for treating or reducing the symtoms of schizophrenia according to any of the claims 1-101.

103. A method of screening for a compound, which is a selective KCNQ channel opener and which is capable of having an anti-psychotic potential comprising the steps of:

a. screening for a KCNQ opener;

b. contra-screening against other channels and/or receptors, and

c. testing the compound in a model predictive for an anti-psychotic potential.

104. Use of a compound obtainable by the method according to claim 103 for the treatment of schizophrenia.

MÉTODO PARA TRATAR O REDUCIR LOS SÍNTOMAS DE LA ESQUIZOFRENIA

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a un novedoso método para tratar o reducir los síntomas de la esquizofrenia, consistiendo dicho método en administrar a un huésped que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto apto para aumentar en forma selectiva el flujo de iones a través de los canales de potasio KCNQ. Adicionalmente, la presente invención se refiere al uso de abridores de los canales selectivos de potasio KCNQ para la preparación de una composición farmacéutica para tratar o reducir los síntomas de la esquizofrenia y síntomas, trastornos y enfermedades relacionados. Por añadidura, la presente invención se refiere a un método para seleccionar un compuesto, el cual es un abridor de los canales selectivos de potasio KCNQ y el cual es apto para asegurar un potencial antisicótico.

Antecedentes de la invención

Se sabe que el sistema dopaminérgico está alterado en la esquizofrenia y trastornos relacionados (Meltzer and Stahl *Esquizofrenia Bulletin,*1976, 2, 19-76) y que todos los compuestos actualmente disponibles para el tratamiento de la esquizofrenia modulan el sistema dopaminérgico. Estos compuestos lo hacen inhibiendo las propiedades de señalización de una cantidad de receptores que se manifiestan en el cerebro, más notablemente el receptor D2 de dopamina. Sin embargo, una cantidad de otros receptores están también involucrados en la actividad de muchos fármacos antisicóticos, incluyendo receptores serotonérgicos, noradrenérgicos, histaminérgicos y muscarínicos (Scolnick, *Esquizofrenia Bulletin,* 2004, 72, 75-77).

Todos los compuestos antisicóticos actuales producen una serie de efectos secundarios además de su efecto de reducir los síntomas de la esquizofrenia y trastornos relacionados. La naturaleza de los efectos secundarios depende de la farmacología exacta del compuesto en cuestión.

Todos los agentes antisicóticos clínicamente utilizados inhiben al receptor D2 de dopamina en un grado u otro (Seeman et al., *Nature* 261, 717-719). Dichos compuestos que requieren un alto grado de bloqueo del receptor D2 de dopamina, por ejemplo haloperidol, causan efectos secundarios extrapiramidales y elevaciones en los niveles de prolactina. Los efectos secundarios extrapiramidales incluyen parkinsonismo, rigidez, aquinesia y luego de tratamiento prolongado puede desarrollarse disquinesia tardía (Pierre, *Drug Safety,* 2005, 28, 191-208). La elevación de prolactina puede causar una cantidad de alteraciones endocrinas, tales como ginecomastia, galactorrea, disfunción sexual, infertilidad, oligomenorrea y amenorrea (Haddad and Wieck *Drugs,* 2004, 64, 2291-2314).

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

Los compuestos antisicóticos actuales, particularmente la clase más nueva de antisicóticos atípicos, tales como olanzapina, quetiapina y risperidona, están también asociados con la resistencia a insulina, alteraciones del metabolismo de la glucosa y lípidos, diabetes y aumento de peso excesivo (Melkersson and Dahl, *Drugs* 2004, 64, 701-723).

Adicionalmente, los antisicóticos actuales pueden causar "lentitud de pensamiento", lo cual contribuye con los síntomas cognitivos de la esquizofrenia. Por añadidura, la anhedonia, la disminución del ánimo, también puede ocurrir con algunos antisicóticos y puede empeorar los síntomas negativos de la esquizofrenia (Heinz et al, *Esquizofrenia Research,* 1998, 31,19-26).

Los antisicóticos actuales también tratan en forma inadecuada los síntomas de la esquizofrenia. Los síntomas de la esquizofrenia se dividen en tres amplias categorías: positivos, negativos y cognitivos. Los síntomas positivos

son aquellos que representan un "exceso" de la experiencia normal, tal como alucinación y delirios. Los síntomas negativos son aquellos donde los pacientes muestran una falta de experiencia normal, tales como anhedonia y falta de interacción social. Los síntomas cognitivos, se relacionan con los de déficit cognitivo en la esquizofrenia, tales como falta de atención sostenida y déficit en la toma de decisiones. Los antisicóticos actuales tratan en gran parte los síntomas positivos de la esquizofrenia y tienen un impacto limitado sobre los síntomas negativos o cognitivos (Mishara and Goldberg, *Biological Psychiatry,* 2004, 55, 1013-1022). Adicionalmente, el beneficio clínico derivado de los antisicóticos toma varias semanas de tratamiento para su desarrollo. En un estudio comparativo grande reciente (el estudio CATIE) aproximadamente 30-40% de los pacientes descontinuaron el tratamiento (cambiaron por otro fármaco) debido de la falta de eficacia (Lieberman et al *New England Journal Of Medicine,* 2005, 353, 1209-1223).

El trastorno depresivo mayor es una enfermedad recurrente crónica con morbidez considerable en la población general. Lo característico de la enfermedad es un estado de ánimo depresivo. El estado clínico puede además caracterizarse por síntomas anhedónicos, alteraciones del sueño, agitación o retardo sicomotor, disfunción sexual, pérdida de peso, dificultades de concentración e ideas delirantes. Sin embargo, la complicación más seria de un episodio depresivo es la idea del suicidio que conduce a intentos suicidas (DSM IV, American Psychiatric Association, Washington D.C. 1994). Por lo tanto, el objetivo del tratamiento para la depresión es que los síntomas sean efectivamente aliviados, que el tratamiento sea seguro y sumamente tolerable y que el tratamiento tenga un inicio de efecto rápido.

El trastorno bipolar, previamente denominado como enfermedad maníaco-depresiva, se caracteriza por episodios de depresión y manía (tipo I) o

episodios de depresión e hipomanía (tipo II). Los síntomas de un episodio depresivo bipolar no son diferentes a aquellos que caracterizan un episodio depresivo mayor. Esta también es la razón por la cual muchos pacientes bipolares son diagnosticados inicialmente como pacientes con depresión mayor. Sin embargo, es la ocurrencia de episodios maníacos o hipomaníacos lo que da origen a un diagnóstico bipolar, los cual es distinto al diagnóstico de depresión mayor. Los trastornos bipolares son afecciones que amenazan la vida puesto que los pacientes diagnosticados con un trastorno bipolar tienen un riesgo estimado de cometer suicidio 15 veces mayor que en la población general (Harris and Barraclough, 1997, *British Journal of Psychiatry*, 170:205-228). En la actualidad, el trastorno bipolar es tratado manteniendo a los pacientes bipolares con estabilizadores del ánimo (principalmente litio o antiepilépticos) y agregando agentes antimaníacos (litio o antisicóticos) o antidepresivos (antidepresivos tricíclicos o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) cuando los pacientes tienen recaída en un episodio depresivo o maníaco, respectivamente (Liebermann and Goodwin, *Curr. Psychiatry Rep.* 2004, 6:459-65). Por consiguiente, existe un deseo de desarrollar novedosos tratamientos terapéuticos para el trastorno bipolar a fin de cumplir con la necesidad de tratar eficazmente todos los tres elementos cruciales en estos trastornos con solamente un agente terapéutico: dichos agentes novedosos deberían aliviar los síntomas maníacos con un rápido comienzo de la acción (actividad antimaníaca), aliviar los síntomas de la depresión con un rápido comienzo de la acción (actividad antidepresiva), prevenir la recurrencia de la manía así como también de los síntomas de depresión (actividad estabilizadora del ánimo).

Los canales de iones son proteínas celulares que regulan el flujo de iones, incluyendo potasio, calcio, cloruro y sodio dentro y fuera de las células.

Tales canales están presentes en todas las células animales y humanas y afectan una variedad de procesos incluyendo la transmisión neuronal, la contracción muscular y la secreción celular.

Los seres humanos tienen más de 70 genes que codifican subtipos de canales de potasio (Jentsch *Nature Reviews Neuroscience* 2000, 1, 21-30) con una gran diversidad con respecto tanto a la estructura como a la función. Los canales de potasio neuronales, los cuales se encuentran en el cerebro, son principalmente responsables de mantener un potencial de membrana de reposo negativo, así como también de controlar la repolarización de membrana luego de un potencial de acción.

Un subconjunto de genes de los canales de potasio es la familia KCNQ. Se ha demostrado que las mutaciones en cuatro de cinco genes KCNQ se relacionan con enfermedades que incluyen arritmias cardíacas, sordera y epilepsia (Jentsch *Nature Reviews Neuroscience* 2000, 1, 21-30).

KCNQ1 (KvLQT1) es co-ensamblada con el producto del gen KCNE1 (proteína de canal K(+) mínima) en el corazón para formar una corriente K(+) del tipo rectificadora retardada cardiaca. Las mutaciones en este canal pueden causar una forma de síndrome QT tardío heredado tipo 1 (LQT1), así como también está asociado con una forma de sordera (Robbins *Pharmacol Ther* 2001, 90, 1-19).

Los genes KCNQ2 y KCNQ3 fueron descubiertos en 1998 y parecen estar mutados en una forma heredada de epilepsia conocida como convulsiones neonatales familiares benignas (Rogawski *Trends in Neurosciences* 2000, 23, 393-398). Las proteínas codificadas por los genes KCNQ2 y KCNQ3 están localizadas en las neuronas piramidales de la corteza y el hipocampo humanos, regiones del cerebro asociadas con la generación de ataques y propagación de

los mismos (Cooper et al. *Proceedings National Academy of Science U S A* 2000, 97, 4914-4919).

KCNQ2 y KCNQ3 son dos subunidades de los canales de potasio que forman "corrientes M" cuando se les extrae in vitro. KCNQ5 también ha demostrado contribuir con la corriente M en neuronas del hipocampo cultivadas (Shah et al., *Journal of Physiology* 2002, 544, 29-37). Los canales de potasio KCNQ4 han demostrado poseer propiedades del tipo corriente M cuando se les extrae en líneas de células (Søgaard et al., *American Journal of Physiology and Cellular Physiology,* 2001, 280, C859-C866). La corriente M es una corriente de potasio no inactivadora encontrada en muchos tipos de células neuronales. En cada tipo celular, es la dominante en el control de excitabilidad de la membrana por ser la única corriente sostenida en el rango de iniciación del potencial de acción (Marrion *Annual Review Physiology* 1997, 59, 483-504). La modulación de la corriente M tiene efectos dramáticos sobre la excitabilidad neuronal, por ejemplo la activación de la corriente reducirá la excitabilidad neuronal. Los abridores de estos canales KCNQ o activadores de la corriente M, reducen la actividad neuronal y pueden por ende ser útiles en el tratamiento de ataques y otras enfermedades y trastornos caracterizados por actividad neuronal excesiva, tal como hiperexcitabilidad neuronal incluyendo trastornos convulsivos, epilepsia, dolor neuropático, ansiedad y esquizofrenia.

El gen KCNQ4 se cree que codifica al correlacionado molecular de los canales de potasio encontrados en las células pilosas externas de la cóclea y e células pilosas Tipo I del aparato vestibular, en donde las mutaciones pueden conducir a una forma de sordera heredada.

KCNQ2 y KCNQ4 se manifiestan también en la substantia nigra y área tegmental ventral (Kharkovets et al, 2000 *Proceedings National Academy of Science U S A,* 97, 4333-4338), que contienen los cuerpos celulares de dos de

los sistemas dopaminérgicos principales en el cerebro, los sistemas nigroestriatal y mesolímbico respectivamente. Existe acoplamiento funcional entre los receptores D2 de dopamina y los canales KCNQ4 cuando se expresan en oocitos o células SH-SY5Y (Ljungstrom et al., *European Journal of Physiology*, 2003, 446, 684-694), lo cual sugiere acoplamiento similar in vivo cuando el receptor D2 y los canales KCNQ4 son expresados en las mismas células.

La Retigabina (D-23129; éster etílico del ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobencilamino)-fenil) carbámico) y sus análogos son descritos en EP554543. La Retigabina es un compuesto anticonvulsivo de amplio espectro y propiedades anticonvulsivas potentes, tanto in vitro como in vivo. Es activa luego de la administración oral e intraperitoneal en ratas y ratones en un rango de ensayos anticonvulsivos (Rostock et al. *Epilepsy Research* 1996, 23, 211-223). En ensayos clínicos, la retigabina ha demostrado recientemente su eficacia para reducir la incidencia de ataques en pacientes epilépticos (Bialer et al. *Epilepsy Research* 2002, 51, 31-71).

La retigabina ha demostrado activar una corriente de K(+) en células neuronales y la farmacología de esta corriente inducida exhibe concordancia con la farmacología publicada del canal de M. La retigabina también ha demostrado unirse a los canales de KCNQ (Wuttke et al, *Molecular Pharmacology,* 2005, 67,1009-1017). Estos datos sugieren que la activación de los canales de KCNQ es responsable de por lo menos de alguna actividad anticonvulsiva de este agente (Wickenden et al. *Molecular Pharmacology* 2000, 58, 591-600) – y que otros agentes que trabajan mediante el mismo mecanismo pueden tener usos similares.

La Retigabina ha demostrado suprimir el disparo de neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral *ex vivo* (Hansen et al., *Society for*

Neuroscience Abstracts, 2005, 153.11). Sin embargo, no se sabe si este efecto de la retigabina se traduce en una inhibición *in vivo* de neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral, o si este efecto está asociado con el comportamiento del tipo antisicótico en animales.

Por lo tanto, existe un gran deseo de compuestos que son eficaces en el tratamiento de los síntomas de la esquizofrenia y enfermedades y trastornos relacionados, pero tienen una probabilidad reducida de causar o no los efectos secundarios comunes de los antisicóticos, los cuales son efectos secundarios extrapiramidales, elevación de prolactina, aumento de peso, alteraciones en el metabolismo de glucosa y lípidos y problemas cardiovasculares. Adicionalmente, existe un gran deseo de compuestos con un rápido comienzo de acción que son eficaces en el tratamiento de la esquizofrenia y enfermedades y trastornos relacionados. Además, existe un gran deseo de compuestos que exhiban una eficacia significativamente mayor en el tratamiento de los síntomas positivos, negativos y cognitivos de la esquizofrenia y que puedan tratar un porcentaje mayor de pacientes que los que se benefician actualmente de los fármacos antisicóticos existentes. Adicionalmente, existe un gran deseo de un tratamiento donde el cumplimiento pueda ser mejorado.

Sorprendentemente se ha descubierto ahora por primera vez que los compuestos que activan a los canales KCNQ son capaces de modular el sistema dopaminérgico in vivo y exhiben eficacia en los modelos animales comúnmente utilizados de la esquizofrenia.

Resumen de la invención

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar o reducir los síntomas de la esquizofrenia, comprendiendo dicho método en administrar a un huésped que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto capaz de aumentar selectivamente el flujo de iones a través de los canales de potasio de KCNQ.

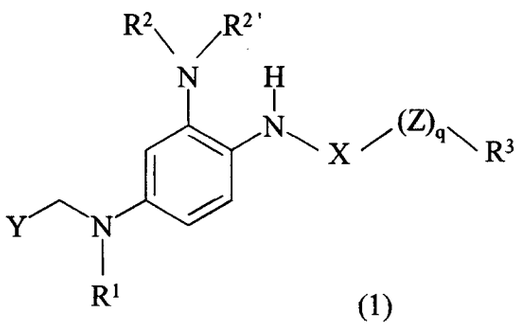
En un segundo aspecto la presente invención se refiere a un método para tratar o reducir los síntomas de la esquizofrenia, comprendiendo dicho método en administrar a un huésped que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto capaz de aumentar selectivamente el flujo de iones a través de los canales de potasio de KCNQ y donde dicho compuesto capaz de aumentar el flujo de iones a través de los canales de potasio de KCNQ es eficaz en un modelo predictivo para el potencial antisicótico de dicho compuesto.

En un tercer aspecto la presente invención se refiere a un método para tratar o reducir los síntomas de la esquizofrenia, comprendiendo dicho método en administrar a un huésped que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto capaz de aumentar selectivamente el flujo de iones a través de los canales de potasio KCNQ y donde dicho compuesto no manifiesta, en medida razonable, efecto secundario alguno asociado con compuestos conocidos para tratar la esquizofrenia.

En un cuarto aspecto la presente invención se refiere a un método para tratar o reducir los síntomas de esquizofrenia, comprendiendo dicho método en administrar a un huésped que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto capaz de aumentar selectivamente el flujo de iones a través de los canales de potasio KCNQ y donde dicho compuesto es administrado en una cantidad de más de 1 mg/día

En un quinto aspecto la presente invención se refiere a un método para tratar o reducir los síntomas de la esquizofrenia, comprendiendo dicho método en administrar a un huésped que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto capaz de aumentar selectivamente el flujo de iones a través de los canales de potasio KCNQ y donde dicho compuesto tiene un rápido inicio del efecto.

En un sexto aspecto la presente invención se refiere a un método para tratar o reducir los síntomas de la esquizofrenia, comprendiendo dicho método en administrar a un huésped que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto capaz de aumentar selectivamente el flujo de iones a través de los canales de potasio KCNQ donde dicho compuesto es un compuesto de acuerdo con la fórmula 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9, donde la fórmula 1 es:



(1)

donde

R^1 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acilo, hidroxi-alqu(en/in)ilo C_{1-6} e hidroxi-cicloalqu(en)ilo C_{3-8};

R^2 y **$R^{2'}$** se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, arilo, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, aril-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acilo, hidroxi--alqu(en/in)ilo C_{1-6} e hidroxi-cicloalqu(en)ilo C_{3-8};

R^3 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, arilo, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, aril-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, aril-cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, $NR^{10}R^{10'}$-

alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, NR^{10}R$^{10'}$–cicloalqu(en)ilo C$_{3-8}$ e hidroxi-cicloalqu(en)ilo C$_{3-8}$; donde

R^{10} y **R$^{10'}$** se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, cicloalqu(en)ilo C$_{3-8}$, cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, hidroxi-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, hidroxi-cicloalqu(en)ilo C$_{3-8}$, hidroxi-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, halo-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, halo-cicloalqu(en)ilo C$_{3-8}$, halo-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, ciano-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, ciano-cicloalqu(en)ilo C$_{3-8}$ y ciano-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, o

R^{10} y **R$^{10'}$** junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 4-8 miembros el cual contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales;

X es CO o SO_2;

Z es O u NR^4, donde

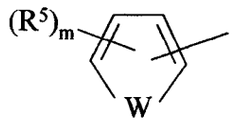
R^4 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, cicloalqu(en)ilo C$_{3-8}$, cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, hidroxi-alqu(en/in)ilo C$_{1-6}$ e hidroxi-cicloalqu(en)ilo C$_{3-8}$; o

R^3 y **R^4** junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 4-8 miembros el cual contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales, el anillo formado por **R^3** y **R^4** y el átomo de nitrógeno está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, arilo y aril-alqu(en/in)ilo C$_{1-6}$;

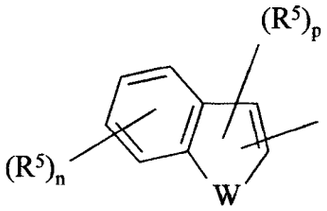
q es 0 o 1;

y

Y representa un heteroarilo de fórmula II o III



II



III

donde

W es O u S;

m es 0,1, 2 o 3;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

p es 0 o 1; y

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo formado por alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, arilo, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, aril-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acilo, halógeno, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}, -CO-$NR^6R^{6'}$, ciano, nitro, -$NR^7R^{7'}$, -S-R^8, -SO_2R^8, SO_2OR^8;

donde

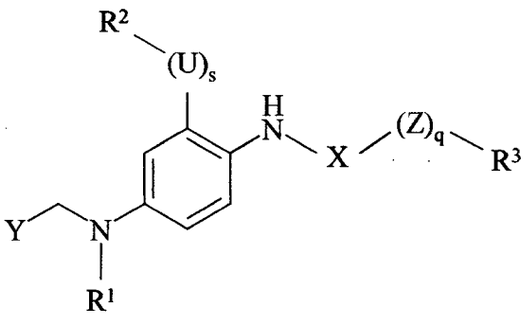
R^6 y $R^{6'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6} y arilo;

R^7 y $R^{7'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, arilo y acilo; y

R^8 se selecciona del grupo formado por alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, arilo y –$NR^9R^{9'}$; donde

R^9 y $R^{9'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6};

o sus sales farmacéuticamente aceptables; y donde la fórmula 2 es:



(2)

donde

s es 0 o 1;

U es O, S, SO_2, SO_2NR^{11}, CO-O o $CONR^{11}$; donde

R^{11} se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6}; o

R^2 y R^{11} junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros el cual contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales;

q es 0 o 1;

X es CO o SO_2; con la condición de que **q** es 0 cuando **X** es SO_2;

Z es O u S;

R^1 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acilo, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, hidroxi-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y ciano-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6};

R^2 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar, Ar-

alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, Ar-cicloalqu(en)ilo C$_{3-8}$, Ar-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, acilo, hidroxi-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, hidroxi-cicloalqu(en)ilo C$_{3-8}$, hidroxi-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, halógeno, halo-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, halo-cicloalqu(en)ilo C$_{3-8}$, halo-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, ciano, ciano-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, ciano-cicloalqu(en)ilo C$_{3-8}$, ciano-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, **NR^{10}R$^{10'}$**-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, **NR^{10}R$^{10'}$**-cicloalqu(en)ilo C$_{3-8}$ y **NR^{10}R$^{10'}$**-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)ilo C$_{1-6}$; donde

R^{10} y **R$^{10'}$** se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, hidroxi-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, hidroxi-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, hidroxi-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, halo-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, halo-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, halo-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, ciano-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, ciano-cicloalqu(en)ilo C$_{3-8}$ y ciano-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, o

R^{10} y **R$^{10'}$** junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros el cual contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales;

a condición de quecuando **R^2** sea halógeno o ciano entonces **s** es 0; y

a condición de que **U** es O u S cuando **s** es 1 y **R^2** es un átomo de hidrógeno o acilo;

R^3 se selecciona del grupo formado por alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, heterocicloalqu(en)ilo, cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, alqu(en/in)il C$_{1-6}$-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, alqu(en/in)il C$_{1-6}$-heterocicloalqu(en)ilo, heterocicloalqu(en)il-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, Ar, Ar-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, Ar-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, Ar-heterocicloalqu(en)ilo, Ar-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, Ar-alqu(en/in)il C$_{1-6}$-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, Ar-alqu(en/in)il C$_{1-}$

$_{6}$-heterocicloalqu(en)ilo, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, Ar-oxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-carbonil-alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}-carbonil-alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-carbonil-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, hidroxi-heterocicloalqu(en)ilo, hidroxi-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, hidroxi-alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-heterocicloalqu(en)ilo, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, halo-alqu(en/in)il C_{1-6}-Ar, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-Ar, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)il C_{1-6}-Ar, halo-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)il C_{3-8}-Ar, ciano-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, ciano-heterocicloalqu(en)ilo, ciano-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, ciano-alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, acil-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acil-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, acil-heterocicloalqu(en)ilo, acil-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acil-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, acil-alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, $NR^{12}R^{12'}$, $NR^{12}R^{12'}$-alqu(en/in)iloC_{1-6} opcionalmente sustituido, $NR^{12}R^{12'}$-cicloalqu(en)iloC_{3-8} opcionalmente sustituido, $NR^{12}R^{12'}$-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; donde

R^{12} y $R^{12'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, Ar-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-heterocicloalqu(en)ilo, Ar-oxi-

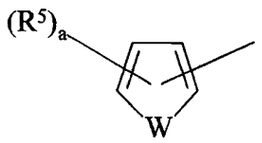
alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-oxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, Ar-oxi-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-oxi-heterocicloalqu(en)ilo, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, hidroxi-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y ciano-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, o

R^{12} y $R^{12'}$ junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros el cual contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales;

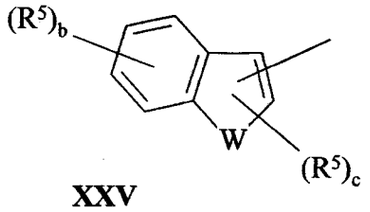
con la condición de que cuando R^3 es $NR^{12}R^{12'}$ entonces q es 0;

y

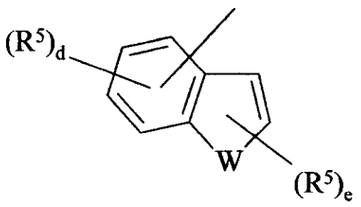
Y representa un grupo de fórmula **XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXXXI** o **XXXXII**:



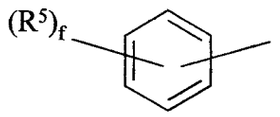
XXIV



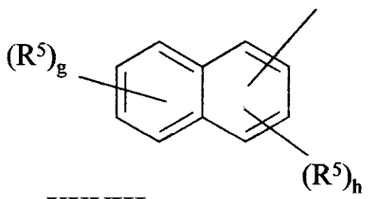
XXV



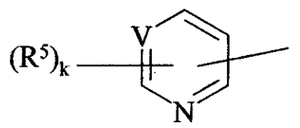
XXVI



XXVII

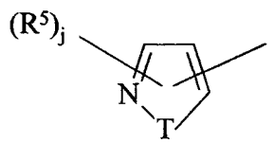


XXVIII



XXXXI

o



XXXXII

donde

la línea representa un enlace que une el grupo representado por **Y** al átomo de carbono;

W es O u S;

V es N, C o CH;

T es N, NH u O;

a es 0, 1, 2 o 3;

b es 0, 1, 2, 3 o 4;

c es 0 o 1;

d es 0, 1, 2 o 3;

e es 0, 1 o 2;

f es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

g es 0, 1, 2, 3 o 4;

h es 0, 1, 2 o 3;

j es 0, 1 o 2;

k es 0, 1, 2 o 3; y

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo formado por alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, Ar-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-oxi, Ar-oxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-oxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, Ar-oxi-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acilo, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-carbonilo, halógeno, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, -CO-$NR^6R^{6'}$, ciano, ciano-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, ciano-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, $NR^7R^{7'}$, S-R^8 y SO_2R^8, o

dos R^5 adyacentes junto con el grupo aromático forman un anillo de 5-8 miembros el cual contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos;

R^6 y $R^{6'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6} y Ar;

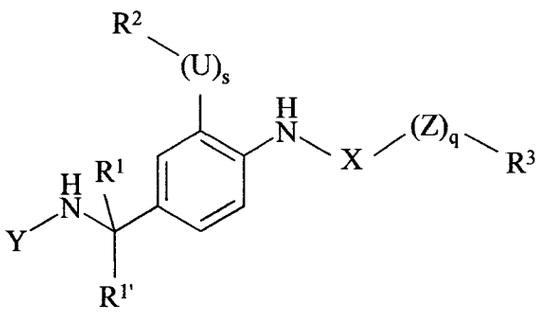
R^7 y $R^{7'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar, heterocicloalqu(en)il-alqu(en/in)iloC_{1-6}, heterocicloalqu(en)il-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, heterocicloalqu(en)il-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, heterocicloalqu(en)il-Ar y acilo; o

R^7 y $R^{7'}$ junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros el cual contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales; y

R^8 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar y $-NR^9R^{9'}$; donde R^9 y $R^{9'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6};

o sus sales farmacéuticamente aceptables; y

donde la fórmula 3 es:



(3)

donde

U es O, S o $NR^{2'}$;

s es 0 o 1;

X es CO o SO_2;

Z es O, S o NR^4, donde R^4 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-alqu(en/in)ilo C_{1-6} e hidroxi-cicloalqu(en)ilo C_{3-8};

q es 0 o 1;

R^1 y $R^{1'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acilo, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} y halo-cicloalqu(en)ilo C_{3-8};

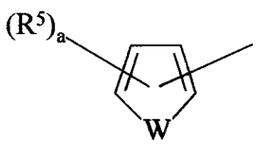
R^2 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, halógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, acilo, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y ciano; siempre y cuando R^2 es halógeno o ciano, entonces **s** es 0;

cuando **s** es 1 y **U** es $NR^{2'}$ entonces $R^{2'}$ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, acilo, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} y halo-cicloalqu(en)ilo C_{3-8}; o R^2 y $R^{2'}$ juntos forman un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros el cual contiene opcionalmente un heteroátomo adicional;

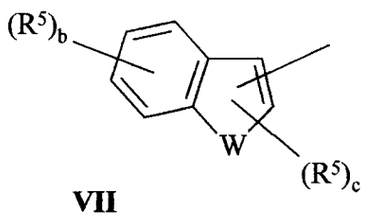
R^3 se selecciona del grupo formado por alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} y halo-cicloalqu(en)ilo C_{3-8};

y

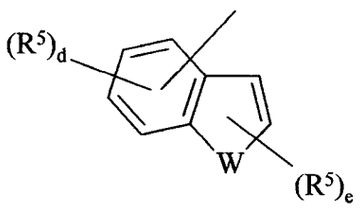
Y representa un grupo de las fórmulas **VI, VII, VIII, IX** o **XXX**:



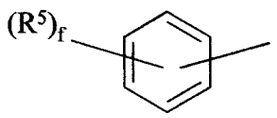
VI



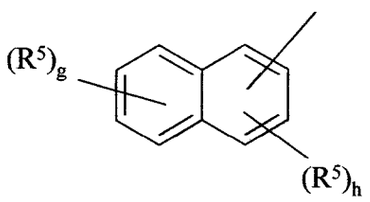
VII



VIII



IX



XXX

donde

la línea representa un enlace uniendo el grupo representado por Y al átomo de nitrógeno;

W es O u S;

a es 0, 1, 2 o 3;

b es 0, 1, 2, 3 o 4;

c es 0 o 1;

d es 0, 1, 2 o 3;

e es 0, 1 o 2;

f es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

g es 0, 1, 2, 3 o 4;

h es 0, 1, 2 o 3; y

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo formado por alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, Ar, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acilo, alc(an/en/in)iloxi C_{1-6}, halógeno, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, -CO-$NR^6R^{6'}$, ciano, nitro, -$NR^7R^{7'}$, -S-R^8, -SO_2R^8 y SO_2OR^8, o dos sustituyentes juntos forman un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros el cual contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos;

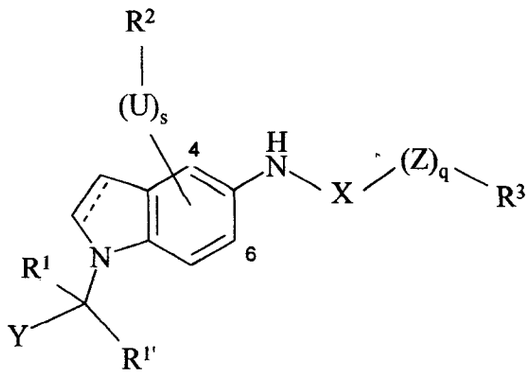
R^6 y $R^{6'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6} y Ar;

R^7 y $R^{7'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar y acilo; y

R^8 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar y $-NR^9R^{9'}$; donde R^9 y $R^{9'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6}; con las condiciones de que cuando R^5 es SO_2OR^8 entonces R^8 no es $-NR^9R^{9'}$ y cuando R^5 es SO_2R^8 , entonces R^8 no es un átomo de hidrógeno;

o sus sales farmacéuticamente aceptables; y

donde la fórmula 4 es:



(4)

donde

la línea punteada representa un enlace opcional;

R^1 y **$R^{1'}$** se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, hidroxi-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y ciano-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6}; o

R^1 y **$R^{1'}$** junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 3-8 miembros el cual contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos;

s es 0 o 1;

U es O, **NR^{11}**, S, SO_2, **SO_2NR^{11}**, CO-O o CO-**NR^{11}**; donde **R^{11}** se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6}; o **R^2** y **R^{11}** junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 4-8 miembros el cual contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales;

R^2 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar, Ar-

alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, Ar-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, Ar-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, acilo, hidroxi-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, hidroxi-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, hidroxi-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, halógeno, halo-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, halo-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, halo-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, ciano, ciano-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, ciano-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, ciano-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, -NO$_2$, **NR^{10}R$^{10'}$**-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, **NR^{10}R$^{10'}$**-cicloalqu(en)ilo C$_{3-8}$ y **NR^{10}R$^{10'}$**-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)ilo C$_{1-6}$; donde

R^{10} y **R$^{10'}$** se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, hidroxi-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, hidroxi-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, hidroxi-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, halo-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, halo-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, halo-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, ciano-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, ciano-cicloalqu(en)ilo C$_{3-8}$ y ciano-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, o

R^{10} y **R$^{10'}$** junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 4-8 miembros el cual contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales;

con la condición de que cuando **R^2** es NO$_2$, halógeno o ciano entonces **s** es 0; y

con la condición de que cuando **R^2** es un átomo de hidrógeno o acilo y s es 1 entonces **U** es **NR^{11}**, O u S;

donde el grupo **-(U)$_s$-R^2** está ligado a la posición 4 o 6 del indol o indolina;

q es 0 o 1;

Z es O u S;

X es CO o SO$_2$; con la condición de que **q** es 0 cuando **X** es SO$_2$;

R^3 se selecciona del grupo formado por alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, heterocicloalqu(en)ilo, cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, alqu(en/in)il C$_{1-}$

$_{6}$-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, Ar, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, Ar-heterocicloalqu(en)ilo, Ar-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, Ar-alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, Ar-oxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-carbonil-alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}-carbonil-alqu(en/in)iloC_{1-6}, -cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-carbonil-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, hidroxi-heterocicloalqu(en)ilo, hidroxi-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, hidroxi-alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-heterocicloalqu(en)ilo, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, halo-alqu(en/in)il C_{1-6}-Ar, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-Ar, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)il C_{1-6}-Ar, halo-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)il C_{3-8}-Ar, ciano-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, ciano-heterocicloalqu(en)ilo, ciano-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-alqu(en/in)il C_{3-8}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, ciano-alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, acil-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acil-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, acil-heterocicloalqu(en)ilo, acil-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acil-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, acil-alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo y $-NR^{12}R^{12'}$, $NR^{12}R^{12'}$-alqu(en/in)iloC_{1-6} opcionalmente sustituido, $NR^{12}R^{12'}$-cicloalqu(en)iloC_{3-8} opcionalmente sustituido, $NR^{12}R^{12'}$-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; donde

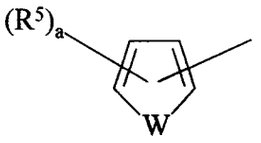
R^{12} y $R^{12'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, Ar-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, hidroxi-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y ciano-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, o

R^{12} y $R^{12'}$ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 4-8 miembros el cual contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales;

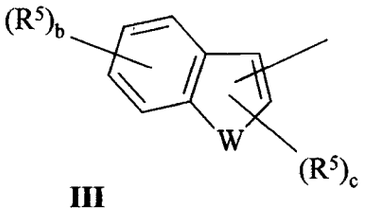
con la condición de que cuando R^3 es $NR^{12}R^{12'}$ entonces **q** es 0;

y

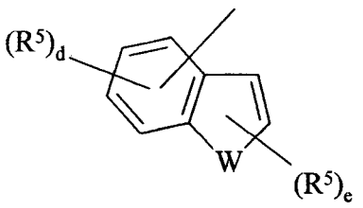
Y representa un grupo de fórmula **II, III, IV, V, , VI, XXX** y **XXXI**:



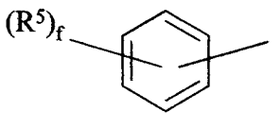
II



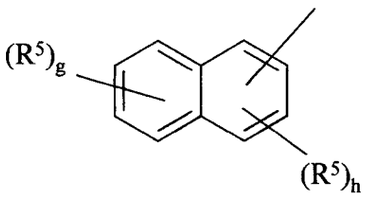
III



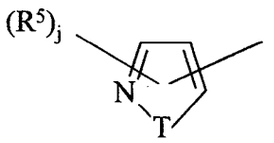
IV



V

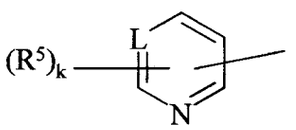


VI



XXX

o



XXXI

donde

la línea representa un enlace uniendo el grupo representado por **Y** al átomo de carbono;

W es O u S;

T es N, NH u O;

L es N, C o CH;

a es 0, 1, 2 o 3;

b es 0, 1, 2, 3 o 4;

c es 0 o 1;

d es 0, 1, 2 o 3;

e es 0, 1 o 2;

f es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

g es 0, 1, 2, 3 o 4;

h es 0, 1, 2 o 3;

j es 0, 1, 2 o 3; con la condición de que cuando **T** es un átomo de nitrógeno entonces **j** es 0, 1, 2 o 3; y cuando **T** es NH o un átomo de oxígeno entonces **j** es 0, 1 o 2;

k es 0, 1, 2, 3 o 4; y

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo formado por un alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-tio, Ar-oxi, acilo, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}, halógeno, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, -CO-$NR^6R^{6'}$, ciano, ciano-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, ciano-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, -$NR^7R^{7'}$, -S-R^8 y -SO_2R^8, o

dos R^5 adyacentes junto con el grupo aromático al cual están unidos forman un anillo de 4-8 miembros el cual contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos;

R^6 y $R^{6'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6} y Ar;

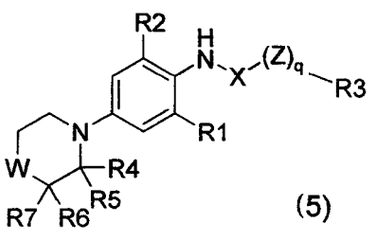
R^7 y $R^{7'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar y acilo;

y

R^8 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar y $-NR^9R^{9'}$; donde R^9 y $R^{9'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6}; con la condición de que cuando R^8 es $-NR^9R^{9'}$ entonces R^5 no es -S-R^8;

o sus sales farmacéuticamente aceptables; y

donde la fórmula 5 es:



(5)

donde

q es 0 o 1;

W es O u S;

X es CO;

Z es O;

R1 se selecciona del grupo formado por halógeno, ciano, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8} y cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6};

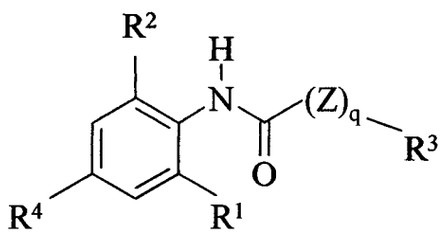
R2 se selecciona del grupo formado por halógeno, ciano, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}, fenilo opcionalmente sustituido y piridilo opcionalmente sustituido; donde fenilo y piridilo son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes siendo independientemente halógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8} o cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6};

R3 se selecciona del grupo formado por alqu(en/in)ilo C_{1-10}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, Ar-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6} y Ar; y

cada uno de R4, R5, R6 y R7 se selecciona independientemente del grupo formado por hidrógeno y Ar;

o sus sales farmacéuticamente aceptables; y

donde la fórmula 6 es:



(6)

donde

Z es O u S;

y

q es 0 o 1;

y

cada uno de R^1 y R^2 se selecciona independientemente del grupo formado por halógeno, ciano, amino, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, heterocicloalqu(en)ilo C_{3-8}, arilo, heteroarilo, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}, heterocicloalqu(en)iloxi C_{3-8};

y

R^3 se selecciona del grupo formado por alqu(en/in)ilo C_{1-8}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, aril-alqu(en/in)iloC_{1-6}, aril-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, aril-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, heterocicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, heteroaril-alqu(en/in)iloC_{1-6}, heteroaril-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, heteroaril-Cicloalqu(en)ilC3-8-alqu(en/in)iloC_{1-6}, amino-alqu(en/in)iloC_{1-6}, amino-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, amino-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6};

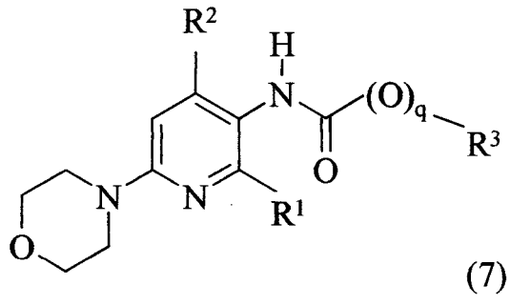
y

R^4 se selecciona del grupo formado por halógeno, ciano, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, heterocicloalqu(en)ilo C_{3-8}, arilo, heteroarilo, aril-alqu(en/in)iloC_{1-6}, aril-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, aril-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, aril-heterocicloalqu(en)ilo C_{3-8}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-

alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, halo-alqu(en/in)il C$_{1-6}$-heterocicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, NR^{5}R^6 y R^{7}NH-alqu(en/in)ilo C$_{1-6}$; donde R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, aril-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, aril-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, aril-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, heteroaril-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, heteroaril-cicloalqu(en)ilo C$_{3-8}$ y heteroaril-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)ilo C$_{1-6}$ con la condición de que R^5 y R^6 no sean hidrógeno al mismo tiempo; y R^7 se selecciona del grupo formado por alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, arilo, halo-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, halo-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, halo-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, aril-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, aril-cicloalqu(en)ilo C$_{3-8}$ y heteroarilo;

o sus sales farmacéuticamente aceptables; y

donde la fórmula 7 es:



(7)

donde:

q es 0 o 1;

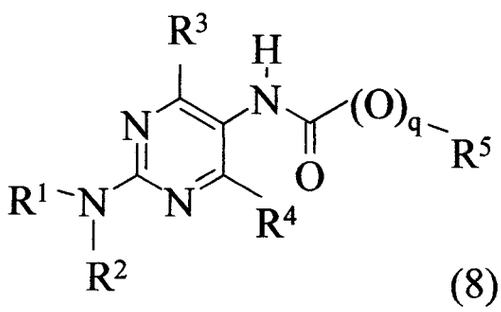
cada uno de R^1 y R^2 se selecciona independientemente del grupo formado por halógeno, ciano, alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, halo-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, halo-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, halo-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, alqu(en/in)iloxi C$_{1-6}$, cicloalqu(en)iloxi C$_{3-8}$ y cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloxi C$_{1-6}$; y

R^3 se selecciona del grupo formado por alqu(en/in)ilo C$_{1-8}$, cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, aril-

alqu(en/in)iloC_{1-6} opcionalmente sustituido, aril-cicloalqu(en)iloC_{3-8} opcionalmente sustituido, aril-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6} opcionalmente sustituido, alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, heterocicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, heteroaril-alqu(en/in)iloC_{1-6}, heteroaril-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, heteroaril- -cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, NR^4R^5-alqu(en/in)iloC_{1-6}, NR^4R^5-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, NR^4R^5-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6}; donde cada uno de R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6};

o sus sales farmacéuticamente aceptables; y

donde la fórmula 8 es:



(8)

donde: q es 0 o 1;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno y aril-alqu(en/in)iloC_{1-6} opcionalmente sustituido, siempre que R^1 y R^2 no

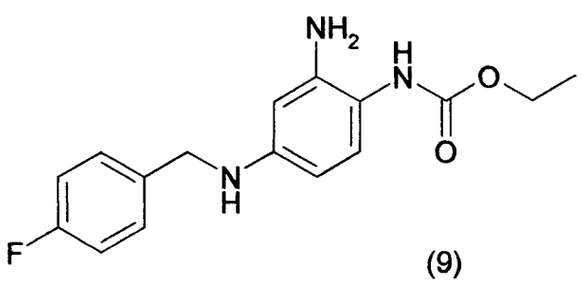
sean ambos hidrógeno, o R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional;

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, amino, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloxi C_{3-8} y halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}, siempre que R^3 y R^4 no sean ambos hidrógeno;

R^5 se selecciona del grupo formado por alqu(en/in)ilo C_{1-10}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, aril-alqu(en/in)ilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido;

o sus sales farmacéuticamente aceptables; y

donde la fórmula 9 es:



(9)

o su sal farmacéuticamente aceptable.

En un séptimo aspecto la presente invención se refiere al uso de un abridor de los canales selectivos de potasio KCNQ para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la esquizofrenia.

En un octavo aspecto la presente invención se refiere a un método para seleccionar un compuesto, el cual es un abridor de los canales KCNQ selectivos

y el cual es capaz de tener un potencial antisicótico que comprende los pasos de:

a. seleccionar un abridor KCNQ;

b. contra-seleccionar ("contra-screening") contra otros canales y/o receptores, y

c. ensayar el compuesto en un modelo predictivo para un potencial antisicótico.

En un noveno aspecto la presente invención se refiere a un método para tratar o reducir los síntomas de la depresión, trastornos bipolares, depresión bipolar o depresión mayor, comprendiendo dicho método en administrar a un huésped que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto capaz de aumentar selectivamente el flujo de iones a través de los canales de potasio KCNQ.

En un décimo aspecto la presente invención se refiere a un método para tratar o reducir los síntomas de la esquizofrenia, comprendiendo dicho método en administrar a un huésped que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto capaz de aumentar selectivamente el flujo de iones a través de los canales de potasio KCNQ y uno o más compuestos antisicóticos, por ejemplo Asenapina, Blonanserina, Iloperidona, Paliperidona, Bifeprunox, Lurasidona, Ocaperidona, Talnetant, ACP 104, SLV 310, ACR 16, YKP 1358, GW 773812, RGH 188, SLV 314, Y-931, BL 1020, Clorpromazina, Levomepromazina, Promazina, Acepromazina, Trifluprómazina, Ciamemazina, Clorproetazina, Dixirazina, Flufenazina, Perfenazina, Proclorperazina, Tiopropazato, Trifluoperazina, Acetofenazina, Tioproperazina, Butaperazina, Perazina, Periciazina, Tioridazina, Mesoridazina, Pipotiazina, Haloperidol, Trifluperidol, Melperona, Moperona, Pipamperona, Bromperidol, Benperidol, Droperidol, Fluanisona, Oxipertina, Molindona, Sertindol, Ziprasidona, Flupentixol,

Clopentixol, Clorprotixeno, Tiotixeno, Zuclopentixol, Fluspirileno, Pimozida, Penfluridol, Loxapina, Clozapina, Olanzapina, Quetiapina, Sulpirida, Sultoprida, Tiaprida, Remoxiprida, Amisulprida, Veraliprida, Levosulpirida, Protipendil, Risperidona, Clotiapina, Mosapramina, Zotepina o Aripiprazol.

Descripción de la invención

El perfil farmacológico de los compuestos de la invención es altamente novedoso comparado con los compuestos antisicóticos existentes y por lo tanto se espera que no produzcan los efectos secundarios inducidos por estos fármacos. Adicionalmente, los compuestos que activan los canales KCNQ pueden tener un rápido inicio del efecto. Por añadidura, el mecanismo distinto y novedoso de acción puede tener significativamente mayor eficacia en el tratamiento de los síntomas positivos, negativos y cognitivos de la esquizofrenia y puede tratar un mayor porcentaje de pacientes que los que actualmente se benefician de los fármacos antisicóticos existentes. Adicionalmente puede mejorarse el acatamiento. Por añadidura, los compuestos que activan los canales KCNQ pueden mostrar utilidad mejorada en el tratamiento de la depresión o del trastorno bipolar. Por lo tanto, ofrecerían un avance significativo en el tratamiento de la esquizofrenia, depresión, trastorno bipolar y enfermedades y trastornos relacionados.

En una incorporación, la invención se refiere a un método donde los síntomas positivos de la esquizofrenia son reducidos, donde dichos síntomas positivos cubren un patrón de características sicóticas que incluyen uno o más de, aunque sin limitarse a, alucinaciones (típicamente auditivas), delirios, trastornos del pensamiento, distorsiones o exageraciones en el lenguaje y la comunicación, habla desorganizado, comportamiento desorganizado, comportamiento catatónico y agitación.

En otra incorporación, la invención se refiere a un método donde los síntomas negativos de la esquizofrenia son reducidos, donde dichos síntomas negativos típicamente se refieren a un síndrome caracterizado por uno o más de, aunque sin limitarse a, superficialidad afectiva, afasia, asocialidad, anhedonia (falta de placer), avolición (restricciones en la iniciación de comportamiento dirigido a metas), embotamiento afectivo, dificultad para el pensamiento abstracto, falta de espontaneidad, pensamiento estereotipado, alogia (restricciones en la fluencia y productividad de pensamiento y habla) y deterioro de la atención.

En aun otra incorporación, la invención se refiere a un método donde los síntomas cognitivos de la esquizofrenia son reducidos, donde dichos síntomas cognitivos se refieren a, aunque sin limitarse a, disfunción a través de muchos dominios de la cognición incluyendo atención, memoria y función ejecutiva.

En aun otra incorporación, la invención se refiere a un método donde uno o más de los síntomas positivos, negativos y cognitivos de la esquizofrenia son reducidos.

En aun otra incorporación, la invención se refiere a un método donde los síntomas de uno o más de los subtipos de la esquizofrenia seleccionados del grupo formado por el subtipo catatónico, el subtipo paranoide, el subtipo desorganizado y el subtipo residual son reducidos.

En aun otra incorporación, la invención se refiere a un método donde dicho compuesto capaz de aumentar selectivamente el flujo de iones a través de los canales de potasio KCNQ es eficaz en un modelo predictivo para un potencial antisicótico de dicho compuesto.

En aun otra incorporación, la invención se refiere a un método donde dicho modelo se selecciona del grupo formado por el ensayo de hiperactividad aguda inducida por estimulante , el ensayo de hiperactividad sensibilizada

inducida por anfetaminas , el ensayo de evasión condicionada, el ensayo de disparo espontáneo de células DA mesolímbicas y el ensayo de nado forzado en ratones.

En aun otra incorporación, la invención se refiere a un método donde dicho compuesto es eficaz en más de un modelo predictivo para un potencial antisicótico de dicho compuesto.

En aun otra incorporación, la invención se refiere a un método donde dicho compuesto no manifiesta en ningún grado razonable ningún efecto secundario asociado con el mecanismo de acción de compuestos que se sabe tratan la esquizofrenia.

En aun otra incorporación, la invención se refiere a un método donde dichos efectos secundarios asociados con compuestos que se sabe tratan la esquizofrenia son mediados directamente a través de la modulación de receptores D2 de dopamina.

En aun otra incorporación, la invención se refiere a un método donde dicho compuesto es administrado en una cantidad de más de 1 mg/día.

En aun otra incorporación, la invención se refiere a un método donde dicho compuesto se administra en una cantidad de más de 5 mg/día, más de 10 mg/día o más de 50 mg/día.

En aun otra incorporación, la invención se refiere a un método donde dicha cantidad es administrada una vez al día o más de una vez al día.

En aun otra incorporación, la invención se refiere a un método donde dicho compuesto tiene un rápido inicio de acción.

En aun otra incorporación, la invención se refiere a un método donde los síntomas de la esquizofrenia son reducidos más rápidamente que los compuestos conocidos para tratar dichos síntomas de esquizofrenia.

253

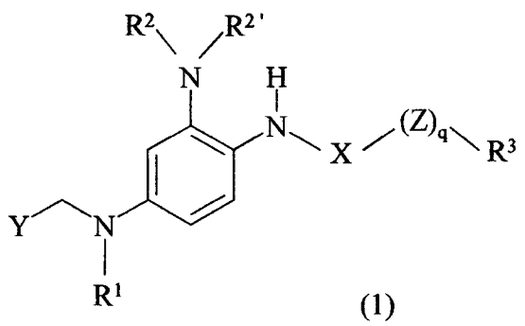
En aun otra incorporación, la invención se refiere a un método donde dichos síntomas de esquizofrenia son reducidos después de dos semanas, preferentemente después de una semana, aun más preferentemente dentro de una semana, incluso más preferentemente después de dos días, aun más preferentemente dentro de los dos días y más preferentemente aun después de un día.

En aun otra incorporación, la invención se refiere a tratamiento agudo.

En aun otra incorporación, la invención se refiere a tratamiento a largo plazo.

En aun otra incorporación, la invención se refiere a un método donde dicho compuesto es un compuesto de acuerdo con la fórmula 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9,

donde la fórmula 1 es:



(1)

donde

R^1 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acilo, hidroxi-alqu(en/in)ilo C_{1-6} e hidroxi-cicloalqu(en)ilo C_{3-8};

R^2 y $R^{2'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, arilo, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, aril-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acilo, hidroxi-alqu(en/in)ilo C_{1-6} e hidroxi-cicloalqu(en)ilo C_{3-8};

R^3 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, arilo, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, aril-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, aril-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, $NR^{10}R^{10'}$-alqu(en/in)iloC_{1-6}, $NR^{10}R^{10'}$-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} e hidroxi-cicloalqu(en)ilo C_{3-8}; donde

R^{10} y $R^{10'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, hidroxi-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y ciano-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, o

R^{10} y $R^{10'}$ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 4-8 miembros el cual contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales;

X es CO o SO_2;

Z es O u NR^4, donde

R^4 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-alqu(en/in)ilo C_{1-6} e hidroxi-cicloalqu(en)ilo C_{3-8}; o

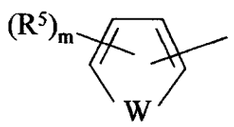
R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 4-8 miembros el cual contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales, el anillo formado por R^3 y R^4 y el átomo de

nitrógeno está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alqu(en/in)iloC_{1-6}, arilo y aril-alqu(en/in)ilo C_{1-6};

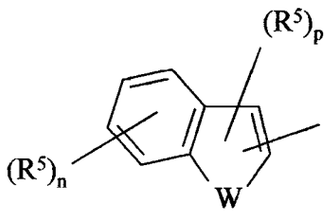
q es 0 o 1;

y

Y representa un heteroarilo de fórmula II o III



II



III

donde

W es O u S;

m es 0,1, 2 o 3;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

p es 0 o 1; y

cada $\mathbf{R^5}$ se selecciona independientemente del grupo formado por alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, arilo, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, aril-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acilo, halógeno, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}, -CO-$NR^6R^{6'}$, ciano, nitro, -$NR^7R^{7'}$, -S-R^8, -SO_2R^8, SO_2OR^8;

donde

$\mathbf{R^6}$ y $\mathbf{R^{6'}}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6} y arilo;

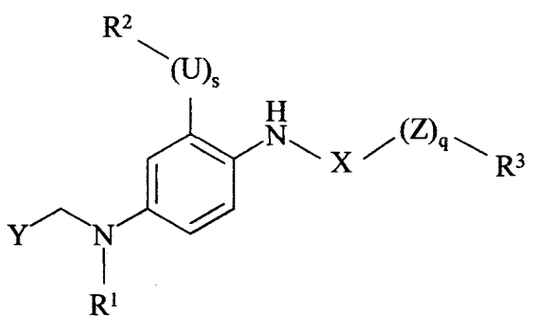
R^7 y $R^{7'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, arilo y acilo; y

R^8 se selecciona del grupo formado por alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, arilo y $-NR^9R^{9'}$; donde

R^9 y $R^{9'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6};

o sus sales farmacéuticamente aceptables; y

donde la fórmula 2 es:



(2)

donde

s es 0 o 1;

U es O, S, SO_2, SO_2NR^{11}, CO-O o $CONR^{11}$; donde

R^{11} se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6}; o

R^2 y R^{11} junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros el cual contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales;

q es 0 o 1;

X es CO o SO_2; con la condición de que **q** sea 0 cuando **X** sea SO_2;

Z es O u S;

R^1 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acilo, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, hidroxi-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y ciano-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6};

R^2 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, Ar-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acilo, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, hidroxi-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halógeno, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano, ciano-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, ciano-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, **$NR^{10}R^{10'}$**-alqu(en/in)iloC_{1-6}, **$NR^{10}R^{10'}$**-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y **$NR^{10}R^{10'}$**-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6}; donde

R^{10} y **$R^{10'}$** se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, hidroxi-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y ciano-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, o

R^{10} y $R^{10'}$ junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros el cual contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales;

siempre y cuando R^2 sea halógeno o ciano entonces **s** es 0; y

siempre que **U** sea O u S cuando **s** sea 1 y R^2 es un átomo de hidrógeno o acilo;

R^3 se selecciona del grupo formado por alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, heterocicloalqu(en)ilo, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, heterocicloalqu(en)il-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, Ar-heterocicloalqu(en)ilo, Ar-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, Ar-alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, Ar-oxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-carbonil-alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}-carbonil-alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-carbonil-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, hidroxi-heterocicloalqu(en)ilo, hidroxi-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, hidroxi-alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-heterocicloalqu(en)ilo, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, halo-alqu(en/in)il C_{1-6}-Ar, halo--cicloalqu(en)il C_{3-8}-Ar, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)il C_{1-6}-Ar, halo-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)il C_{3-8}-Ar, ciano-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, ciano-heterocicloalqu(en)ilo, ciano-cicloalqu(en)il C_{3-8}-

alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, ciano-alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, acil-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acil-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, acil-heterocicloalqu(en)ilo, acil-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acil-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, acil-alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, $NR^{12}R^{12'}$, $NR^{12}R^{12'}$-alqu(en/in)iloC_{1-6} opcionalmente sustituido, $NR^{12}R^{12'}$-cicloalqu(en)iloC_{3-8} opcionalmente sustituido, $NR^{12}R^{12'}$-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; donde

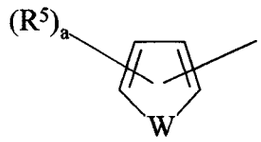
R^{12} y $R^{12'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, Ar-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-heterocicloalqu(en)ilo, Ar-oxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-oxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, Ar-oxi-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-oxi-heterocicloalqu(en)ilo, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, hidroxi-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y ciano--cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, o

R^{12} y $R^{12'}$ junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros el cual contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales;

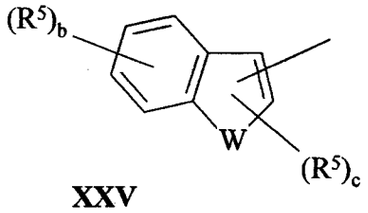
con la condición de que cuando R^3 es $NR^{12}R^{12'}$ entonces q es 0;

e

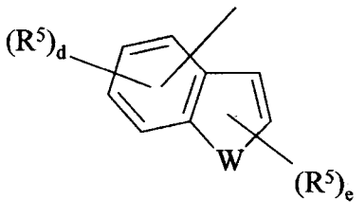
Y representa un grupo de fórmula **XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXXXI** o **XXXXII**:



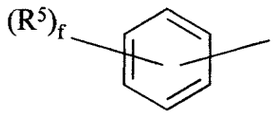
XXIV



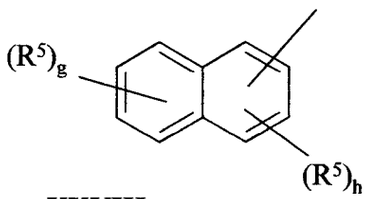
XXV



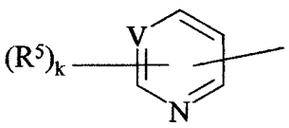
XXVI



XXVII

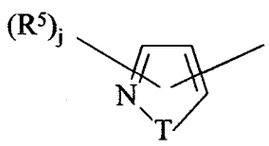


XXVIII



XXXXI

O



XXXXII

donde

la línea representa un enlace uniendo el grupo representado por **Y** al átomo de carbono;

OK
RGT

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

PATENTE DE INVENCIÓN

08-81401

2/2

W es O u S;

V es N, C o CH;

T es N, NH u O;

a es 0, 1, 2 o 3;

b es 0, 1, 2, 3 o 4;

c es 0 o 1;

d es 0, 1, 2 o 3;

e es 0, 1 o 2;

f es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

g es 0, 1, 2, 3 o 4;

h es 0, 1, 2 o 3;

j es 0, 1 o 2;

k es 0, 1, 2 o 3; y

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo formado por un alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, Ar-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-oxi, Ar-oxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-oxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, Ar-oxi-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acilo, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-carbonilo, halógeno, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, -CO-$NR^6R^{6'}$, ciano, ciano-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, ciano-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, $NR^7R^{7'}$, S-R^8 y SO_2R^8, o

dos R^5 adyacentes junto con el grupo aromático forman un anillo de 5-8 miembros el cual contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos;

R^6 y $R^{6'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6} y Ar;

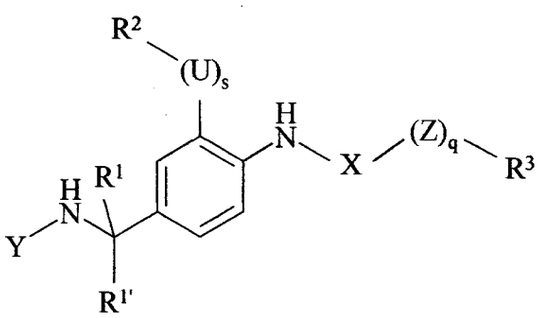
R^7 y $R^{7'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar, heterocicloalqu(en)il-alqu(en/in)iloC_{1-6}, heterocicloalqu(en)il-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, heterocicloalqu(en)il-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, heterocicloalqu(en)il-Ar y acilo; o

R^7 y $R^{7'}$ junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales; y

R^8 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar y $-NR^9R^{9'}$; donde R^9 y $R^{9'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6};

o sus sales farmacéuticamente aceptables; y

donde la fórmula 3 es:



(3)

donde

U es O, S o $NR^{2'}$;

s es 0 o 1;

X es CO o SO_2;

Z es O, S o NR^4, donde R^4 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-alqu(en/in)ilo C_{1-6} e hidroxi-cicloalqu(en)ilo C_{3-8};

q es 0 o 1;

R^1 y $R^{1'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acilo, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} y halo-cicloalqu(en)ilo C_{3-8};

R^2 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, halógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, acilo, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)ilo y ciano; siempre y cuando que si R^2 es halógeno o ciano, entonces **s** es 0;

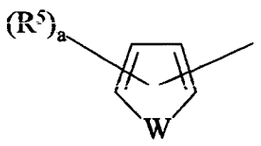
cuando **s** es 1 y **U** es $NR^{2'}$ entonces $R^{2'}$ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-

alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, Ar, Ar-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, Ar-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, acilo, hidroxi-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, hidroxi-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, halo-alqu(en/in)ilo C$_{1-6}$ y halo-cicloalqu(en)ilo C$_{3-8}$; o **R^2** y **R$^{2'}$** juntos forman un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros el cual contiene opcionalmente un heteroátomo adicional;

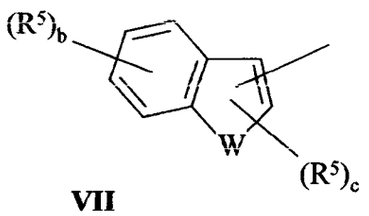
R^3 se selecciona del grupo formado por alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, Ar, Ar-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, Ar-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, hidroxi-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, hidroxi-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, halo--alqu(en/in)ilo C$_{1-6}$ y halo-cicloalqu(en)ilo C$_{3-8}$;

y

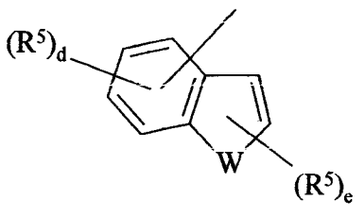
Y representa un grupo de fórmulas **VI, VII, VIII, IX** o **XXX**:



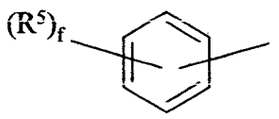
VI



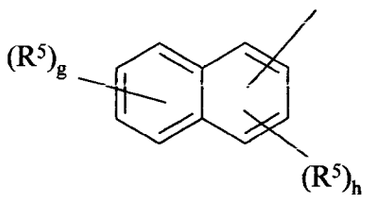
VII



VIII



IX



XXX

donde

la línea representa un enlace uniendo el grupo representado por Y al átomo de nitrógeno;

W es O u S;

a es 0, 1, 2 o 3;

b es 0, 1, 2, 3 o 4;

c es 0 o 1;

d es 0, 1, 2 o 3;

e es 0, 1 o 2;

f es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

g es 0, 1, 2, 3 o 4;

h es 0, 1, 2 o 3; y

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo formado por un alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, Ar, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acilo, al/qu(can/en/in)iloxi C_{1-6}, halógeno, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, -CO-$NR^6R^{6'}$, ciano, nitro, -$NR^7R^{7'}$, -S-R^8, -SO_2R^8 y SO_2OR^8, o dos sustituyentes juntos forman un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros el cual contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos;

R^6 y $R^{6'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6} y Ar;

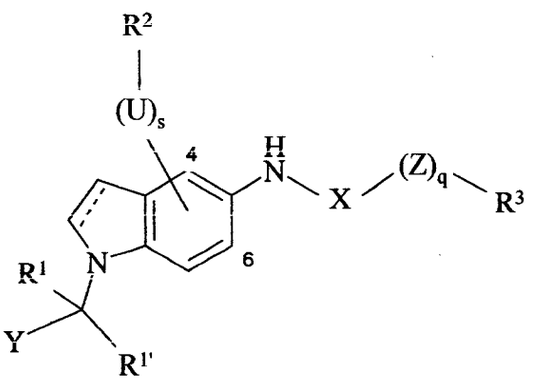
R^7 y $R^{7'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar y acilo; y

R^8 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar y $-NR^9R^{9'}$; donde R^9 y $R^{9'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6}; con las condiciones de que cuando R^5 es SO_2OR^8 entonces R^8 no es $-NR^9R^{9'}$ y cuando R^5 es SO_2R^8 , entonces R^8 no es un átomo de hidrógeno;

o sus sales farmacéuticamente aceptables; y

267

donde la fórmula 4 es:



(4)

donde

la línea punteada representa un enlace opcional;

R^1 y $R^{1'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, hidroxi-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y ciano- cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6}; o

R^1 y $R^{1'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 3-8 miembros el cual contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos;

s es 0 o 1;

U es O, NR^{11}, S, SO_2, SO_2NR^{11}, CO-O o CO-NR^{11}; donde R^{11} se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6}; o R^2 y R^{11} junto con el átomo de

nitrógeno al cual están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 4-8 miembros el cual contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales;

R^2 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, Ar-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acilo, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, hidroxi-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halógeno, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano, ciano-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, ciano-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, $-NO_2$, $NR^{10}R^{10'}$-alqu(en/in)iloC_{1-6}, $NR^{10}R^{10'}$-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y $NR^{10}R^{10'}$-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6}; donde

R^{10} y $R^{10'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, hidroxi-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y ciano-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, o

R^{10} y $R^{10'}$ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 4-8 miembros el cual contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales;

con la condición de que cuando R^2 sea NO_2, halógeno o ciano entonces **s** sea 0; y

con la condición de que cuando R^2 es un átomo de hidrógeno o acilo y s es 1 entonces **U** es NR^{11}, O u S;

donde el grupo $-(U)_s-R^2$ está ligado a la posición 4 o 6 del indol o indolina;

269

q es 0 o 1;

Z es O u S;

X es CO o SO_2; con la condición de que **q** sea 0 cuando **X** es SO_2;

R^3 se selecciona del grupo formado por alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, heterocicloalqu(en)ilo, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, Ar, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, Ar-heterocicloalqu(en)ilo, Ar-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, Ar-alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, Ar-oxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-carbonil-alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}-carbonil-alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-carbonil-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, hidroxi-heterocicloalqu(en)ilo, hidroxi-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, hidroxi-alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-heterocicloalqu(en)ilo, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, halo-alqu(en/in)il C_{1-6}-Ar, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-Ar, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}- alqu(en/in)il C_{1-6}-Ar, halo-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)il C_{3-8}-Ar, ciano-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, ciano-heterocicloalqu(en)ilo, ciano-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, ciano-

alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, acil-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acil-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, acil-heterocicloalqu(en)ilo, acil-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acil-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, acil-alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo y -$NR^{12}R^{12'}$, $NR^{12}R^{12'}$-alqu(en/in)iloC_{1-6} opcionalmente sustituido, $NR^{12}R^{12'}$-cicloalqu(en)iloC_{3-8} opcionalmente sustituido, $NR^{12}R^{12'}$-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; donde

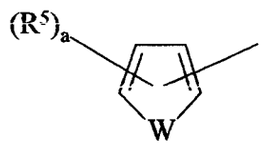
R^{12} y $R^{12'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, Ar-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, hidroxi-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y ciano-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, o

R^{12} y $R^{12'}$ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 4-8 miembros el cual contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales;

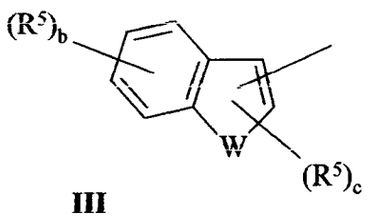
con la condición de que cuando R^3 sea $NR^{12}R^{12'}$ entonces **q** sea 0;

y

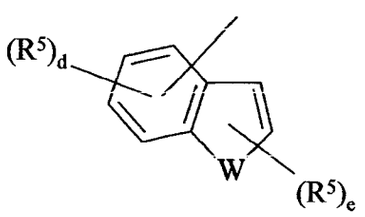
Y representa un grupo de fórmula **II, III, IV, V, , VI, XXX** y **XXXI**:



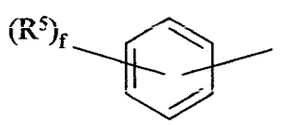
II



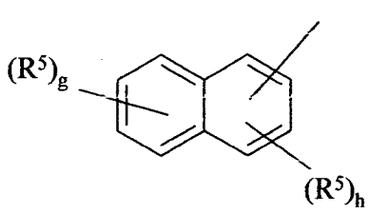
III



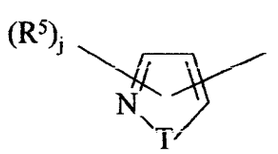
IV



V

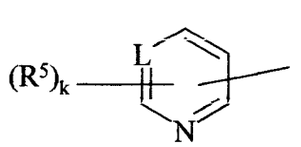


VI



XXX

O



XXXI

donde

la línea representa un enlace uniendo el grupo representado por Y al átomo de carbono;

W es O u S;

T es N, NH u O;

L es N, C o CH;

a es 0, 1, 2 o 3;

b es 0, 1, 2, 3 o 4;

c es 0 o 1;

d es 0, 1, 2 o 3;

e es 0, 1 o 2;

f es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

g es 0, 1, 2, 3 o 4;

h es 0, 1, 2 o 3;

j es 0, 1, 2 o 3; con la condición de que cuando **T** es un átomo de nitrógeno entonces **j** es 0, 1, 2 o 3; y cuando **T** es NH o un átomo de oxígeno entonces **j** es 0, 1 o 2;

k es 0, 1, 2, 3 o 4; y

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo formado por un alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, cicloalqu(en)ilC$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, Ar, Ar-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, Ar-tio, Ar-oxi, acilo, alqu(en/in)iloxiC$_{1-6}$, cicloalqu(en)iloxi C$_{3-8}$, cicloalqu(en)ilC$_{3-8}$-alqu(en/in)iloxiC$_{1-6}$, halógeno, halo-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, halo-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, halo-cicloalqu(en)ilC$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, -CO-$NR^6R^{6'}$, ciano, ciano-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, ciano-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, ciano-cicloalqu(en)ilC$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, -$NR^7R^{7'}$, -S-R^8 y -SO_2R^8, o

dos R^5 adyacentes junto con el grupo aromático al cual están unidos forman un anillo de 4-8 miembros el cual contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos;

R^6 y $R^{6'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, cicloalqu(en)ilC$_{3-8}$-alqu(en/in)ilo C$_{1-6}$ y Ar;

R^7 y $R^{7'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar y acilo;

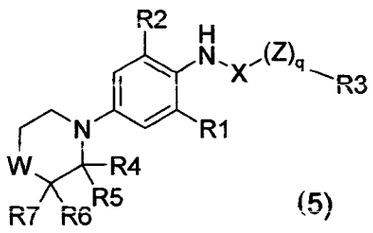
y

R^8 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar y $-NR^9R^{9'}$; donde R^9 y $R^{9'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6}; siempre que cuando R^8 sea $-NR^9R^{9'}$ entonces R^5 no es -S-R^8;

o sus sales farmacéuticamente aceptables; y

274

donde la fórmula 5 es:



(5)

donde

q es 0 o 1;

W es O u S;

X es CO;

Z es O;

R1 se selecciona del grupo formado por halógeno, ciano, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxiC_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8} y cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6};

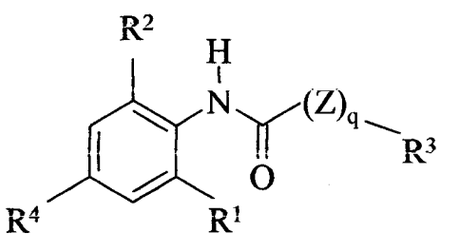
R2 se selecciona del grupo formado por halógeno, ciano, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxiC_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}, cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloxiC_{1-6}, fenilo opcionalmente sustituido y piridilo opcionalmente sustituido; donde fenilo y piridilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes que son independientemente halógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8} o cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6};

R3 se selecciona del grupo formado por alqu(en/in)ilo C_{1-10}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, Ar-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6} y Ar; y

cada uno de R4, R5, R6 y R7 se selecciona independientemente del grupo formado por hidrógeno y Ar;

o sus sales farmacéuticamente aceptables; y

donde la fórmula 6 es:



(6)

donde

Z es O u S;

y

q es 0 o 1;

y

cada uno de R^1 y R^2 se selecciona independientemente del grupo formado por halógeno, ciano, amino, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, heterocicloalqu(en)ilo C_{3-8}, Arilo, Heteroarilo, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxiC_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}, cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloxiC_{1-6}, heterocicloalqu(en)iloxi C_{3-8};

y

R^3 se selecciona del grupo formado por alqu(en/in)ilo C_{1-8}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, aril-alqu(en/in)iloC_{1-6}, aril-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, aril-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, heterocicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, heteroaril-alqu(en/in)iloC_{1-6}, heteroaril-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, heteroaril-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, amino-alqu(en/in)iloC_{1-6}, amino-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, amino-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y halo-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6};

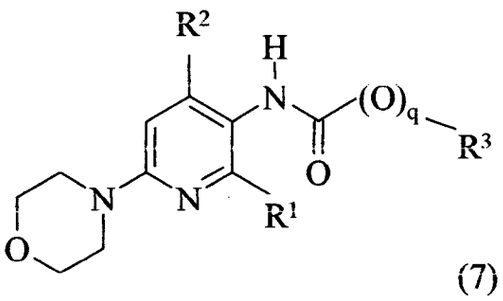
y

R^4 se selecciona del grupo formado por halógeno, ciano, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, heterocicloalqu(en)ilo C_{3-8}, arilo, heteroarilo, aril-alqu(en/in)iloC_{1-6}, aril-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, aril-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, aril-heterocicloalqu(en)ilo C_{3-8}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, NR^5R^6 y R^7NH-alqu(en/in)ilo C_{1-6}; donde R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, aril-alqu(en/in)iloC_{1-6}, aril-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, aril-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, heteroaril-alqu(en/in)iloC_{1-6}, heteroaril-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y heteroaril-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6} con la condición de que R^5 y R^6 no sean hidrógeno al mismo tiempo; y R^7 se selecciona del grupo formado por

alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, cicloalqu(en)ilC$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, arilo, halo-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, halo-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, halo-cicloalqu(en)ilC$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, aril-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, aril-cicloalqu(en)ilo C$_{3-8}$ y heteroarilo;

o sus sales farmacéuticamente aceptables; y

donde la fórmula 7 es:



(7)

donde:

q es 0 o 1;

cada uno de R^1 y R^2 se selecciona independientemente del grupo formado por halógeno, ciano, alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, cicloalqu(en)ilC$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, halo-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, halo-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, halo-cicloalqu(en)ilC$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, alqu(en/in)iloxiC$_{1-6}$, cicloalqu(en)iloxi C$_{3-8}$ y cicloalqu(en)ilC$_{3-8}$-alqu(en/in)iloxi C$_{1-6}$; y

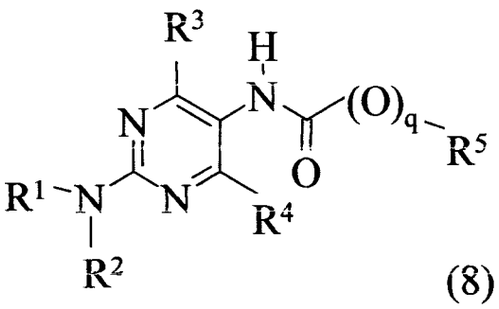
R^3 se selecciona del grupo formado por alqu(en/in)ilo C$_{1-8}$, cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, cicloalqu(en)ilC$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, aril-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$ opcionalmente sustituido, aril-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$ opcionalmente sustituido, aril-cicloalqu(en)ilC$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$ opcionalmente sustituido, alqu(en/in)il C$_{1-6}$-heterocicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, heterocicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, alqu(en/in)il C$_{1-6}$-heterocicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, heteroaril-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, heteroaril-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, heteroaril-cicloalqu(en)ilC$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, NR^4R^5-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, NR^4R^5-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, NR^4R^5-cicloalqu(en)ilC$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, alqu(en/in)iloxi C$_{1-6}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$,

cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6}; donde

cada uno de R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6};

o sus sales farmacéuticamente aceptables; y

donde la fórmula 8 es:



(8)

donde: q es 0 o 1;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno y aril-alqu(en/in)iloC_{1-6} opcionalmente sustituido, siempre que R^1 y R^2 no sean ambos hidrógeno, o R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional;

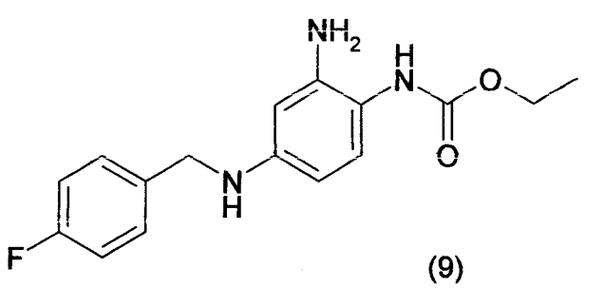
R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, amino, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, alqu(en/in)iloxiC_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}, cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloxiC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloxiC_{1-6}, halo-

cicloalqu(en)iloxi C_{3-8} y halo-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloxiC_{1-6}, siempre que R^3 y R^4 no sean ambos hidrógeno;

R^5 se selecciona del grupo formado por alqu(en/in)ilo C_{1-10}, cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, aril-alqu(en/in)ilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido;

o sus sales farmacéuticamente aceptables; y

donde la fórmula 9 es:



(9)

o su sal farmacéuticamente aceptable.

En aun otra incorporación, la invención se refiere a un método donde el compuesto se selecciona del grupo formado por: éster etílico del ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobencilamino)-fenil) carbámico;

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

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

N-(4,6-Dimetil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida;

(2,6-difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido hexanoico;

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

N-(2-Bromo-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-propionamida;

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

éster etílico del ácido [2-amino-4-(2,4,6-trimetil-bencilamino)-fenil]-carbámico; y

2-ciclopentil-N-(2-metoxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida.

El término "canal de potasio KCNQ" se refiere a canales de potasio homoméricos o heteroméricos compuestos al menos por una subunidad de uno de los canales KCNQ seleccionados del grupo de KCNQ2, KCNQ3, KCNQ4 y KCNQ5.

El término "un compuesto capaz de aumentar selectivamente el flujo de iones a través de los canales de potasio KCNQ" se refiere a compuestos que abren un canal de potasio KCNQ pero no en un grado significativo a otros canales de potasio y preferentemente no modula en grado significativo alguno ningún otro canal o receptor.

El término "modula" o "modulación" con respecto a un canal o a un receptor se refiere a un efecto antagonista o agonista sobre dicho canal o receptor.

El término "potencial antisicótico" con relación a un compuesto se refiere a un compuesto que tiene el potencial de tratar o reducir uno o más síntomas de un trastorno sicótico. Un trastorno sicótico de ese tipo es la esquizofrenia.

El término "tratamiento" como se utiliza en esta invención con relación a una enfermedad o trastorno incluye también prevención, inhibición y mejora según sea el caso.

El término "tratamiento agudo" se refiere a la introducción o reintroducción de un compuesto de acuerdo con la invención para aliviar (o al menos paliar) una exacerbación de la sicosis.

El término "tratamiento a largo plazo" se refiere al mantenimiento o tratamiento durante toda la vida.

El término "huésped" se refiere a cualquier mamífero. El huésped, tal como un ser humano, a ser tratado con un compuesto de acuerdo con la invención puede de hecho ser cualquier sujeto de la población humana, masculino o femenino, el cual puede dividirse en niños, adultos o personas mayores. Cualquiera de estos grupos de pacientes se refiere a una incorporación de la invención.

El término "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad/dosis de un compuesto o composición farmacéutica que es suficiente para producir una respuesta efectiva (i.e., la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico) al administrarla a un sujeto. La cantidad efectiva variará, dependiendo entre otras cosas (inter alia), de la enfermedad y su gravedad, la edad, peso, condición física y respuesta del sujeto a tratar.

Un potencial de un compuesto para tratar trastornos antisicóticos, donde tal compuesto tiene la capacidad de controlar el comportamiento sicótico agitado, aliviar estados sicóticos agudos, reducir los síntomas sicóticos y ejercer un efecto calmante, se sustenta con ensayos de comportamiento in vivo que reflejan comportamiento de tipo antisicótico tal como inhibición de la hiperactividad inducida por estimulantes, inhibición de una respuesta sensibilizada (hiperactividad) a anfetamina, e inhibición de respuesta de evasión condicionada.

Un potencial de un compuesto para tratar los síntomas positivos de la esquizofrenia, donde los síntomas positivos se define como un grupo de síntomas de esquizofrenia que comprenden formación de ilusiones y alucinaciones (viscerales, visuales, auditivas), se sustenta con ensayos de comportamiento in vivo que reflejan comportamiento de tipo antisicótico tales como inhibición de la hiperactividad inducida por estimulantes, inhibición de una

respuesta sensibilizada (hiperactividad) a anfetamina , respuesta de evasión condicionada.

Un potencial de un compuesto para tratar los síntomas negativos de la esquizofrenia, donde los síntomas negativos se define como un grupo de síntomas de esquizofrenia que comprende desequilibrio emocional y comportamiento regresivo, se sustenta por efectos positivos en el ensayo de nado forzado, un ensayo de comportamiento in vivo que refleja comportamiento de tipo antidepresivo.

Un potencial de un compuesto para el inicio rápido de la eficacia terapéutica se define como el potencial de un compuesto de ejercer un inicio rápido de la eficacia terapéutica clínica es decir, un comienzo más rápido que lo visto con los compuestos clínicamente utilizados dentro de un área de indicación determinada, se sustenta por evaluaciones electrofisiológicas in vivo del índice de disparo espontáneo de células de dopamina en el área tegmental ventral, mostrando efectos inhibitorios agudos de compuesto (en oposición a efectos inhibitorios solamente después de la dosificación crónica).

La falta de efectos secundarios relacionados con antagonismo D2 se define como evitación de efectos secundarios relacionados con el receptor D2 dada la falta de involucramiento directo de receptores D2 en el mecanismo de acción de los compuestos mencionados.

El potencial contra el trastorno bipolar se define como un potencial para tratar el trastorno bipolar, un trastorno afectivo mayor que se caracteriza por cambios de ánimo severos (manía y/o depresión) y una tendencia a remisión y recurrencia.

El potencial antimaníaco se define como un potencial para tratar la manía, una parte del espectro de episodios del trastorno bipolar, que se sustenta por ensayos de comportamiento in vivo que reflejan comportamiento del tipo

antimaníaco tal como inhibición de la hiperactividad inducida por estimulantes e inhibición de una respuesta sensibilizada (hiperactividad) a anfetamina.

El potencial contra la depresión bipolar se define como un potencial para tratar la depresión bipolar, una parte del espectro de episodios del trastorno bipolar, que se sustenta por efectos positivos en el ensayo de nado forzado, un ensayo de comportamiento in vivo que refleja el comportamiento del tipo antidepresivo.

El potencial antidepresivo se define como un potencial para tratar pacientes que sufren de depresión mayor, esto se sustenta por efectos positivos en el ensayo de nado forzado, un ensayo de comportamiento in vivo que refleja el comportamiento de tipo antidepresivo.

El ensayo para hiperactividad severa inducida por estimulantes se define como un ensayo in vivo que involucra ratas a las que se les administra una inyección s.c. aguda de anfetamina- sulfato que causa actividad locomotora aumentada (comportamiento del tipo sicótico) que puede ser revertida por compuestos antisicóticos y antimaníacos.

El ensayo para hiperactividad sensibilizada inducida por anfetamina se define como un ensayo in vivo que involucra ratones que han sido tratados intermitentemente con anfetamina y así se vuelven sensibilizados (respuesta exagerada de actividad locomotora) a dosis posteriores de anfetamina- sulfato. La respuesta exagerada puede ser revertida por compuestos antisicóticos y antimaníacos.

El ensayo de disparo espontáneo de células DA mesolímbicas se define como un ensayo in vivo que involucra ratas anestesiadas donde el índice de disparo espontáneo de neuronas de dopamina en el área tegmental ventral se evalúa.

El ensayo de nado forzado se define como un ensayo in vivo que involucra ratones, donde el tiempo que permanecen inmóviles mientras se encuentran inmersas en agua se evalúa durante un período experimental corto (minutos). Los compuestos antidepresivos reducen este comportamiento.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula 1 pueden prepararse según lo descrito en el documento WO2004/058739.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula 2 pueden prepararse según lo descrito en el documento WO2004/082677.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula 3 pueden prepararse según lo descrito en el documento WO2004/080950.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula 4 pueden prepararse según lo descrito en el documento WO2004/096767.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula 5 pueden prepararse según lo descrito en el documento WO2005/087754.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula 6 pueden prepararse según lo descrito en el documento WO2006/029623.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula 7 pueden prepararse según lo descrito en el documento WO2006/092143.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula 8 pueden prepararse según lo descrito en PCT/DK06/050039.

El compuesto de acuerdo con la fórmula 9 puede prepararse según lo descrito en EP554543.

En otra incorporación, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula 1 donde dicho compuesto se selecciona del grupo de:

éster etílico del ácido {2-Amino-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-metil-amino]-fenil}-carbámico; éster etílico del ácido {2-Amino-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbámico; éster etílico del ácido {2-Amino-4-[(5-metil-tiofen-2-

ilmetil)-metil-amino]-fenil}-carbámico; éster etílico del ácido {2-Amino-4-[(5-bromo-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbámico; éster etílico del ácido {2-Amino-4-[(6-cloro-3-metoxi-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbámico; éster etílico del ácido {2-Amino-4-[(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbámico; éster etílico del ácido {2-Amino-4-[(5-metil-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbámico; éster etílico del ácido {2-Amino-4-[(4-bromo-3-metoxi-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbámico; éster etílico del ácido {2-Amino-4-[(5-fenil-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbámico; éster etílico del ácido {2-Amino-4-[(3-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbámico; éster etílico del ácido (2-Amino-4-{[4-(4-cloro-bencensulfonil)-3-metil-tiofen-2-ilmetil]-amino}-fenil)-carbámico; éster etílico del ácido {2-Amino-4-[(3-metil-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbámico; éster etílico del ácido {2-Amino-4-[(5-fluoro-benzofuran-3-ilmetil)-amino]-fenil}-carbámico; éster etílico del ácido {2-Amino-4-[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbámico; éster etílico del ácido {2-Amino-4-[(4-bromo-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbámico; éster etílico del ácido {2-Amino-4-[(5-etil-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbámico; éster etílico del ácido {2-Amino-4-[(tiofen-3-ilmetil)-amino]-fenil}-carbámico; éster etílico del ácido {2-Amino-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-etil-amino]-fenil}-carbámico; éster etílico del ácido {2-Amino-4-[(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-amino]-fenil}-carbámico; éster etílico del ácido {2-Amino-4-[(5-dimetil-amino-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-amino]-fenil}-carbámico; éster etílico del ácido {2-Amino-4-[(5-dimetil-amino-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbámico; éster etílico del ácido {2-Amino-4-[(5-fluoro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbámico; éster propílico del ácido {2-Amino-4-[(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbámico; éster propílico del ácido {2-Amino-4-[(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-amino]-fenil}-carbámico; N-{2-Amino-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)amino]fenil}-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida; y N-{2-Amino-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)amino]fenil}-3,3-dimetil-butiramida, o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra incorporación, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula 2 donde dicho compuesto se selecciona del grupo de:

éster propílico del ácido {4-[(Benzofuran-2-ilmetil)-amino]-2-metilfenil}-carbámico;

éster etílico del ácido {4-[(5-Cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-metilfenil}-carbámico; éster etílico del ácido {4-[(Benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-metilfenil}-carbámico; éster etílico del ácido {2-Metil-4-[(5-fenil-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbámico; éster etílico del ácido [4-(4-Isopropil-bencilamino)-2-metilfenil]-carbámico; éster propílico del ácido [4-(4-Fluoro-bencilamino)-2-metilfenil]-carbámico;

éster propílico del ácido (4-{[4-(4-Cloro-bencensulfonil)-3-metil-tiofen-2-ilmetil]-amino}-2-metilfenil)-carbámico; éster propílico del ácido {4-[(5-Metil-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-metilfenil}-carbámico; éster propílico del ácido {4-[(5-Bromo-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-metilfenil}-carbámico; éster propílico del ácido {4-[(5-Cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-metilfenil}-carbámico; éster propílico del ácido {4-[(Benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-metilfenil}-carbámico;

éster propílico del ácido {2-Metil-4-[(5-fenil-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbámico; éster propílico del ácido [4-(4-Isopropil-bencilamino)-2-metilfenil]-carbámico;

éster etílico del ácido {4-[(5-Bromo-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-clorofenil}-carbámico; éster etílico del ácido {4-[(5-Cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-clorofenil}-carbámico; éster etílico del ácido {4-[(Benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-clorofenil}-carbámico; éster etílico del ácido [2-Cloro-4-(4-isopropil-bencilamino)-fenil]-carbámico; éster propílico del ácido [2-Cloro-4-(4-fluoro-bencilamino)-fenil]-carbámico;

éster propílico del ácido 2-Cloro-4-{[4-(4-cloro-bencensulfonil)-3-metil-tiofen-2-ilmetil]-amino}-fenil)-carbámico; éster propílico del ácido {4-[(5-Metil-

tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-clorofenil}-carbámico; éster propílico del ácido {4-[(5-Bromo-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-clorofenil}-carbámico; éster propílico del ácido {2-Cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbámico; éster propílico del ácido {4-[(Benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-clorofenil}-carbámico;

éster propílico del ácido {4-[(Benzofuran-2-ilmetil)-amino]-2-clorofenil}-carbámico;

éster etílico del ácido {4-[(5-Cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-cianofenil}-carbámico; éster metílico del ácido {4-[(Benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-metoxifenil}-carbámico; éster isopropílico del ácido {4-[(5-Bromo-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-metoxifenil}-carbámico; éster propílico del ácido {4-[(4-Fluoro-bencil)-(metil)amino]-2-metoxifenil}-carbámico; éster propílico del ácido [4-(Benzo[b]tiofen-2-ilmetil-(metil)amino)-2-metoxi-fenil]-carbámico; éster propílico del ácido {4-[(5-Cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-metoxi-fenil}-carbámico; éster propílico del ácido {4-[(5-Bromo-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-metoxi-fenil}-carbámico;

éster propílico del ácido {2-Metoxi-4-[metil-(5-metil-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbámico; éster etílico del ácido {4-[(4-Fluorobencil)-(metil)-amino]-2-isopropoxyfenil}-carbámico; éster etílico del ácido [4-(3-Fluorobencilamino)-2-metoxifenil]-carbámico; éster etílico del ácido [4-(4-Isopropilbencilamino)-2-metoxifenil]-carbámico; éster etílico del ácido {2-Metoxi-4-[(3-metiltiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbámico; éster etílico del ácido [4-(2,4-Difluorobencilamino)-2-metoxifenil]-carbámico; éster etílico del ácido [2-ciclopentiloxi-4-(4-metoxibencilamino)-fenil]-carbámico; éster etílico del ácido [2-ciclopentiloxi-4-(3-fluoro-2-metilbencilamino)-fenil]-carbámico; éster etílico del ácido [4-(3-Fluoro-2-metilbencilamino)-2-fenetiloxifenil]-carbámico; éster etílico del ácido [2-Benciloxi-4-(3-fluoro-2-metilbencilamino)-fenil]-carbámico; éster etílico del ácido [2-Benciloxi-4-(4-metilsulfanilbencilamino)-fenil]-carbámico; éster

etílico del ácido {4-[(Benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-amino]-2-ciclopentiloxifenil}-carbámico; éster etílico del ácido [4-(3-Fluoro-2-metilbencilamino)-2-isopropoxifenil]-carbámico; éster etílico del ácido [2-Benciloxi-4-(3-metoxibencilamino)-fenil]-carbámico; éster etílico del ácido {4-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-2-isopropoxifenil}-carbámico; éster propílico del ácido {4-[(5-Bromo-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbámico; éster propílico del ácido {4-[(5-Cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbámico; éster etílico del ácido [2-Ciano-4-(4-isopropilbencilamino)-fenil]-carbámico; éster propílico del ácido {4-[(5-Bromo-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-metilfenil}-carbámico; éster propílico del ácido {4-[(4-Isopropilbencil)-(metil)amino]-2-metilfenil}-carbámico; éster propílico del ácido {2-Metil-4-[metil-(4-trifluorometil-bencil)-amino]-fenil}-carbámico; éster propílico del ácido {2-Metil-4-[metil-(4-metilsulfanil-bencil)-amino]-fenil}-carbámico; éster etílico del ácido {4-[(4-ter-Butil-bencil)-(metil)amino]-2-clorofenil}-carbámico; éster etílico del ácido {2-Cloro-4-[metil-(4-trifluorometil-bencil)-amino]-fenil}-carbámico; éster etílico del ácido {2-Cloro-4-[metil-(4-metilsulfanil-bencil)-amino]-fenil}-carbámico;

éster propílico del ácido {4-[(5-Bromo-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-clorofenil}-carbámico; éster propílico del ácido {2-Cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-carbámico; éster propílico del ácido {4-[(4-ter-Butil-bencil)-(metil)amino]-2-clorofenil}-carbámico; éster propílico del ácido {2-Cloro-4-[metil-(4-trifluorometil-bencil)-amino]-fenil}-carbámico; éster etílico del ácido {4-[(5-Bromo-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-trifluorometil-fenil}-carbámico;

éster etílico del ácido {4-[(5-Cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-trifluorometil-fenil}-carbámico; éster etílico del ácido {4-[(4-Isopropil-bencil)-(metil)amino]-2-trifluorometil-fenil}-carbámico; éster etílico del ácido {4-[(4-ter-Butil-bencil)-(metil)amino]-2-trifluorometil-fenil}-carbámico; éster etílico del ácido {4-[Metil-(4-trifluorometil-bencil)-amino]-2-trifluorometil-fenil}-carbámico;

éster etílico del ácido {4-[Metil-(4-metilsulfanil-bencil)-amino]-2-trifluorometil-fenil}-carbámico; éster propílico del ácido {4-[(5-Bromo-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-trifluorometil-fenil}-carbámico; éster propílico del ácido {4-[(5-Cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-trifluorometil-fenil}-carbámico;

éster propílico del ácido {4-[(4-Isopropil-bencil)-(metil)amino]-2-trifluorometil-fenil}-carbámico; éster propílico del ácido {4-[(4-ter-Butil-bencil)-(metil)amino]-2-trifluorometil-fenil}-carbámico; éster propílico del ácido {4-[Metil-(4-trifluorometil-bencil)-amino]-2-trifluorometil-fenil}-carbámico; éster propílico del ácido {4-[Metil-(4-metilsulfanil-bencil)-amino]-2-trifluorometil-fenil}-carbámico; éster propílico del ácido {4-[(5-Bromo-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-cianofenil}-carbámico; éster propílico del ácido {4-[(4-ter-Butil-bencil)-(metil)amino]-2-cianofenil}-carbámico; éster propílico del ácido {2-Ciano-4-[metil-(4-trifluorometil-bencil)-amino]-fenil}-carbámico; éster propílico del ácido {2-Bromo-4-[(5-bromo-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-carbámico; éster propílico del ácido {2-Bromo-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-carbámico; éster propílico del ácido {2-Bromo-4-[(4-isopropilbencil)-(metil)amino]-fenil}-carbámico; éster propílico del ácido {2-Bromo-4-[(4-ter-butil-bencil)-(metil)amino]-fenil}-carbámico; éster propílico del ácido {2-Bromo-4-[metil-(4-trifluorometil-bencil)-amino]-fenil}-carbámico; éster propílico del ácido [2-Iodo-4-(4-isopropil-bencilamino)-fenil]-carbámico; éster propílico del ácido [4-(4-ter-Butil-bencilamino)-2-iodofenil]-carbámico; éster propílico del ácido [2-Iodo-4-(4-trifluorometil-bencilamino)-fenil]-carbámico; éster propílico del ácido [2-Iodo-4-(4-metilsulfanil-bencilamino)-fenil]-carbámico; éster propílico del ácido {2-Iodo-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-bencilamino]-fenil}-carbámico;

éster etílico del ácido {4-[(5-Bromo-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-trifluorometil-fenil}-carbámico; éster etílico del ácido {4-[(5-Cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-trifluorometil-fenil}-carbámico; éster etílico del ácido [4-(4-ter-Butil-bencilamino)-

2-trifluorometil-fenil]-carbámico; éster etílico del ácido [4-(4-Metilsulfanil-bencilamino)-2-trifluorometil-fenil]-carbámico; éster propílico del ácido {4-[(5-Bromo-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-trifluorometil-fenil}-carbámico; éster propílico del ácido [4-(4-Isopropilbencilamino)-2-trifluorometil-fenil]-carbámico; éster propílico del ácido [4-(4-ter-Butil-bencilamino)-2-trifluorometil-fenil]-carbámico; éster propílico del ácido [2-Trifluorometil-4-(4-trifluorometil-bencilamino)-fenil]-carbámico; éster propílico del ácido [4-(4-Dimetilamino-bencilamino)-2-trifluorometil-fenil]-carbámico;

éster propílico del ácido [4-(4-Metilsulfanil-bencilamino)-2-trifluorometil-fenil]-carbámico; éster propílico del ácido {4-[(5-Bromo-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-cianofenil}-carbámico; éster propílico del ácido {4-[(5-Cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-cianofenil}-carbámico; éster propílico del ácido [2-Ciano-4-(4-trifluorometil-bencilamino)-fenil]-carbámico; éster propílico del ácido {2-Bromo-4-[(5-bromo-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbámico; éster propílico del ácido {2-Bromo-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-carbámico; éster propílico del ácido [2-Bromo-4-(4-isopropilbencilamino)-fenil]-carbámico; éster propílico del ácido [2-Bromo-4-(4-ter-butil-bencilamino)-fenil]-carbámico; éster propílico del ácido [2-Bromo-4-(4-trifluorometil-bencilamino)-fenil]-carbámico; éster propílico del ácido [2-Bromo-4-(4-metilsulfanil-bencilamino)-fenil]-carbámico; N-{4-[(5-Bromo-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-metoxifenil}-butiramida; N-{4-[(5-Cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-metoxifenil}-butiramida; N-[4-(4-Isopropilbencilamino)-2-metoxifenil]-butiramida;

N-[4-(4-ter-Butil-bencilamino)-2-metoxifenil]-butiramida; N-[2-Metoxi-4-(4-trifluorometil-bencilamino)-fenil]-butiramida; éster propílico del ácido {4-[(5-Cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-furan-2-il-fenil}-carbámico; éster propílico del ácido [2-Furan-2-il-4-(4-isopropilbencilamino)-fenil]-carbámico; éster propílico del ácido [5-(4-Fluorobencilamino)-bifenil-2-il]-carbámico; éster propílico del ácido {5-[(5-

Cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-bifenil-2-il}-carbámico; éster propílico del ácido [5-(4-Isopropilbencilamino)-bifenil-2-il]-carbámico; N-{2-Cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-2-fenilacetamida; N-{2-Cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-3,3-dimetilbutiramida; N-{2-Cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-3-fenilpropionamida; N-{2-Cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-butiramida; {2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-amida del ácido pentanoico; {2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-amida del ácido ciclopropancarboxílico; {2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-amida del ácido ciclobutancarboxílico; {2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-amida del ácido ciclopentancarboxílico; {2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-amida del ácido ciclohexancarboxílico; N-{2-Cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-2-tiofen-2-il-acetamida; N-{2-Cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-2-(3-metoxi-fenil)-acetamida; N-{2-Cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-2-(4-cloro-fenil)-acetamida; N-{2-Cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida;

N-{2-Cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida; N-{2-Cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-3-ciclohexilpropionamida; N-{2-Cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-2,2-dimetilpropionamida; N-{2-Cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-2-fenoxiacetamida; N-{2-Cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-2-fenilacetamida; N-{2-Cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-3,3-dimetilbutiramida; N-{2-Cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-butiramida; {2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-amida del ácido pentanoico; {2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-amida del ácido ciclopropancarboxílico; {2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-amida del ácido ciclobutancarboxílico; {2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-

amida del ácido ciclopentancarboxílico; {2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-amida del ácido ciclohexancarboxílico; N-{2-Cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-2-tiofen-2-il-acetamida; N-{2-Cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-2-(3-metoxifenil)-acetamida; N-{2-Cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-2-(4-clorofenil)-acetamida; N-{2-Cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-2-(4-metoxifenil)-acetamida; N-{2-Cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-2-(4-fluorofenil)-acetamida; {2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-amida del ácido 2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-carboxílico; {2-cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-amida del ácido 2,3-Dihidro-benzofuran-5-carboxílico; N-{2-Cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-3-ciclohexilpropionamida; N-{4-[(5-Cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-metil-fenil}-2,2-dimetilpropionamida; N-{4-[(5-Cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-metil-fenil}-2-fenilacetamida; N-{4-[(5-Cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-metil-fenil}-3,3-dimetilbutiramida; N-{4-[(5-Cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-metil-fenil}-3-fenilpropionamida; N-{4-[(5-Cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-metil-fenil}-butiramida; 2,2,2-Tricloro-N-{4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-metil-fenil}-acetamida; {4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-metil-fenil}-amida del ácido ciclopropancarboxílico; {4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-metilfenil}-amida del ácido ciclobutancarboxílico; {4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-metilfenil}-amida del ácido ciclopentancarboxílico; {4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-metilfenil}-amida del ácido ciclohexancarboxílico; N-{4-[(5-Cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-metilfenil}-2-tiofen-2-il-acetamida; N-{4-[(5-Cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-metilfenil}-2-(3-metoxifenil)-acetamida; éster metílico del ácido N-{4-[(5-Cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-metilfenil}-malonámico;

2-(4-Clorofenil)-N-{4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-metilfenil}-acetamida; N-{4-[(5-Cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-metilfenil}-2-(4-

metoxifenil)-acetamida; N-{4-[(5-Cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-metilfenil}-2-(4-fluorofenil)-acetamida; N-{4-[(5-Cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-metilfenil}-3-ciclohexilpropionamida; éster fenílico del ácido {2-Cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-carbámico; éster bencílico del ácido {2-Cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-carbámico; éster isobutílico del ácido {2-Cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-carbámico; éster butílico del ácido {2-Cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-carbámico; éster hexílico del ácido {2-Cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-carbámico; éster 4-nitrobencilico del ácido {2-Cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-carbámico; but-3-enilléster del ácido {2-Cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-carbámico; but-2-inil éster del ácido {2-Cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-carbámico; 2,2-dimetilpropiléster del ácido {2-Cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-carbámico; 2-clorobencilléster del ácido {2-Cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-carbámico; 3-cloropropiléster del ácido {2-Cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-carbámico; 2-benciloxietil éster del ácido {2-Cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-carbámico; 3-{2-Cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-1-metil-1-propil-urea; 1-{2-Cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-3-(2-fluorofenil)-urea; N-{2-Cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-2,2,2-trifluoroacetamida; N-{2-Cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-2,2,2-trifluoroacetamida;

N-{5-[(5-Cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-4'-dimetilamino-bifenil-2-il}-2-(4-fluorofenil)-acetamida; N-{2-Cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-2-(4-clorofenil)-acetamida; éster etílico del ácido [4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-bencilamino)-2-metilfenil]-carbámico; 2-(4-Fluorofenil)-N-{2-metil-4-[(6-p-toliloxipiridin-3-ilmetil)-amino]-fenil}-acetamida; N-[2-Metil-4-(4-trifluorometil-bencilamino)-fenil]-butiramida;

2-(4-Fluorofenil)-N-{2-metil-4-[(6-trifluorometilpiridin-3-ilmetil)-amino]-fenil}-acetamida; {4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-2-metilfenil}-amida del ácido pentanoico; 3,3-Dimetil-N-{2-metil-4-[(6-p-toliloxypiridin-3-ilmetil)-amino]-fenil}-butiramida; éster etílico del ácido [2-Metil-4-(4-trifluorometil-bencilamino)-fenil]-carbámico; N-{2-Cloro-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-(metil)amino]-fenil}-2-(4-clorofenil)-propionamida; éster etílico del ácido [4-(4-Cloro-bencilamino)-2-metilfenil]-carbámico; éster propílico del ácido {4-[(6-Metoxi-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-metilfenil}-carbámico; éster etílico del ácido {4-[(5-Cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-quinolin-3-il-fenil}-carbámico; éster propílico del ácido {4-[(5-Dimetilamino-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-metilfenil}-carbámico;

3,3-Dimetil-N-{2-metil-4-[(6-trifluorometilpiridin-3-ilmetil)-amino]-fenil}-butiramida; N-(4-{[6-(4-Cianofenoxi)-piridin-3-ilmetil]-amino}-2-metilfenil)-2-(4-fluorofenil)-acetamida; S-etil éster del ácido {2-Benciloxi-4-[(4-fluorobencil)-(metil)amino]-fenil}-tiocarbámico; S-etil éster del ácido {2-ciclopentiloxi-4-[(4-fluorobencil)-(metil)amino]-fenil}-tiocarbámico; N-{4-[(6-Cloropiridin-3-ilmetil)-amino]-2-metilfenil}-2-(4-fluorofenil)-acetamida;

éster propílico del ácido {4-[(7-Dimetilamino-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-metilfenil}-carbámico; 1-{2-ciclopentiloxi-4-[(4-fluorobencil)-(metil)amino]-fenil}-3-etil-urea; [2-metil-4-(4-trifluorometil-bencilamino)-fenil]-amida del ácido 2-Amino-4-metil-pentanoico; éster etílico del ácido {4-[(6-Metoxi-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-metilfenil}-carbámico; [2-metil-4-(4-trifluorometil-bencilamino)-fenil]-amida del ácido 2-Amino-4-metil-pentanoico; 2-(4-Fluorofenil)-N-{2-metil-4-[(4-metil-2-fenilpirimidin-5-ilmetil)-amino]-fenil}-acetamida; 3,3-Dimetil-N-{2-metil-4-[(2-fenilpirimidin-5-ilmetil)-amino]-fenil}-butiramida; éster etílico del ácido {4-[(5-Cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-piridin-3-il-fenil}-carbámico; [2-metil-4-(4-trifluorometil-bencilamino)-fenil]-amida del ácido 1-Amino-ciclopropancarboxílico; éster etílico del ácido {4-[(5-Cloro-tiofen-2-

ilmetil)-amino]-2-piridin-4-il-fenil}-carbámico; N-[2-Metil-4-(4-trifluorometil-bencilamino)-fenil]-2-piperidin-1-il-acetamida; N-(4-{[5-(4-Clorofenoxi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil]-amino}-2-metilfenil)-2,2-dimetilpropionamida; 2,2-Dimetil-N-{2-metil-4-[(6-fenoxipiridin-3-ilmetil)-amino]-fenil}-propionamida; N-[2-Metil-4-(4-trifluorometil-bencilamino)-fenil]-2-pirrolidin-1-il-acetamida; éster etílico del ácido [4-[(5-Cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-(6-metoxipiridin-3-il)-fenil]-carbámico; éster metílico del ácido 4-[(3-Metil-4-propoxycarbonilamino-fenilamino)-metil]-benzoico; N-[2-Metil-4-(4-trifluorometil-bencilamino)-fenil]-2-morfolin-4-il-acetamida;

2,2-Dimetil-N-{2-metil-4-[(3-metil-5-fenilisoxazol-4-ilmetil)-amino]-fenil}-propionamida; éster etílico del ácido {4-[(5-Cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-iodofenil}-carbámico; N-{4-[(5-Cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-iodofenil}-2-(4-fluorofenil)-acetamida; y éster etílico del ácido {4-[(5-Cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-quinolin-5-il-fenil}-carbámico, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra incorporación, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula 3 donde dicho compuesto se selecciona del grupo de:

éster etílico del ácido {2-Amino-4-[(4-ter-butilfenilamino)-metil]-fenil}-carbámico; éster etílico del ácido (2-Amino-4-fenilaminometil-fenil)-carbámico; éster etílico del ácido [2-Amino-4-(naftalen-2-ilaminometil)-fenil]-carbámico; éster etílico del ácido [2-Amino-4-(p-tolilamino-metil)-fenil]-carbámico; éster etílico del ácido {2-Amino-4-[(4-trifluorometilfenilamino)-metil]-fenil}-carbámico; éster etílico del ácido {2-Amino-4-[(4-clorofenilamino)-metil]-fenil}-carbámico; éster etílico del ácido {2-Amino-4-[(3-fluorofenilamino)-metil]-fenil}-carbámico; éster etílico del ácido {2-Amino-4-[(4-fluorofenilamino)-metil]-fenil}-carbámico; éster etílico del ácido {2-Amino-4-[(2-fluorofenilamino)-metil]-fenil}-carbámico; éster etílico del ácido [2-Amino-4-(bifenil-4-ilaminometil)-fenil]-carbámico; éster etílico del ácido

{2-Amino-4-[(2,4-difluorofenilamino)-metil]-fenil}-carbámico; éster etílico del ácido {2-Amino-4-[(4-metoxifenilamino)-metil]-fenil}-carbámico; éster etílico del ácido {2-Amino-4-[(4-ciclohexilfenilamino)-metil]-fenil}-carbámico; éster etílico del ácido [2-Amino-4-(indan-5-ilaminometil)-fenil]-carbámico; éster etílico del ácido {2-Amino-4-[(4-isopropilfenilamino)-metil]-fenil}-carbámico; éster etílico del ácido {2-Amino-4-[(4-butifenilamino)-metil]-fenil}-carbámico; éster etílico del ácido {2-Amino-4-[(4-cloro-3-fluorofenilamino)metil]fenil}carbámico; éster etílico del ácido {2-Amino-4-[(2,4-diclorofenilamino)metil]fenil}carbámico; éster etílico del ácido {2-Amino-4-[(2,3-diclorofenilamino)metil]fenil}carbámico; éster etílico del ácido {2-Amino-4-[(3,5-diclorofenilamino)metil]fenil}carbámico; éster etílico del ácido {2-Amino-4-[(3,4-diclorofenilamino)metil]fenil}carbámico; éster etílico del ácido {2-Amino-4-[(3-trifluorometilfenilamino)metil]fenil}carbámico; éster etílico del ácido {2-Amino-4-[(3-fluoro-4-trifluorometilfenilamino)metil]fenil}carbámico; éster etílico del ácido {2-Amino-4-[(3,4-difluorofenilamino)metil]fenil}carbámico; éster etílico del ácido {2-Amino-4-[(4-cianofenilamino)metil]fenil}carbámico; éster etílico del ácido {2-Amino-4-[(4-fluoro-3-trifluorometilfenilamino)metil]fenil}carbámico; éster etílico del ácido {2-Amino-4-[(3-cloro-4-metilfenilamino)metil]fenil}carbámico; éster etílico del ácido {2-Amino-4-[(3-clorofenilamino)metil]fenil}carbámico; éster etílico del ácido [2-Amino-4-(m-tolilaminometil)fenil]carbámico; éster etílico del ácido {2-Amino-4-[1-(4-clorofenilamino)etil]fenil}carbámico; éster etílico del ácido {2-Amino-4-[1-(4-trifluorometilfenilamino)etil]fenil}carbámico; N-{2-Amino-4-[(3-fluorofenilamino)metil]fenil}-2,2-dimetilpropionamida; éster etílico del ácido {4-[(4-Clorofenilamino)metil]fenil}carbámico; éster etílico del ácido {4-[(4-Trifluorometilfenilamino)metil]fenil}carbámico; éster etílico del ácido {4-[1-(4-Clorofenilamino)etil]fenil}carbámico; éster etílico del ácido {4-[(4-Fluorofenilamino)metil]-2-metilfenil}carbámico; éster etílico del ácido {4-[(4-

Clorofenilamino)metil]-2-metilfenil}carbámico; éster etílico del ácido {2-Metil-4-[(4-trifluorometilfenilamino)metil]fenil}carbámico; éster etílico del ácido {4-[(3,4-Difluorofenilamino)metil]-2-metilfenil}carbámico; éster etílico del ácido {4-[(3-Fluorofenilamino)metil]-2-metilfenil}carbámico; éster etílico del ácido {2-Cloro-4-[(4-clorofenilamino)metil]fenil}carbámico; éster etílico del ácido {2-Cloro-4-[(4-trifluorometil-fenilamino)-metil]-fenil}-carbámico; éster etílico del ácido {2-Cloro-4-[(4-fluorofenilamino)metil]fenil}carbámico; éster etílico del ácido {2-Cloro-4-[(3-fluorofenilamino)metil]fenil}carbámico; éster etílico del ácido {2-Cloro-4-[(3,4-diclorofenilamino)metil]fenil}carbámico; éster etílico del ácido {2-Cloro-4-[(4-cloro-3-fluorofenilamino)metil]fenil}carbámico; éster etílico del ácido {4-[(4-Clorofenilamino)metil]-2-fluorofenil}carbámico; éster etílico del ácido {4-[(4-Cloro-3-fluorofenilamino)metil]-2-fluorofenil}carbámico; éster etílico del ácido {2-Fluoro-4-[(4-trifluorometilfenilamino)metil]fenil}carbámico; éster etílico del ácido {4'-Dimetilamino-5-[(3-fluorofenilamino)metil]bifenil-2-il}carbámico; éster etílico del ácido {4'-Dimetilamino-5-[(4-trifluorometilfenilamino)metil]bifenil-2-il}carbámico; éster etílico del ácido {4'-Cloro-5-[(3-fluorofenilamino)metil]bifenil-2-il}carbámico; éster etílico del ácido {4'-Cloro-5-[(4-trifluorometilfenilamino)metil]bifenil-2-il}carbámico; N-{4-[(4-clorofenilamino)metil]fenil}butiramida; N-{4-[(3,4-diclorofenilamino)metil]fenil}butiramida; N-{4-[(4-cloro-3-fluorofenilamino)metil]fenil}butiramida; N-{4[(4-fluoro-fenilamino)metil]-2-metilfenil}butiramida; N-{4[(3-fluorofenilamino)metil]-2-metilfenil}butiramida; N-{4-[(4-clorofenilamino)metil]-2-metilfenil}butiramida; N-{4-[(3,4-diclorofenilamino)metil]-2-metilfenil}butiramida; N-{4-[(4-cloro-3-fluorofenilamino)metil]-2-metilfenil}butiramida; N-{2-cloro-4-[(4-trifluorometilfenilamino)metil]fenil}butiramida; N-{2-cloro-4-[(4-fluorofenilamino)metil]fenil}butiramida; N-{2-cloro-4-[(3-fluorofenilamino)metil]fenil}butiramida; N-{2-cloro-4-[(4-

clorofenilamino)metil]fenil}butiramida; N-{2-cloro-4-[(3,4-diclorofenilamino)metil]fenil}butiramida; N-{2-cloro-4-[(4-cloro-3-fluorofenilamino)metil]fenil}butiramida; N-{2-fluoro-4-[(3-fluorofenilamino)metil]fenil}butiramida; N-{4-[(4-clorofenilamino)metil]-2-fluorofenil}butiramida; N-{2-fluoro-4-[(4-trifluorometilfenilamino)metil]fenil}butiramida; N-{4-[(3,4-diclorofenilamino)metil]-2-fluorofenil}butiramida; y N-{4-[(4-cloro-3-fluorofenilamino)metil]-2-fluorofenil}butiramida o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra incorporación, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula 4 donde dicho compuesto se selecciona del grupo de:

N-[4-Cloro-1-(4-trifluorometilbencil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-3,3-dimetilbutiramida; N-[4-Cloro-1-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-3,3-dimetilbutiramida; éster propílico del ácido [1-(4-Fluorobencil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-carbámico; N-[1-(4-Fluorobencil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-C-fenil-metansulfonamida; 4-Fluoro-N-[1-(4-fluorobencil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-benzamida; N-[1-(4-Fluorobencil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-3,3-dimetilbutiramida; N-[1-(4-Fluorobencil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-2-tiofen-2-ilacetamida; N-[1-(4-Fluorobencil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-2-(4-fluorofenil)-acetamida; 3-[1-(5-Clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1,1-diisopropilurea; [1-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-amida del ácido morfolin-4-carboxílico; [1-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-amida del ácido pirrolidin-1-carboxílico; 2-benciloxietiléster del ácido [1-(5-Clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-carbámico; 3-[1-(5-Clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1-metil-1-propilurea; terbutiléster del ácido [1-(5-Clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-carbámico; N-[1-(5-Clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-C-fenil-metansulfonamida; [1-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-amida del ácido butan-1-sulfónico; N-[1-(5-Clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-

dihidro-1H-indol-5-il]-4-fluorobenzamida; N-[1-(5-Clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-2,2-dimetilpropionamida; N-[1-(5-Clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-2-fenoxiacetamida; N-[1-(5-Clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-3,3-dimetilbutiramida; N-[1-(5-Clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-butiramida; [1-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-amida del ácido ciclopentancarboxílico; N-[1-(5-Clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-2-tiofen-2-ilacetamida; N-[1-(5-Clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-isonicotinamida; N-[1-(5-Clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-4-dimetilaminobenzamida; N-[1-(5-Clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-2-(4-fluorofenil)-acetamida; N-[1-(5-Clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-6-trifluorometilnicotinamida; 1-ter-Butil-3-[1-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-urea; 1-[1-(5-Clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-3-etilurea; 1-Benzil-3-[1-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-urea; 1-[1-(5-Clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-3-fenetilurea; 1-[1-(5-Clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-3-tiofen-2-ilurea; 1-[1-(5-Clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-3-tiofen-3-ilurea; éster propílico del ácido [1-(5-Clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-carbámico; 2,2-Dimetil-N-[6-nitro-1-(4-trifluorometilbencil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propionamida; N-[1-(5-Clorotiofen-2-ilmetil)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-2,2-dimetilpropionamida; 2-(4-Fluorofenil)-N-[6-nitro-1-(4-trifluorometilbencil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-acetamida; N-[1-(5-Clorotiofen-2-ilmetil)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-2-(4-fluorofenil)-acetamida; N-[1-(5-Clorotiofen-2-ilmetil)-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-3,3-dimetilbutiramida; N-[6-Amino-1-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-3,3-dimetilbutiramida; N-[6-Amino-1-(4-trifluorometilbencil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-2,2-dimetilpropionamida; N-[6-Amino-1-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-2,2-dimetilpropionamida; N-[6-Amino-1-(4-trifluorometilbencil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-

il]-2-(4-fluorofenil)-acetamida; N-[6-Amino-1-(4-trifluorometilbencil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-3,3-dimetilbutiramida; N-[6-Amino-1-(4-fluorobencil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-3,3-dimetilbutiramida; N-[6-Amino-1-(3-fluoro-4-trifluorometilbencil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-3,3-dimetilbutiramida; N-[1-(5-Clorotiofen-2-ilmetil)-1H-indol-5-il]-3,3-dimetilbutiramida; N-[6-Bromo-1-(4-trifluorometilbencil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-3,3-dimetilbutiramida; N-[6-Bromo-1-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-3,3-dimetilbutiramida; N-[1-(4-Clorobencil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-3,3-dimetilbutiramida; 3,3-Dimetil-N-[1-(4-trifluorometilbencil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-butiramida; N-[1-(4-Isopropilbencil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-3,3-dimetilbutiramida; N-[1-(3-Fluoro-4-trifluorometilbencil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-3,3-dimetilbutiramida; N-[1-(6-Clorobenzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-3,3-dimetilbutiramida; N-[1-(3,5-Dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-3,3-dimetilbutiramida; N-[1-(2-Cloro-5-trifluorometilbencil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-3,3-dimetilbutiramida; N-{1-[5-(4-Clorofenoxi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-3,3-dimetilbutiramida; 3,3-Dimetil-N-[1-(6-p-toliloxi-piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-butiramida; N-{1-[6-(4-Clorofenilsulfanil)-piridin-3-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-3,3-dimetilbutiramida; N-{1-[6-(4-Cianofenoxi)-piridin-3-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-3,3-dimetilbutiramida; 3,3-Dimetil-N-[1-(6-trifluorometilpiridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-butiramida; 3,3-Dimetil-N-[1-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-butiramida; N-[1-(6-Fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-3,3-dimetilbutiramida; 3,3-Dimetil-N-[1-(6-fenoxipiridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-butiramida; 3,3-Dimetil-N-[1-(3-metil-5-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-butiramida; N-(1-Benzo[b]tiofen-2-ilmetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3,3-dimetilbutiramida; N-{1-[1-(4-Fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-3,3-dimetilbutiramida; 3,3-Dimetil-N-[1-(5-metiltiofen-2-

ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-butiramida; 3,3-Dimetil-N-[1-(4-pirrol-1-il-bencil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-butiramida; N-[1-(4-Clorobencil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-2-(4-fluorofenil)-acetamida; 2-(4-Fluorofenil)-N-[1-(4-trifluorometilbencil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-acetamida; 2-(4-Fluorofenil)-N-[1-(4-isopropilbencil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-acetamida; 2-(4-Fluorofenil)-N-[1-(3-fluoro-4-trifluorometilbencil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-acetamida; N-[1-(6-Clorobenzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-2-(4-fluorofenil)-acetamida; N-[1-(3,5-Dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-2-(4-fluorofenil)-acetamida; N-[1-(2-Cloro-5-trifluorometilbencil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-2-(4-fluorofenil)-acetamida; N-{1-[5-(4-Clorofenoxi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-2-(4-fluorofenil)-acetamida; N-{1-[6-(4-Cianofenoxi)-piridin-3-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-2-(4-fluorofenil)-acetamida; 2-(4-Fluorofenil)-N-[1-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-acetamida; N-[1-(6-Fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-2-(4-fluorofenil)-acetamida; 2-(4-Fluorofenil)-N-[1-(6-fenoxipiridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-acetamida; N-(1-Benzo[b]tiofen-2-ilmetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-(4-fluorofenil)-acetamida; 2-(4-Fluorofenil)-N-{1-[1-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-acetamida; 2-(4-Fluorofenil)-N-[1-(5-metiltiofen-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-acetamida; y 2-(4-Fluorofenil)-N-[1-(4-pirrol-1-il-bencil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-acetamida, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra incorporación, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula 5 donde dicho compuesto se selecciona del grupo de:

N-(2-Bromo-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida; 2-ciclopentil-N-(2-bromo-6-trifluorometil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida; N-(2-Bromo-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida; N-(2-Cloro-6-ciano-4-morfolin-4-il-fenil)-3-ciclohexil-propionamida;

2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-tiomorfolin-4-il-fenil)-acetamida; 2-ciclopentil-N-[2,6-dimetil-4-(2-fenil-morfolin-4-il)-fenil]-acetamida; 2-ciclopentil-N-[2,6-dimetil-4-(2-fenil-tiomorfolin-4-il)-fenil]-acetamida; 2-ciclopentil-N-[2,6-dimetil-4-(3-piridin-3-il-tiomorfolin-4-il)-fenil]-acetamida; 2-ciclopentil-N-{2,6-dimetil-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-tiomorfolin-4-il]-fenil}-acetamida; N-{4-[2-(2-Cloro-fenil)-tiomorfolin-4-il]-2,6-dimetil-fenil}-2-ciclopentil-acetamida; 2-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida; 2-ciclohexil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida; 3-(3,4-Difluoro-fenil)-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-propionamida; 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida; éster butílico del ácido (2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-carbámico; 2-(4-Cloro-fenil)-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida; (2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 2,3-Dihidro-benzofuran-2-carboxílico; 3-ciclohexil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-propionamida; 3-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-propionamida;N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida; N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-tiofen-2-il-acetamida; N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida; (2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido hexanoico; 2-cicloheptil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida; éster bencílico del ácido (2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-carbámico; 2-cloro-benciléster del ácido (2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-carbámico; (2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 3,5,5-trimetil-hexanoico; (2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido octanoico; (2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido heptanoico; N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-fenil-acetamida; 2-(3,4-Dicloro-fenil)-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida; 2-(4-Aliloxi-3-cloro-fenil)-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida; N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida; N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-naftalen-2-il-acetamida; 3-(3-Cloro-fenil)-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-propionamida; N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-(3,4-

dimetil-fenil)-acetamida; 2-(3-Bromo-fenil)-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida; 2-(3-Cloro-fenil)-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida; N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-p-tolil-acetamida; N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-m-tolil-acetamida; 2-(3,4-Difluoro-fenil)-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida; N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-(3-fluoro-fenil)-acetamida; N-(2-Bromo-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-3-ciclohexil-propionamida; N-(2-Bromo-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-2-(3-fluoro-fenil)-acetamida; N-(2-Bromo-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-propionamida; N-(2-Bromo-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-butiramida; N-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-2-(3-fluoro-fenil)-acetamida; N-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-2-ciclopentil-acetamida; 2-ciclopentil-N-{2,6-dimetil-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-morfolin-4-il]-fenil}-acetamida; N-{4-[2-(2-Cloro-fenil)-morfolin-4-il]-2,6-dimetil-fenil}-2-ciclopentil-acetamida; 2-ciclopentil-N-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-morfolin-4-il]-2,6-dimetil-fenil}-acetamida; 2-(2-Cloro-fenil)-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida; (2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido pentanoico; (2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-Metil-pentanoico; 2-ciclopent-2-enil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida; (2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 5-metil-hexanoico; (2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 3-metil-pentanoico; (2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido hex-5-enoico; (2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 3-etil-pentanoico; 2-ciclopentil-N-(4-morfolin-4-il-2-piridin-3-il-6-trifluorometil-fenil)-acetamida; 2-ciclopentil-N-(5-morfolin-4-il-3-trifluorometil-bifenil-2-il)-acetamida; 2-ciclopentil-N-(4'-fluoro-5-morfolin-4-il-3-trifluorometil-bifenil-2-il)-acetamida; 2-ciclopentil-N-(4'-metil-5-morfolin-4-il-3-trifluorometil-bifenil-2-il)-acetamida; 2-ciclopentil-N-(3'-metil-5-morfolin-4-il-3-trifluorometil-bifenil-2-il)-acetamida; 2-ciclopentil-N-(3',4'-difluoro-5-morfolin-4-il-3-trifluorometil-bifenil-2-il)-acetamida; 2-(4-Fluoro-fenil)-N-(4-morfolin-4-il-2-piridin-3-il-6-trifluorometil-fenil)-acetamida; 2-ciclopentil-N-(2,6-

dietil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida; 2-ciclopentil-N-(2,6-diisopropil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida; 2-ciclopentil-N-(2,6-difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida; (2,6-difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido hexanoico; N-(2,6-Difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida; N-(2,6-Difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-2-(3-fluoro-fenil)-acetamida; 2-ciclopent-2-enil-N-(2,6-difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida; 2-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-N-(2,6-difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida; 2-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-N-(2-metil-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-acetamida; (2-metil-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 5-metil-pentanoico; (2-metil-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 5-metil-hexanoico; 2-ciclopent-2-enil-N-(2-metil-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-acetamida; 2-ciclopentil-N-(2-metil-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-acetamida; (2-metil-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-amida del ácido hexanoico; 3,3-Dimetil-N-(2-metil-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-butiramida; 2-(3,4-Difluoro-fenil)-N-(2-metil-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-acetamida; (2-metoxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido hexanoico; 2-ciclopentil-N-(2-metoxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida; N-(2-Metoxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida; 2-(3,4-Difluoro-fenil)-N-(2-metoxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida; 2-ciclopent-2-enil-N-(2-metoxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida; 2-(3-Fluoro-fenil)-N-(2-metoxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida; 2-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-N-(2-metoxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida; (2-metoxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-metil-pentanoico; (2-metoxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 5-metil-hexanoico; N-(2-Cloro-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-(3-fluoro-fenil)-acetamida; y N-(2-Cloro-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-2-ciclopentil-acetamida, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra incorporación, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula 6 donde dicho compuesto se selecciona del grupo de:

(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-amida del ácido hexanoico, N-(4-Bromo-2,6-dimetil-fenil)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida, N-(2-Bromo-4,6-dimetil-fenil)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida, N-(2-Bromo-4,6-dimetil-fenil)-3,3-dimetil-butiramida, N-(2-Bromo-4,6-dimetil-fenil)-2-ciclopentil-acetamida, N-(2-Bromo-4,6-dicloro-fenil)-3,3-dimetil-butiramida, N-(2-Bromo-4,6-dicloro-fenil)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida,

N-(2-Bromo-4,6-dicloro-fenil)-2-ciclopentil-acetamida, (4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-amida del ácido heptanoico, (4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-amidadel ácido ciclohexancarboxílico,

N-(4-Bromo-2,6-dimetil-fenil)-2-tiofen-2-il-acetamida, (4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-amida del ácido 2-fenil-ciclopropancarboxílico, N-(4-Bromo-2,6-dimetil-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-acetamida, (4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-amida del ácido pentanoico, (4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-amida del ácido octanoico, N-(4-Bromo-2,6-dimetil-fenil)-2-ciclopentil-acetamida, 2-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-N-(2,4-difluoro-6-morfolin-4-il-fenil)-acetamida, (S)-2-Amino-N-{2,6-dimetil-4-[metil-(4-trifluorometil-bencil)-amino]-fenil}-3-metil-butiramida, {2,6-dimetil-4-[metil-(4-trifluorometil-bencil)-amino]-fenil}-amida del ácido (S)-2-amino-4-metil-pentanoico, éster etílico del ácido (4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-carbámico, éster propílico del ácido (4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-carbámico, N-(2-Amino-4-bromo-6-metil-fenil)-3,3-dimetil-butiramida, 2-ciclopentil-N-{2,6-dimetil-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-1-il]-fenil}-acetamida, N-(4-azepan-1-il-2,6-dimetil-fenil)-2-ciclopentil-acetamida,

2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-pirrol-1-il-fenil)-acetamida, N-(3'-Amino-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida, N-(4'-Dimetilamino-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida, N-(2,4-Dimetil-6-quinolin-3-il-fenil)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida, 2-(4-Fluoro-fenil)-N-(4'-hidroxi-3'-metoxi-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-acetamida, 2-(4-Fluoro-fenil)-N-(3'-hidroxi-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-acetamida, 2-(4-Fluoro-fenil)-N-(2'-metanosulfonilamino-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-

acetamida, N-(4'-Isopropil-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-3,3-dimetil-butiramida, 2-ciclopentil-N-(3,5-dimetil-bifenil-2-il)-acetamida, N-(4'-Fluoro-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida, N-(3,5-Dimetil-3',5'-bis-trifluorometil-bifenil-2-il)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida, N-(3'-Acetilamino-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida, 2-(4-Fluoro-fenil)-N-(2'-metoxi-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-acetamida, N-(3,5-Dimetil-4'-vinil-bifenil-2-il)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida, N-(3'-Ciano-3,5-dimetil-bifenil-2-il)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida, N-(3,5-Dimetil-3'-trifluorometoxi-bifenil-2-il)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida, N-[2-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-4,6-dimetil-fenil]-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida, N-[2,4-Dimetil-6-(2,2,5-trimetil-2,3-dihidro-benzofuran-7-il)-fenil]-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida, N-[2,6-Dimetil-4-(4-trifluorometil-bencilamino)-fenil]-acetamida, N-{2,6-Dimetil-4-[metil-(4-trifluorometil-bencil)-amino]-fenil}-acetamida, éster propílico del ácido {4-[(5-Cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-2,6-dimetil-fenil}-carbámico, éster propílico del ácido [4-(4-Fluoro-bencilamino)-2,6-dimetil-fenil]-carbámico, éster propílico del ácido [2,6-Dimetil-4-(4-trifluorometil-bencilamino)-fenil]-carbámico, éster propílico del ácido [4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-bencilamino)-2,6-dimetil-fenil]-carbámico, éster propílico del ácido {2,6-Dimetil-4-[(4-metil-2-fenil-pirimidin-5-ilmetil)-amino]-fenil}-carbámico, éster propílico del ácido {2,6-Dimetil-4-[(6-p-toliloxi-piridin-3-ilmetil)-amino]-fenil}-carbámico, éster propílico del ácido {4-[(6-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-amino]-2,6-dimetil-fenil}-carbámico, éster propílico del ácido {4-[(3-Fluoro-4-trifluorometil-bencil)-metil-amino]-2,6-dimetil-fenil}-carbámico, 2-ciclopentil-N-[2,6-dimetil-4-(4-trifluorometil-bencilamino)-fenil]-acetamida, 2-ciclopentil-N-{2,6-dimetil-4-[metil-(4-trifluorometil-bencil)-amino]-fenil}-acetamida, 2-ciclopentil-N-{2,6-dimetil-4-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-fenil}-acetamida, N-{2,6-Dimetil-4-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-fenil}-3,3-dimetil-butiramida, N-{2-Bromo-4-[(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-amino]-6-trifluorometil-fenil}-3-ciclohexil-propionamida,

éster etílico del ácido {4-[(3-Fluoro-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-carbámico, éster etílico del ácido {2,6-Dimetil-4-[(4-trifluorometil-fenilamino)-metil]-fenil}-carbámico, 2-ciclopentil-N-{4-[(3-fluoro-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-acetamida, N-{4-[(3-Cloro-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-2-ciclopentil-acetamida, 2-ciclopentil-N-{4-[(3-metoxi-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-acetamida, N-{4-[(4-Cloro-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-2-ciclopentil-acetamida, 2-ciclopentil-N-{4-[(3,4-difluoro-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-acetamida, 2-ciclopentil-N-{2,6-dimetil-4-[(4-trifluorometil-fenilamino)-metil]-fenil}-acetamida, 2-ciclopentil-N-[2,6-dimetil-4-(p-tolilamino-metil)-fenil]-acetamida, 2-ciclopentil-N-{2,6-dimetil-4-[(3-trifluorometil-fenilamino)-metil]-fenil}-acetamida, 2-ciclopentil-N-{4-[(3,5-difluoro-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-acetamida, éster propílico del ácido {4-[(4-Fluoro-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-carbámico, éster propílico del ácido {4-[(4-Cloro-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-carbámico, éster propílico del ácido {2,6-Dimetil-4-[(4-trifluorometil-fenilamino)-metil]-fenil}-carbámico, éster propílico del ácido {4-[(3,5-Difluoro-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-carbámico, éster propílico del ácido {4-[(3-Fluoro-fenilamino)-metil]-2,6-dimetil-fenil}-carbámico, N-(4-Bromo-2-metil-6-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida, éster propílico del ácido {4-[(4-Metoxifenilamino)-metil]-2,6-dimetilfenil}-carbámico,

[2,6-dimetil-4-(4- trifluorometilbencilamino)-fenil]-amida del ácido (R)-2-Amino-4-metilpentanoico, {4-[(4-clorofenilamino)-metil]-2,6-dimetilfenil}-amida del ácido pentanoico, 2-(4-Clorofenil)-N-{4-[(4-clorofenilamino)-metil]-2,6-dimetilfenil}-acetamida, 2-metoxietiléster del ácido {2,6-Dimetil-4-[(4-trifluorometilfenilamino)-metil]-fenil}-carbámico, N-{4-[(5-Cloro-piridin-2-ilamino)-metil]-2,6-dimetilfenil}-2-ciclopentilacetamida, 2-ciclopentil-N-{4-[(2,6-dicloro-piridin-4-ilamino)-metil]-2,6-dimetilfenil}-acetamida, N-{2-Cloro-6-metil-4-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-fenil}-2-(3-fluoro-fenil)-acetamida, N-[2-

Cloro-6-trifluorometil-4-(4-trifluorometilbencilamino)-fenil]-2-ciclopentilacetamida, éster etílico del ácido [2-Amino-6-metil-4-(4-trifluorometilbencilamino)-fenil]-carbámico, 3,3-Dimetil-N-[2-metil-6-morfolin-4-il-4-(4-trifluorometilbencilamino)-fenil]-butiramida, 2-ciclopentil-N-{2,6-dicloro-4-[(4-fluoro-fenilamino)-metil]-fenil}-acetamida, 2-ciclopentil-N-{2,6-dicloro-4-[(5-trifluorometilpiridin-2-ilamino)-metil]-fenil}-acetamida, o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra incorporación, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula 7 donde dicho compuesto se selecciona del grupo de:

éster bencílico del ácido (2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-carbámico; 2-clorobenciléster del ácido (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-carbámico; 2-(4-Cloro-fenil)--(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida; (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 2-fenil-ciclopropancarboxílico; *N*-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-tiofen-2-il-acetamida; 3-ciclohexil-*N*-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionamida; éster isobutílico del ácido (2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-carbámico; 3-(3-Cloro-fenil)-*N*-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionamida; *N*-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(3,5-dimetil-fenil)-acetamida; *N*-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3-p-tolil-propionamida; 2-(3-Cloro-fenil)-*N*-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida; 2-(3,4-Dicloro-fenil)-*N*-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida; *N*-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-tiofen-3-il-acetamida; *N*-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-p-tolil-acetamida; 2-(3-Bromo-fenil)-*N*-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida; *N*-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida; *N*-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-fenil-acetamida; (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 3,5,5-trimetil-hexanoico; (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido octanoico; *N*-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-naftalen-2-il-acetamida; (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido heptanoico; *N*-

(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(3,4-dimetil-fenil)-acetamida; 2-ciclohex-1-enil-*N*-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida; *N*-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(4-metoxi-3-metil-fenil)-acetamida; *N*-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida; *N*-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3-(4-metoxi-fenil)-propionamida; *N*-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-m-tolil-acetamida; *N*-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida; *N*-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,3-dimetil-butiramida; *N*-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-(3-fluoro-fenil)-acetamida; 2-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-*N*-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida; 2-(3,4-Difluoro-fenil)-*N*-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida; (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4-metil-pentanoico; 2-ciclopent-2-enil-*N*-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida; 2-ciclohexil-*N*-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida; (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 5-metil-hexanoico; 2-ciclopentil-*N*-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-acetamida; 3-ciclopentil-*N*-(2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionamida; y (2,4-dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido hexanoico; N-(4-Cloro-2-metoxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-ciclopentilacetamida; N-(2-Cloro-4-metoxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-ciclopentilacetamida; N-(2-Cloro-4-metoxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,3-dimetilbutiramida; N-(4-Cloro-2-metoxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,3-dimetilbutiramida; N-(4-Cloro-2-metoxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionamida o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra incorpración, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula 8 donde dicho compuesto se selecciona del grupo de:

N-[4-Amino-6-metil-2-(4-trifluorometilbencilamino)-pirimidin-5-il]-2-ciclopentilacetamida, N-[4-Amino-6-metil-2-(4-trifluorometilbencilamino)-pirimidin-5-il]-3,3-dimetilbutiramida, N-[4-Amino-6-metil-2-(4-trifluorometilbencilamino)-

pirimidin-5-il]-2-(4-fluorofenil)-acetamida, [4-amino-6-metil-2-(4-trifluorometilbencilamino)-pirimidin-5-il]-amida del ácido hexanoico, N-[4-Amino-6-metil-2-(4-trifluorometilbencilamino)-pirimidin-5-il]-2-(3-clorofenil)-acetamida, 2-ciclopentil-N-(4,6-dimetil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-acetamida, N-(4,6-Dimetil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-3,3-dimetilbutiramida, N-(4,6-Dimetil-2-morfolin-4-ilpirimidin-5-il)-2-(4-fluorofenil)-acetamida, 2-(3,4-Difluorofenil)-N-(4,6-dimetil-2-morfolin-4-ilpirimidin-5-il)-acetamida, N-(4,6-Dimetil-2-morfolin-4-ilpirimidin-5-il)-2-(3-fluorofenil)-acetamida y (4,6-dimetil-2-morfolin-4-ilpirimidin-5-il)-amida del ácido hexanoico, o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra incorporación, la presente invención se refiere a compuestos novedosos, los cuales son abridores de los canales de potasio KCNQ.

En otra incorporación de la presente invención, se aplican las siguientes definiciones para la fórmula 1:

El término heteroátomo se refiere a un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo.

La expresión alqu(en/in)ilo C_{1-6} significa un grupo alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6} o un grupo alquiniloC_{2-6}.

El término alquilo C_{1-6} se refiere a un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene entre uno y seis átomos de carbono inclusive, incluyendo aunque sin limitarse a metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 2-2-dimetil-1-propilo y 2-metil-1-propilo.

Similarmente, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6}, respectivamente, designan tales grupos que tienen entre dos y seis átomos de carbono, incluyendo un doble enlace y un triple enlace respectivamente, incluyendo aunque sin limitarse a, etenilo, propenilo, butenilo, etinilo, propinilo y butinilo.

La expresión cicloalqu(en)ilo C_{3-8} significa un grupo cicloalquilo C_{3-8} o cicloalquenilo.

El término cicloalquilo C_{3-8} designaun carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene de tres a ocho átomos de C, incluyendo, aunque sin limitarse a ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

El término cicloalquenilo C_{3-8} designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene de tres a ocho átomos de C e incluyendo un enlace doble.

Cuando dos sustituyentes junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 4-8 miembros el cual contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales, entonces se forma un sistema de anillos monocíclicos con 4 a 8 átomos seleccionados entre el átomo de nitrógeno, 1-7 átomos de carbono y 0-3 heteroátomos seleccionados entre N, S u O. Ejemplos de ese tipo de sistemas de anillos son azetidina, beta-lactama, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, pirrol, oxazolidina, tiazolidina, imidazolidina, tetrazol y pirazol.

El término arilo se refiere a sistemas aromáticos tales como piridina, tiazol, oxazol, fenilo, naftilo, tiofeno y furano, los cuales están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes que son independientemente hidroxi, halógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{3-8}, acilo, nitro o ciano, -CO-NH-alqu(en/in)iloC_{1-6}, -CO-N(alqu(en/in)ilo $C_{1-6})_2$, -NH-alqu(en/in)iloC_{1-6}, -N(alqu(en/in)ilo $C_{1-6})_2$, -S- alqu(en/in)iloC_{1-6}, -SO_2-alqu(en/in)iloC_{1-6}, -SO_2O-alqu(en/in)iloC_{1-6}, -NH_2, -SO_2N(alqu(en/in)ilo $C_{1-6})_2$ o -SO_2NH-alqu(en/in)ilo C_{1-6}; o

dos sustituyentes adyacentes pueden junto con el grupo aromático al cual están unidos formar un anillo de 4-8 miembros, el cual contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos.

Cuando dos sustituyentes adyacentes junto con el grupo aromático al cual están unidos forman un anillo de 4-8 miembros, el cual contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos, entonces se forma un sistema de anillos con 4-8 átomos seleccionados entre 3-8 átomos de carbono y 0-2 heteroátomos seleccionados entre N, S, u O. Tales dos sustituyentes adyacentes pueden juntos formar:

$-(CH_2)_{n''}-CH_2-$, $-CH=CH-(CH_2)_{m''}-$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_{p''}$, $-CH=CH-CH=CH-$,

$-(CH_2)_{n''}-O-$, $-O-(CH_2)_{m''}-O-$, $-CH_2-O-(CH_2)_{p''}-O-$, $-CH_2-O-CH_2-O-CH_2-$,

$-(CH_2)_{n''}-S-$, $-S-(CH_2)_{m''}-S-$, $-CH_2-S-(CH_2)_{p''}-S-$, $-CH_2-S-CH_2-S-CH_2-$,

$-(CH_2)_{n''}-NH-$, $-NH-(CH_2)_{m''}-NH-$, $-CH_2-NH-(CH_2)_{p''}-NH-$, $-CH=CH-NH-$,

$-O-(CH_2)_{m''}-NH-$, $-CH_2-O-(CH_2)_{p''}-NH-$ o $-O-(CH_2)_{p''}-NH-CH_2-$, $-S-(CH_2)_{m''}-NH-$,

$-N=CH-NH-$, $-N=CH-O-$ o $-N=CH-S-$, donde m'' es 1, 2 o 3, n'' es 2, 3 o 4 y p'' es 1 o 2.

Como se utiliza en este documento, el término acilo se refiere a formilo, alqu(en/in)ilcarbonilo C_{1-6}, cicloalqu(en)ilcarbonilo C_{3-8}, arilcarbonilo, aril-alqu(en/in)ilcarbonilo C_{1-6} o un grupo cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)il C_{1-6}-carbonilo, donde alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y arilo son según lo antes definido.

El término halo--alqu(en/in)ilo C_{1-6} designa alqu(en/in)ilo C_{1-6} sustituido con uno o más átomos de halógeno, incluyendo aunque sin limitarse a trifluorometilo. Similarmente, halo-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} designa cicloalqu(en)ilo C_{3-8} sustituido con uno o más átomos de halógeno y halo-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, designa cicloalqu(en)iloC_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6} sustituido con uno o más átomos de halógeno.

313

En el término cicloalqu(en)iloC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y alqu(en/in)ilo C_{1-6} son según lo antes definido.

Adicionalmente, términos tales como hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, aril-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxiC_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}, alqu(en/in)il C_{1-6}carbonilo, cicloalqu(en)il C_{3-8}carbonilo, arilcarbonilo, aril-alqu(en/in)il C_{1-6}carbonilo, cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)il C_{1-6}carbonilo, aril-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, hidroxi-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, ciano-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, ciano-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, $NR^{10}R^{10'}$-alqu(en/in)ilo C_{1-6} y $NR^{10}R^{10'}$-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} etc. designan grupos en los cuales el alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y arilo son según lo antes definido.

En otra ncorporación de la presente invención, se aplican las siguientes definiciones para la fórmula 2:

El término heteroátomo se refiere a un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo.

Las expresiones alqu(en/in)ilo C_{1-6} y alc/qu(an/en/in)ilo C_{1-6} significan un grupo alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o un grupo alquinilo C_{2-6}.

El término alquilo C_{1-6} se refiere a un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene de uno a seis átomos de carbono inclusive, incluyendo aunque sin limitarse a metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo y 2-metil-1-propilo.

Similarmente, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6}, respectivamente, designan grupos que tienen entre dos y seis átomos de carbono, incluyendo un enlace doble o un enlace triple respectivamente, incluyendo aunque sin limitarse a etenilo, propenilo, butenilo, etinilo, propinilo y butinilo.

La expresión alqu(en/in)ilo C_{1-3} significa un grupo alquilo C_{1-3}, alquenilo C_{2-3} o alquinilo C_{2-3}.

El término alquilo C_{1-3} se refiere a un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene entre uno y tres átomos de carbono inclusive, incluyendo aunque sin limitarse a metilo, etilo, 1-propilo y 2-propilo.

Similarmente, alquenilo C_{2-3} y alquinilo C_{2-3}, respectivamente, designan grupos que tienen entre dos y tres átomos de carbono, incluyendo un enlace doble y un enlace triple respectivamente, incluyendo aunque sin limitarse a etenilo, propenilo, etinilo y propinilo.

Las expresiones cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y cicloalc/qu(an/en)ilo C_{3-8} significan un grupo cicloalquilo C_{3-8} o cicloalquenilo.

El término cicloalquilo C_{3-8} designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene de tres a ocho átomos de C, incluyendo aunque sin limitarse a ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

Las expresiones cicloalqu(en)ilo C_{3-6} y cicloalc/qu(an/en)ilo C_{3-6} significan un grupo cicloalquiloC_{3-6} o cicloalquenilo.

El término cicloalquilo C_{3-6} designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene de tres a seis átomos de C, incluyendo aunque sin limitarse a ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

El término cicloalquenilo C_{3-8} designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene entre tres y ocho átomos de C e incluye un enlace doble.

El término heterocicloalqu(en)ilo designa sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos donde el anillo se forma con 5 a 8 átomos seleccionados del grupo formado por átomos de carbono y heteroátomos; con la condición de que uno o dos de los átomos formadores del anillo son heteroátomos seleccionados independientemente. El término heterocicloalqu(en)ilo puede así designar un sistema de anillos monocíclicos o bicíclicos donde el anillo es formado con 5 a 8

átomos seleccionados entre 3-7 átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, S, u O. Ejemplos de ese tipo de sistemas de anillos son morfolina, pirrolidina, piperidina y piperazina.

El término halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} designa alqu(en/in)ilo C_{1-6} sustituido con uno o más átomos de halógeno, incluyendo aunque sin limitarse a trifluorometilo. Similarmente, halo-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} designa cicloalqu(en)ilo C_{3-8} sustituido con uno o más átomos de halógeno y halo-heterocicloalqu(en)ilo designa heterocicloalqu(en)ilo sustituido con uno o más átomos de halógeno.

El término $NR^{10}R^{10'}$-alqu(en/in)ilo C_{1-6} designa alqu(en/in)ilo C_{1-6} sustituido con $NR^{10}R^{10'}$; $NR^{12}R^{12'}$-alqu(en/in)ilo C_{1-6} designa alqu(en/in)ilo C_{1-6} sustituido con $NR^{12}R^{12'}$; y $NR^{7}R^{7'}$-alqu(en/in)ilo C_{1-6} designa alqu(en/in)ilo C_{1-6} sustituido con $NR^{7}R^{7'}$. 2-amino-4-metil-pentano es un ejemplo de tal grupo, el ejemplo no tiene el propósito de ser interpretado como limitativo.

El término $NR^{10}R^{10'}$-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} designa cicloalqu(en)ilo C_{3-8} sustituido con $NR^{10}R^{10'}$; $NR^{12}R^{12'}$-cicloalqu(en)ilo designa cicloalqu(en)il C_{3-8} sustituido con $NR^{12}R^{12'}$; y $NR^{7}R^{7'}$-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} designa cicloalqu(en)ilo C_{3-8} sustituido con $NR^{7}R^{7'}$. 1-amino-ciclopropano es un ejemplo de tal grupo, el ejemplo no tiene el propósito de ser interpretado como limitativo.

El término $NR^{10}R^{10'}$-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6} designa cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)ilo sustituido con $NR^{10}R^{10'}$; $NR^{12}R^{12'}$-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6} designa cicloalqu(en)ilC_{3-8}- alqu(en/in)ilo C_{1-6} sustituido con $NR^{12}R^{12'}$; y $NR^{7}R^{7'}$-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6} designa cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6} sustituido con $NR^{7}R^{7'}$.

Cuando cualquiera de $NR^{12}R^{12'}$-alqu(en/in)iloC_{1-6}, $NR^{12}R^{12'}$-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, $NR^{12}R^{12'}$-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6} es opcionalmente sustituido, entonces cualquiera de alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6} está opcionalmente

sustituido con uno o más sustituyentes que son independientemente alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6} o Ar.

Como se utiliza en este documento, el término acilo se refiere a formilo, alqu(en/in)il C_{1-6}carbonilo, cicloalqu(en)il C_{3-8}carbonilo, Ar-carbonilo, Ar-alqu(en/in)il C_{1-6}carbonilo o un grupo cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)il C_{1-6}-carbonilo, donde alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y Ar son según lo definido anteriormente.

Cuando dos sustituyentes junto con un átomo de nitrógeno forman un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros el cual contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, entonces se forma un sistema de anillo monocíclico con 5 a 8 átomos, uno o dos de dichos átomos son heteroátomos seleccionados entre N, S, u O. Ejemplos de tales sistemas de anillos son pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, pirrol, oxazolidina, tiazolidina, imidazolidina, azetidina, beta-lactama, tetrazol y pirazol.

Cuando dos sustituyentes adyacentes junto con un grupo aromático al cual están unidos forman un anillo de 5-8 miembros, el cual contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos, entonces se forma un anillo con 5-8 átomos seleccionados entre 3-8 átomos de carbono y 0-2 heteroátomos seleccionados entre N, S, u O. Tales dos sustituyentes adyacentes pueden formar entre si:

$-(CH_2)_{n''}-CH_2-$, $-CH=CH-(CH_2)_{m''}-$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_{p''}$, $-CH=CH-CH=CH-$,

$-(CH_2)_{n''}-O-$, $-O-(CH_2)_{m''}-O-$, $-CH_2-O-(CH_2)_{p''}-O-$, $-CH_2-O-CH_2-O-CH_2-$,

$-(CH_2)_{n''}-S-$, $-S-(CH_2)_{m''}-S-$, $-CH_2-S-(CH_2)_{p''}-S-$, $-CH_2-S-CH_2-S-CH_2-$,

$-(CH_2)_{n''}-NH-$, $-NH-(CH_2)_{m''}-NH-$, $-CH_2-NH-(CH_2)_{p''}-NH-$, $-CH=CH-NH-$,

317

–O-$(CH_2)_{m''}$–NH-, -CH_2-O-$(CH_2)_{p''}$-NH- o -O-$(CH_2)_{p''}$-NH-CH_2-, -S-$(CH_2)_{m''}$-NH-, -N=CH-NH-, -N=CH-O- o -N=CH-S-, donde m'' es 1, 2 o 3, n'' es 2, 3 o 4 y p'' es 1 o 2.

El término Ar se refiere a sistemas aromáticos opcionalmente sustituidos de 5-10 átomos de carbono, donde 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono pueden ser reemplazados por heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S, u O. Ejemplos de tales grupos Ar son fenilo opcionalmente sustituido, naftilo opcionalmente sustituido, quinolina opcionalmente sustituida, indol opcionalmente sustituido, piridina opcionalmente sustituida, pirimidina opcionalmente sustituida, tiofeno opcionalmente sustituido, furano opcionalmente sustituido, tiazol opcionalmente sustituido y oxazol opcionalmente sustituido. Tales grupos Ar opcionalmente sustituidos pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes que son independientemente hidroxi, halógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxiC_{1-6}, alqu(en/in)iloxi C_{3-8}, acilo, nitro, ciano, -CO-NH-alqu(en/in)iloC_{1-6}, -CO-N(alqu(en/in)ilo $C_{1-6})_2$, -NH_2, -NH-alqu(en/in)iloC_{1-6}, -N(alqu(en/in)ilo $C_{1-6})_2$, S- alqu(en/in)iloC_{1-6}, -SO_2N(alqu(en/in)ilo $C_{1-6})_2$ y -SO_2NH-alqu(en/in)iloC_{1-6}, SO_2-alqu(en/in)ilo C_{1-6} y SO_2O-alqu(en/in)ilo C_{1-6}; o dos sustituyentes adyacentes pueden junto con el grupo aromático formar un anillo de 5-8 miembros, el cual opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos y el cual puede ser saturado o insaturado.

Los términos cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, Ar, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, Ar-heterocicloalqu(en)ilo, Ar-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, Ar-alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, alqu(en/in)iloxiC_{1-6}, alqueniloxiC_{2-6}, alquiniloxi C_{2-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-alqu(en/in)iloC_{1-6},

cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, Ar-oxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)il C_{1-6}carbonilo, alqu(en/in)il C_{3-8}carbonilo, Ar-carbonilo, Ar-alqu(en/in)il C_{1-6}carbonilo, cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)il C_{1-6}carbonilo, -CO-alqu(en/in)iloC_{1-6}, S-alqu(en/in)iloC_{1-6}, SO_2-alqu(en/in)ilo C_{1-6} y SO_2O-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-carbonil-alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}-carbonil-alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-carbonil-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acilo, acil-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acil-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, acil-heterocicloalqu(en)ilo, acil-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acil-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, acil-alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, hidroxi-heterocicloalqu(en)ilo, hidroxi-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, hidroxi-alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-heterocicloalqu(en)ilo, halo-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, halo-alqu(en/in)il C_{1-6}-Ar, halo-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-Ar, halo-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)il C_{1-6}-Ar, halo-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-Ar, halo-heterocicloalqu(en)il-Ar, ciano-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, ciano-heterocicloalqu(en)ilo, ciano-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, ciano-alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo etc. designa tales grupos en los cuales el alqu(en/in)iloC_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, heterocicloalqu(en)ilo, Ar, ciano, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-heterocicloalqu(en)ilo y acilo son según lo definido anteriormente.

En otra incorporación de la presente invención, las siguientes definiciones son aplicadas para la fórmula 3:

El término heteroátomo se refiere a un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo.

Las expresiones alqu(en/in)ilo C_{1-6} y alc/qu(an/en/in)ilo C_{1-6} significa un alquilo C_{1-6},

alquenilo C_{2-6} o un grupo alquinilo C_{2-6}.

El término alquilo C_{1-6} se refiere a un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene de uno a seis átomos de carbono inclusive, incluyendo aunque sin limitarse a metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 2-2-dimetil-1-propilo y 2-metil-1-propilo.

Similarmente, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6}, respectivamente, designan grupos que tienen entre dos y seis átomos de carbono, incluyendo un enlace doble y un enlace triple respectivamente, incluyendo aunque sin limitarse a etenilo, propenilo, butenilo, etinilo, propinilo y butinilo.

Las expresiones alquilo C_{1-4} y alcanilo C_{1-4} se refieren a un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene entre uno y cuatro átomos de carbono inclusive, incluyendo aunque sin limitarse a metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo y 2-metil-1-propilo.

La expresión alqu(en/in)ilo C_{1-3} significa un grupo alquilo C_{1-3}, alquenilo C_{2-3} o un grupo alquinilo C_{2-3}.

El término alquilo C_{1-3} se refiere a un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene entre uno y tres átomos de carbono inclusive, incluyendo aunque sin limitarse a metilo, etilo, 1-propilo y 2-propilo.

Similarmente, alquenilo C_{2-3} y alquinilo C_{2-3}, respectivamente, designan grupos que tienen entre dos y tres átomos de carbono, incluyendo un enlace doble y un enlace triple respectivamente, incluyendo aunque sin limitarse a etenilo, propenilo, etinilo y propinilo.

Las expresiones cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y cicloalc/qu(an/en)ilo C_{3-8} significan un grupo cicloalquilo C_{3-8} o cicloalquenilo.

El término cicloalquilo C_{3-8} designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene de tres a ocho átomos de C, incluyendo aunque sin limitarse a ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

Las expresiones cicloalqu(en)ilo C_{3-6} y cicloalc/qu(an/en)ilo C_{3-6} significan un grupo cicloalquilo C_{3-6} o cicloalquenilo.

El término cicloalquilo C_{3-6} designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene de tres a seis átomos de C, incluyendo aunque sin limitarse a ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

El término cicloalquenilo C_{3-8} designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene de tres a ocho átomos de C e incluyendo un enlace doble.

La expresión cicloalqu(en)ilo C_{5-8} significa un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo C_{5-8}.

El término cicloalquilo C_{5-8} designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene cinco a ocho átomos de C, incluyendo aunque sin limitarse a ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

El término cicloalquenilo C_{5-8} designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene de cinco a ocho átomos de C e incluyendo uno o dos enlaces dobles.

En el término cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y alqu(en/in)ilo C_{1-6} son según lo definido anteriormente.

El término Ar se refiere a sistemas aromáticos opcionalmente sustituidos de 5-10 átomos de carbono, donde 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono pueden ser reemplazados con heteroátomos independientemente seleccionados. Ejemplos de tales grupos Ar son fenilo opcionalmente sustituido, naftilo opcionalmente sustituido, tiofeno opcionalmente sustituido, furano opcionalmente sustituido,

tiazol opcionalmente sustituido, piridina opcionalmente sustituida, pirimidina opcionalmente sustituida, pirrol opcionalmente sustituido y oxazol opcionalmente sustituido. Ar puede ser sustituido con uno o más sustituyentes que son independientemente hidroxi, halógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alc/qu(an/en/in)iloxiC_{1-6}, alc/qu(an/en/in)iloxiC3-8, acilo, ciano, -CO-NH-alqu(en/in)iloC_{1-6}, -CO-N(alqu(en/in)ilo $C_{1-6})_2$, -NH-alqu(en/in)iloC_{1-6}, -N(alqu(en/in)ilo $C_{1-6})_2$, $-NH_2$, -S-alqu(en/in)iloC_{1-6}, $-SO_2$-alqu(en/in)iloC_{1-6}, $-SO_2$N(alqu(en/in)ilo $C_{1-6})_2$, $-SO_2$NH-alqu(en/in)ilo C_{1-6} y $-SO_2$O-alqu(en/in)ilo C_{1-6}; o dos sustituyentes pueden formar juntos un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros el cual contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos. Tales dos sustituyentes formadores de anillos pueden estar adyacentes y pueden formar entre si:

$-(CH_2)_{n^{**}}-CH_2-$, $-CH=CH-(CH_2)_{m^{**}}-$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_{p^{**}}$, $-(CH_2)_{n^{**}}-O-$, $-O-(CH_2)_{m^{**}}-O-$, $-CH_2-O-(CH_2)_{p^{**}}-O-$, $-CH_2-O-CH_2-O-CH_2-$, $-(CH_2)_{n^{**}}-S-$, $-S-(CH_2)_{m^{**}}-S-$, $-CH_2-S-(CH_2)_{p^{**}}-S-$, $-CH_2-S-CH_2-S-CH_2-$, $-(CH_2)_{n^{**}}-NH-$, $-NH-(CH_2)_{m^{**}}-NH-$, $-CH_2-NH-(CH_2)_{p^{**}}-NH-$, – CH=CH-NH-, $-O-(CH_2)_{m^{**}}-NH-$, $-CH_2-O-(CH_2)_{p^{**}}-NH-$ o $-O-(CH_2)_{p^{**}}-NH-CH_2-$, $-S-(CH_2)_{m^{**}}-NH-$, -N=CH-NH-, -N=CH-O- o -N=CH-S-, donde m** es 1, 2 o 3, n** es 2, 3 o 4 y p** es 1 o 2.

Como se utiliza en este documento, el término acilo se refiere a formilo, alqu(en/in)il C_{1-6}carbonilo, cicloalqu(en)il C_{3-8}carbonilo, Ar-carbonilo, Ar-alqu(en/in)il C_{1-6}carbonilo o un grupo cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)il C_{1-6}-carbonilo, donde alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y Ar son según lo definido anteriormente.

El término halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} designa alqu(en/in)ilo C_{1-6} sustituido con uno o más átomos de halógeno, incluyendo aunque sin limitarse a

trifluorometilo. Similarmente, halo-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} designa cicloalqu(en)ilo sustituido con uno o más átomos de halógeno y halo-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, designa cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6} sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Los términos hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-alqu(en/in)ilo C_{3-8}, hidroxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, alc/qu(an/en/in)iloxiC_{1-6}, alcaniloxiC_{1-4}, alqueniloxiC_{2-6}, alquiniloxiC_{2-6}, alc/qu(an/en/in)iloxiC_{3-8}, alqu(en/in)il C_{1-6}carbonilo, alqu(en/in)il C_{3-8}carbonilo, Ar-carbonilo, Ar-alqu(en/in)il C_{1-6}carbonilo, cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)il C_{1-6}carbonilo etc. designan grupos en los cuales el alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqueniloC$_{2-6}$, alquiniloC$_{2-6}$, cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y Ar son según lo definido anteriormente.

El término "dos sustituyentes juntos forman un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros, el cual contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos," se refiere a sistemas carbocíclicos o heterocíclicos alifáticos o aromáticos donde el anillo es formado por 5 a 8 átomos los cuales pueden ser sustituidos por uno o más sustituyentes que son independientemente alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)ilo C_{3-8}, cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halógeno, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)ilo C_{3-8} o cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6}. Los átomos formadores de anillo se seleccionan entre 3-8 átomos de carbono y 0-2 heteroátomos seleccionados entre N, S, u O. Cuando los dos sustituyentes formadores del anillo se unen al mismo átomo de nitrógeno, entonces dicho átomo de nitrógeno se vuelve uno de los átomos que forman el anillo. Cuando dos sustituyentes formadores del anillo se unen a un grupo carbocíclico o heterocíclico alifático o aromático, entonces los dos sustituyentes que forman el anillo se unen convenientemente en forma adyacente entre si y el anillo formado por los dos sustituyentes se fusiona al

grupo carbocíclico o heterocíclico alifático o aromático. Dos sustituyentes formadores del anillo pueden ser representados en forma conjunta por:

$-(CH_2)_{n''}-CH_2-$, $-CH=CH-(CH_2)_{m''}-$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_{p''}$,

$-CH=CH-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n''}-O-$, $-O-(CH_2)_{m''}-O-$, $-CH_2-O-(CH_2)_{p''}-O-$,

$-CH_2-O-CH_2-O-CH_2-$, $-(CH_2)_{n''}-S-$, $-S-(CH_2)_{m''}-S-$, $-CH_2-S-(CH_2)_{p''}-S-$,

$-CH_2-S-CH_2-S-CH_2-$, $-(CH_2)_{n''}-NH-$, $-NH-(CH_2)_{m''}-NH-$, $-CH_2-NH-(CH_2)_{p''}-NH-$, $-CH=CH-NH-$, $-O-(CH_2)_{m''}-NH-$, $-CH_2-O-(CH_2)_{p''}-NH-$ o $-O-(CH_2)_{p''}-NH-CH_2-$,

$-S-(CH_2)_{m''}-NH-$, $-N=CH-NH-$, $-N=CH-O-$ o $-N=CH-S-$, donde m'' es 1, 2 o 3,

n'' es 2, 3 o 4 y p'' es 1 o 2.

En otra incorporación de la presente invención, las siguientes definiciones son aplicadas para la fórmula 4:

El término heteroátomo se refiere a un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo.

Las expresiones alqu(en/in)ilo C_{1-6} y alc/qu(an/en/in)ilo C_{1-6} significan un alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o un grupo alquinilo C_{2-6}. El término alquilo C_{1-6} se refiere a un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene de uno a seis átomos de carbono inclusive, incluyendo aunque sin limitarse a metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo y 2-metil-1-propilo. Similarmente, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6}, respectivamente, designan grupos que tienen entre dos y seis átomos de carbono, incluyendo un enlace doble y un enlace triple respectivamente, incluyendo aunque sin limitarse a etenilo, propenilo, butenilo, etinilo, propinilo y butinilo.

La expresión alqu(en/in)ilo C_{1-3} significa un grupo alquilo C_{1-3}, alquenilo C_{2-3} o alquinilo C_{2-3}. El término alquilo C_{1-3} se refiere a un grupo alquilo

ramificado o no ramificado que tiene entre uno y tres átomos de carbono inclusive, incluyendo aunque sin limitarse a metilo, etilo, 1-propilo y 2-propilo. Similarmente, alquenilo C_{2-3} y alquiniloC_{2-3}, respectivamente, designan grupos que tienen entre dos y tres átomos de carbono, incluyendo un enlace doble y un enlace triple respectivamente, incluyendo aunque sin limitarse a etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 3-propenilo, etinilo, 1-propinilo y 3-propinilo.

Las expresiones cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y cicloalc/qu(an/en)ilo C_{3-8} significan un grupo cicloalquilo C_{3-8} o cicloalquenilo. El término cicloalquilo C_{3-8} designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene de tres a ocho átomos de C, incluyendo aunque sin limitarse a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc. El término cicloalquenilo C_{3-8} designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene de tres a ocho átomos de C e incluyendo un enlace doble.

Las expresiones cicloalqu(en)ilo C_{3-6} y cicloalc/qu(an/en)ilo C_{3-6} significan un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo C_{3-6}. El término cicloalquilo C_{3-6} designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene de tres a seis átomos de C, incluyendo aunque sin limitarse a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

El término heterocicloalqu(en)ilo designa un sistema de anillo monocíclico o bicíclico donde el anillo es formado por 4 a 8 átomos seleccionados entre 2-7 átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, S, u O.

Cuando dos sustituyentes junto con un átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 3-8 miembros el cual contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos, entonces se forma un sistema de anillo monocíclico con 3 a 8 átomos seleccionados entre 1-8 átomos de carbono y 0-2 heteroátomos seleccionados entre N, S, u O. Ejemplos de ese tipo de sistemas de anillo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

El término halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} designa alqu(en/in)ilo C_{1-6} sustituido con uno o más átomos de halógeno, incluyendo aunque sin limitarse a trifluorometilo. Similarmente, halo-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} designa cicloalqu(en)ilo C_{3-8} sustituido con uno o más átomos de halógeno y halo-heterocicloalqu(en)ilo designa heterocicloalqu(en)ilo sustituido con uno o más átomos de halógeno.

El término $NR^{12}R^{12'}$-alqu(en/in)ilo C_{1-6} designa alqu(en/in)ilo C_{1-6} sustituido con $NR^{12}R^{12'}$. El término $NR^{12}R^{12'}$-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} designa cicloalqu(en)ilo C_{3-8} sustituido con $NR^{12}R^{12'}$. El término $NR^{12}R^{12'}$-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6} designa cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6} sustituido con $NR^{12}R^{12'}$. Cuando cualquiera de $NR^{12}R^{12'}$-alqu(en/in)iloC_{1-6}, $NR^{12}R^{12'}$-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y $NR^{12}R^{12'}$-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido, entonces cualquiera de alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que son independientemente alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6} o Ar.

Como se utiliza en este documento, el término acilo se refiere a formilo, alqu(en/in)il C_{1-6}carbonilo, cicloalqu(en)il C_{3-8}carbonilo, Ar-carbonilo, Ar-alqu(en/in)il C_{1-6}carbonilo o un grupo cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)il C_{1-6}-carbonilo, donde alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y Ar son según lo definido anteriormente.

Cuando dos sustituyentes junto con un átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 4-8 miembros el cual contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales, entonces se forma un sistema de anillo monocíclico con 4 a 8 átomos seleccionados entre el átomo de nitrógeno, 1-7 átomos de carbono y 0-3 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, S, u O.

326

Ejemplos de tales sistemas de anillo son azetidina, beta-lactama, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, pirrol, oxazolidina, tiazolidina, imidazolidina, azetidina, beta-lactama, tetrazol y pirazol.

Cuando dos sustituyentes adyacentes junto con el grupo aromático al cual están unidos forman un anillo de 4-8 miembros, el cual contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos, entonces un sistema de anillo se forma con 4-8 átomos seleccionados entre 3-8 átomos de carbono y 0-2 heteroátomos seleccionados entre N, S, u O. Tales dos sustituyentes adyacentes pueden juntos formar:

$-(CH_2)_{n''}-CH_2-$, $-CH=CH-(CH_2)_{m''}-$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_{p''}-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-(CH_2)_{n''}-O-$, $-O-(CH_2)_{m''}-O-$, $-CH_2-O-(CH_2)_{p''}-O-$, $-CH_2-O-CH_2-O-CH_2-$, $-(CH_2)_{n''}-S-$, $-S-(CH_2)_{m''}-S-$, $-CH_2-S-(CH_2)_{p''}-S-$, $-CH_2-S-CH_2-S-CH_2-$, $-(CH_2)_{n''}-NH-$, $-NH-(CH_2)_{m''}-NH-$, $-CH_2-NH-(CH_2)_{p''}-NH-$, $-CH=CH-NH-$, $-O-(CH_2)_{m''}-NH-$, $-CH_2-O-(CH_2)_{p''}-NH-$ o $-O-(CH_2)_{p''}-NH-CH_2-$, $-S-(CH_2)_{m''}-NH-$, -N=CH-NH-, -N=CH-O- o -N=CH-S-, donde m'' es 1, 2 o 3, n'' es 2, 3 o 4 y p'' es 1 o 2.

El término Ar se refiere a sistemas aromáticos opcionalmente sustituidos de 5-10 átomos de carbono, donde 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono pueden ser reemplazados por heteroátomos independientemente seleccionados entre N, S, u O. Ejemplos de tales grupos Ar son fenilo opcionalmente sustituido, naftilo opcionalmente sustituido, piridina opcionalmente sustituida, pirrol opcionalmente sustituido, pirimidina opcionalmente sustituida, quinolina opcionalmente sustituida, indol opcionalmente sustituido, tiofeno opcionalmente sustituido, furano opcionalmente sustituido, tiazol opcionalmente sustituido y oxazol opcionalmente sustituido. Ar puede ser sustituido con uno o más sustituyentes que son independientemente hidroxi, halógeno, alqu(en/in)ilO_{C1-6}, cicloalqu(en)ilO_{C3-8}, cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)ilO_{C1-6}, halo-alqu(en/in)ilO_{C1-6},

alqu(en/in)iloxiC_{1-6}, alqu(en/in)iloxi C_{3-8}, acilo, nitro o ciano, -CO-NH-alqu(en/in)iloC_{1-6}, -CO-N(alqu(en/in)ilo C_{1-6})$_2$, -NH_2, -NH-alqu(en/in)iloC_{1-6}, -N(alqu(en/in)ilo C_{1-6})$_2$, -S- alqu(en/in)iloC_{1-6}, -SO_2-alqu(en/in)iloC_{1-6}, -SO_2N(alqu(en/in)ilo C_{1-6})$_2$ y -SO_2NH-alqu(en/in)ilo C_{1-6}; o dos sustituyentes adyacentes pueden junto con el grupo aromático al cual están unidos formar un anillo de 4-8 miembros, el cual contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos y el cual puede estar saturado o insaturado.

Los términos cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, Ar, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, Ar-heterocicloalqu(en)ilo, Ar-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, Ar-alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, alqu(en/in)iloxiC_{1-6}, alqueniloxiC_{2-6}, alquiniloxiC_{2-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, Ar-oxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)il C_{1-6}carbonilo, alqu(en/in)il C_{3-8}carbonilo, Ar-carbonilo, Ar-alqu(en/in)il C_{1-6}carbonilo, cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)il C_{1-6}carbonilo, -CO-alqu(en/in)iloC_{1-6}, -S-alqu(en/in)iloC_{1-6}, -SO_2-alqu(en/in)ilo C_{1-6} y -SO_2O-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-carbonil-alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}-carbonil-alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-carbonil-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acilo, acil-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acil-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, acil-heterocicloalqu(en)ilo, acil-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acil-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, acil-alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, hidroxi-heterocicloalqu(en)ilo, hidroxi-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, hidroxi-alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-

cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-heterocicloalqu(en)ilo, halo-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, halo-alqu(en/in)il C_{1-6}-Ar, halo-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-Ar, halo-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)il C_{1-6}-Ar, halo-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-Ar, halo-heterocicloalqu(en)il-Ar, ciano-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, ciano-heterocicloalqu(en)ilo, ciano-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, ciano-alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo etc. designan grupos en los cuales el alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, heterocicloalqu(en)ilo, Ar, ciano, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-heterocicloalqu(en)ilo y acilo son según lo definido anteriormente.

En otra incorporación de la presente invención, las siguientes definiciones son aplicadas para la fórmula 5:

El término heteroátomo se refiere a un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo.

La expresión alqu(en/in)ilo C_{1-6} significa un alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o un grupo alquinilo C_{2-6}. El término alquilo C_{1-6} se refiere a un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene de uno a seis átomos de carbono inclusive, incluyendo aunque sin limitarse a metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo y 2-metil-1-propilo. Similarmente, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6}, respectivamente, designan grupos que tienen entre dos y seis átomos de carbono, incluyendo un enlace doble y un enlace triple respectivamente, incluyendo aunque sin limitarse a etenilo, propenilo, butenilo, etinilo, propinilo y butinilo.

La expresión alqu(en/in)ilo C_{1-10} significa un grupo alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10} o alquinilo C_{2-10}. El término alquilo C_{1-10} se refiere a un grupo alquilo

ramificado o no ramificado que tiene de uno a seis átomos de carbono inclusive, incluyendo aunque sin limitarse a metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 1-pentilo, 1-hexilo, 1-heptilo, 1-octilo, 1-nonilo, 1-decilo, 2-metil-2-propilo y 2-metil-1-propilo. Similarmente, alquenilo C_{2-10} y alquinilo C_{2-10}, respectivamente, designan grupos que tienen entre dos y seis átomos de carbono, incluyendo un enlace doble y un enlace triple respectivamente, incluyendo aunque sin limitarse a etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, y decinilo.

La expresión cicloalqu(en)ilo C_{3-8} significa un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo C_{3-8}.

El término cicloalquilo C_{3-8} designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene de tres a ocho átomos de C, incluyendo aunque sin limitarse a ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, [1.1.1]biciclopentilo, biciclo[2.2.1]heptilo, [2.2.2]biciclooctilo y [3.3.0]biciclooctilo, etc. El término cicloalquenilo C_{3-8} designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene de tres a ocho átomos de C e incluyendo un enlace doble.

El término halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} designa alqu(en/in)ilo C_{1-6} sustituido con uno o más átomos de halógeno, incluyendo aunque sin limitarse a trifluorometilo.

Similarmente, halo-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} designa cicloalqu(en)ilo C_{3-8} sustituido con uno o más átomos de halógeno.

En la expresión halo-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6} los términos alqu(en/in)ilo C_{1-6} y halo-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} son según lo definido anteriormente.

Cuando dos sustituyentes adyacentes junto con el grupo aromático al cual están unidos forman un anillo de 4-8 miembros, el cual contiene

opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos, entonces un sistema de anillo es formado con 4-8 átomos seleccionados entre 4-8 átomos de carbono y 0-3 heteroátomos seleccionados entre N, S, u O. Tales dos sustituyentes adyacentes pueden juntos formar:

$-(CH_2)_a-CH_2-$, $-CH=CH-(CH_2)_b-$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_c$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-(CH_2)_a-O-$, $-O-(CH_2)_b-O-$, $-CH_2-O-(CH_2)_c-O-$, $-CH_2-O-CH_2-O-CH_2-$, $-(CH_2)_a-S-$, $-S-(CH_2)_b-S-$, $-CH_2-S-(CH_2)_c-S-$, $-CH_2-S-CH_2-S-CH_2-$, $-(CH_2)_a-NH-$, $-NH-(CH_2)_b-NH-$, $-CH_2-NH-(CH_2)_c-NH-$, $-CH=CH-NH-$, $-O-(CH_2)_b-NH-$, $-CH_2-O-(CH_2)_c-NH-$ o $-O-(CH_2)_c-NH-CH_2-$, $-S-(CH_2)_b-NH-$, -N=CH-NH-, -N=CH-O- o -N=CH-S- o -N=N-NH-,

donde b es 1, 2 o 3, a es 2, 3 o 4 y c es 1 o 2.

El término Ar se refiere a sistemas aromáticos opcionalmente sustituidos de 5-10 átomos de carbono, donde 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono pueden ser reemplazados por heteroátomos independientemente seleccionados entre N, S, u O. Ejemplos de tales grupos Ar son fenilo opcionalmente sustituido, naftilo opcionalmente sustituido, piridina opcionalmente sustituida, tiofeno opcionalmente sustituido, furano opcionalmente sustituido, tiazol opcionalmente sustituido, quinolina opcionalmente sustituida, indol opcionalmente sustituido, 2,3-dihidro-benzofurano opcionalmente sustituido, pirimidina opcionalmente sustituida, pirrol opcionalmente sustituido y oxazol opcionalmente sustituido. Ar puede ser sustituido con uno o más sustituyentes que son independientemente hidroxi, halógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxiC_{1-6}, alqu(en/in)iloxi C_{3-8}, acilo, nitro o ciano, -CO-NH-alqu(en/in)iloC_{1-6}, -CO-N(alqu(en/in)ilo $C_{1-6})_2$, $-NH_2$, -NH-alqu(en/in)iloC_{1-6}, -N(alqu(en/in)ilo $C_{1-6})_2$, -S-alqu(en/in)iloC_{1-6}, $-SO_2$-alqu(en/in)iloC_{1-6}, $-SO_2$N(alqu(en/in)ilo $C_{1-6})_2$ y $-SO_2$NH-alqu(en/in)ilo C_{1-6}; o dos sustituyentes adyacentes pueden formar junto con el grupo aromático al cual

están unidos un anillo de 4-8 miembros, el cual contiene opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos.

Cuando Ar es sustituido con CO-NH-alqu(en/in)ilo C_{1-6} o CO-N(alqu(en/in)ilo $C_{1-6})_2$, entonces el átomo de carbono del grupo CO está unido a Ar.

Cuando Ar es sustituido con NH_2, NH-alqu(en/in)ilo C_{1-6} o N(alqu(en/in)ilo $C_{1-6})_2$, entonces el átomo de nitrógeno está unido a Ar.

Cuando Ar es sustituido con -S-alqu(en/in)iloC_{1-6}, -SO_2-alqu(en/in)iloC_{1-6}, -SO_2N(alqu(en/in)ilo $C_{1-6})_2$ o -SO_2NH-alqu(en/in)ilo C_{1-6} entonces el átomo de azufre está unido a Ar.

El término acilo se refiere a formilo, alqu(en/in)il C_{1-6}carbonilo, cicloalqu(en)il C_{3-8}carbonilo, Ar-carbonilo, Ar-alqu(en/in)il C_{1-6}carbonilo o un grupo cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)il C_{1-6}-carbonilo, donde alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y Ar son según lo definido anteriormente.

Los términos cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6} y cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}; designan grupos en los cuales el alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y Ar son según lo definido anteriormente.

Similarmente, cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6} designan grupos en los cuales cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y alqu(en/in)iloxi C_{1-6} son según lo definido anteriormente.

Las expresiones Ar-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y Ar-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6} designan grupos en los cuales el alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y Ar son según lo definido anteriormente.

En otra incorporación de la presente invención, las siguientes definiciones son aplicadas para la fórmula 6:

El término heteroátomo se refiere a un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo.

Amino significa NH_2.

La expresión "alqu(en/in)ilo C_{1-6}" significa alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}. El término "alquilo C_{1-6}" se refiere a un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene de uno a seis átomos de carbono inclusive, incluyendo aunque sin limitarse a metilo, etilo, prop-1-ilo, prop-2-ilo, 2-metil-prop-1-ilo, 2-metil-prop-2-ilo, 2,2-dimetil-prop-1-ilo, but-1-ilo, but-2-ilo, 3-metil-but-1-ilo, 3-metil-but-2-ilo, pent-1-ilo, pent-2-ilo, pent-3-ilo, hex-1-ilo, hex-2-ilo y hex-3-ilo. El término "alqueniloC$_{2-6}$" designa grupos que tienen entre dos y seis átomos de carbono y un enlace doble, incluyendo aunque sin limitarse a etenilo, propenilo, y butenilo. El término "alquinilo C_{2-6}" designa grupos que tienen entre dos y seis átomos de carbono y un enlace triple, incluyendo aunque sin limitarse a etinilo, propinilo y butinilo.

La expresión "alqu(en/in)ilo C_{1-8}" significa alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-8} o alquinilo C_{2-8}. El término "alquilo C_{1-8}" se refiere a un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene entre uno y ocho átomos de carbono inclusive, incluyendo aunque sin limitarse a metilo, etilo, prop-1-ilo, prop-2-ilo, 2-metil-prop-1-ilo, 2-metil-prop-2-ilo, 2,2-dimetil-prop-1-ilo, but-1-ilo, but-2-ilo, 3-metil-but-1-ilo, 3-metil-but-2-ilo, pent-1-ilo, pent-2-ilo, pent-3-ilo, hex-1-ilo, hex-2-ilo y hex-3-ilo, 1-heptilo, 2-heptilo, 3-heptilo y 4-heptilo. El término "alquenilo C_{2-8}" designa grupos que tienen entre dos y ocho átomos de carbono y un enlace doble, incluyendo aunque sin limitarse a etenilo, propenilo, y butenilo. El término "alquinilo C_{2-8}" designa grupos que tienen entre dos y ocho átomos de carbono y un enlace triple, incluyendo aunque sin limitarse a etinilo, propinilo y butinilo.

La expresión "cicloalqu(en)ilo C_{3-8}" significa cicloalquilo C_{3-8} o cicloalquenilo C_{3-8}. El término "cicloalquilo C_{3-8}" designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene de tres a ocho átomos de C, incluyendo aunque

sin limitarse a ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, bicicloheptilo tal como 2-biciclo[2.2.1]heptilo. El término "cicloalquenilo C_{3-8}" designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene de tres a ocho átomos de C y un enlace doble, incluyendo aunque sin limitarse a ciclopropenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

El término "heterocicloalqu(en)ilo C_{3-8}" significa heterocicloalquilo C_{3-8} o heterocicloalquenilo C_{3-8}. El término "heterocicloalquilo C_{3-8}" designa un sistema de anillo monocíclico o bicíclico donde el anillo es formado por 3 a 8 átomos seleccionados entre 2-7 átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, S, u O. Ejemplos de heterocicloalquilos C_{3-8} son pirrolidina, azepan, morfolina y piperidina. El término "heterocicloalquenilo C_{3-8}" designa un sistema de anillo monocíclico o bicíclico con un enlace doble, donde el anillo es formado por 3 a 8 átomos seleccionados entre 2-7 átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, S, u O.

El término Arilo se refiere a sistemas aromáticos monocíclicos o bicíclicos de 5-10 átomos de carbono, incluyendo aunque sin limitarse a fenilo y naftilo. Cualquier Arilo el cual es mencionado solo o como una parte de un sustituyente más grande es opcionalmente sustituido y puede ser pues sustituido con uno o más sustituyentes tales como con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes. Cualquier Arilo el cual es mencionado por si solo o como parte de un sustituyente más grande puede ser así sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo formado por amino, halógeno, ciano, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, heterocicloalqu(en)ilo C_{3-8}, alquilC_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo C_{3-8}, hidroxi, alqu(en/in)iloxiC_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}, cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloxiC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloxiC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}, halo-

cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloxiC_{1-6}, alqu(en/in)il C_{1-6}amino, di-(alqu(en/in)il C_{1-6})amino, alqu(en/in)il C_{1-6}-CO-NH- y alqu(en/in)il C_{1-6}-sulfonamida; o dos sustituyentes adyacentes pueden formar junto con el grupo Arilo al cual están unidos un anillo de 4-8 miembros, el cual contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos y el cual está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alqu(en/in)ilo C_{1-6}. Cuando dos sustituyentes adyacentes junto con el grupo Arilo al cual están unidos forman un anillo de 4-8 miembros, el cual contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos, entonces se forma un sistema de anillo con 4-8 átomos seleccionados entre 3-8 átomos de carbono y 0-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, S, u O. Tales dos sustituyentes adyacentes pueden juntos formar: $-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_m-O-$, $-CH_2-O-(CH_2)_p-O-$, $-CH_2-O-CH_2-O-CH_2-$, $-O-C(CH_3)_2-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_n-S-$, $-S-(CH_2)_m-S-$, $-CH_2-S-(CH_2)_p-S-$ o $-CH_2-S-CH_2-S-CH_2-$, $-S-C(CH_3)_2-(CH_2)_m-$; donde m es 1, 2 o 3, n es 2, 3 o 4 y p es 1 o 2.

El término "Heteroarilo" se refiere a sistemas heteroaromáticos monocíclicos o bicíclicos de 5-10 átomos seleccionados entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, S, u O, incluyendo aunque sin limitarse a piridina, pirrol, pirimidina, quinolina, indol, tiofeno, furano, imidazoles tales como 3H-imidazol y 1H-imidazol, triazoles tales como [1,2,3]triazol y [1,2,4]triazol, tetrazoles tales como 2H-tetrazol y oxazol. Cualquier Heteroarilo el cual es mencionado ya sea por sí solo o como parte de un sustituyente más grande es opcionalmente sustituido y puede por ende ser sustituido con uno o más sustituyentes tales como con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes. Cualquier Heteroarilo el cual es mencionado ya sea por sí solo o como parte de un sustituyente más grande puede por ende ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo formado por halógeno, ciano, amino, halo-

alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, halo-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, halo-cicloalqu(en)ilC$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, cicloalqu(en)ilC$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, Arilo, Aril-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, alqu(en/in)iloxiC$_{1-6}$, cicloalqu(en)iloxi C$_{3-8}$, cicloalqu(en)ilC$_{3-8}$-alqu(en/in)iloxiC$_{1-6}$, alqu(en/in)il C$_{1-6}$-fenoxi, cicloalqu(en)ilC$_{3-8}$-fenoxi, cicloalqu(en)ilC$_{3-8}$-alqu(en/in)il C$_{1-6}$-fenoxi, amino-fenoxi, halo-fenoxi, ciano-fenoxi, halo-alqu(en/in)il C$_{1-6}$-fenoxi, halo-cicloalqu(en)ilC$_{3-8}$-fenoxi, halo-cicloalqu(en)ilC$_{3-8}$-alqu(en/in)il C$_{1-6}$-fenoxi, heterocicloalqu(en)il C$_{3-8}$-fenoxi, alquilC$_{1-6}$-heterocicloalqu(en)il C$_{3-8}$-fenoxi, hidroxi-fenoxi, alqu(en/in)iloxi C$_{1-6}$-fenoxi, cicloalqu(en)iloxi C$_{3-8}$-fenoxi, cicloalqu(en)ilC$_{3-8}$--alqu(en/in)iloxi C$_{1-6}$-fenoxi, halo-alqu(en/in)iloxi C$_{1-6}$-fenoxi, halo-cicloalqu(en)iloxi C$_{3-8}$-fenoxi, halo-cicloalqu(en)ilC$_{3-8}$-alqu(en/in)iloxi C$_{1-6}$-fenoxi, alqu(en/in)il C$_{1-6}$amino-fenoxi, di-(alqu(en/in)il C$_{1-6}$)amino-fenoxi, alqu(en/in)il C$_{1-6}$-CO-NH-fenoxi y alqu(en/in)il C$_{1-6}$-sulfonamida-fenoxi.

El término "halo- alqu(en/in)ilo C$_{1-6}$" designa alqu(en/in)ilo C$_{1-6}$ sustituido con uno o más átomos de halógeno, incluyendo aunque sin limitarse a trifluorometilo y 3,3,3-trifluoro-1-propilo. Similarmente, halo-cicloalqu(en)ilo C$_{3-8}$ designa cicloalqu(en)ilo C$_{3-8}$ sustituido con uno o más átomos de halógeno y "halo-fenoxi" designa fenoxi sustituido con uno o más átomos de halógeno.

El término "amino-alqu(en/in)ilo C$_{1-6}$" designa alqu(en/in)ilo C$_{1-6}$ sustituido con un grupo amino, incluyendo aunque sin limitarse a 1-amino-2-metil-prop-1-ilo y 1-amino-3-metil-but-1-ilo. Similarmente, amino-cicloalqu(en)ilo C$_{3-8}$ designa cicloalqu(en)ilo C$_{3-8}$ sustituido con un grupo amino y amino-cicloalqu(en)ilC$_{3-8}$-alqu(en/in)ilo C$_{1-6}$ designa cicloalqu(en)ilC$_{3-8}$-alqu(en/in)ilo C$_{1-6}$ donde cicloalqu(en)ilo C$_{3-8}$ es sustituido con un grupo amino.

En las expresiones cicloalqu(en)ilC$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, heterocicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, alqu(en/in)il C$_{1-6}$-heterocicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, Aril-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, Aril-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, Aril-

cicloalqu(en)ilC$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, Aril-heterocicloalqu(en)ilo C$_{3-8}$, Heteroaril-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, Heteroaril-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, Heteroaril-cicloalqu(en)ilC$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, halo-cicloalqu(en)ilC$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, halo-alqu(en/in)il C$_{1-6}$--heterocicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, alqu(en/in)iloxiC$_{1-6}$, cicloalqu(en)iloxi C$_{3-8}$, cicloalqu(en)ilC$_{3-8}$-alqu(en/in)iloxiC$_{1-6}$, heterocicloalqu(en)iloxi C$_{3-8}$, alqu(en/in)iloxi C$_{1-6}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, cicloalqu(en)iloxi C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, cicloalqu(en)ilC$_{3-8}$-alqu(en/in)iloxi C$_{1-6}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, halo-alqu(en/in)iloxiC$_{1-6}$, halo-cicloalqu(en)iloxi C$_{3-8}$, halo-cicloalqu(en)ilC$_{3-8}$-alqu(en/in)iloxiC$_{1-6}$, amino-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, amino-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, amino-cicloalqu(en)ilC$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, R^{7}NH-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, alqu(en/in)il C$_{1-6}$amino, di-(alqu(en/in)il C$_{1-6}$)amino, alqu(en/in)il C$_{1-6}$-CO-NH-, alqu(en/in)il C$_{1-6}$-sulfonamida alqu(en/in)il C$_{1-6}$-fenoxi, cicloalqu(en)ilC$_{3-8}$-fenoxi, cicloalqu(en)ilC$_{3-8}$-alqu(en/in)il C$_{1-6}$-fenoxi, halo-fenoxi, halo-alqu(en/in)il C$_{1-6}$-fenoxi, halo-cicloalqu(en)ilC$_{3-8}$-fenoxi, halo-cicloalqu(en)ilC$_{3-8}$-alqu(en/in)il C$_{1-6}$-fenoxi, heterocicloalqu(en)il C$_{3-8}$-fenoxi, alquil C$_{1-6}$-heterocicloalqu(en)il C$_{3-8}$-fenoxi, alqu(en/in)iloxi C$_{1-6}$-fenoxi, cicloalqu(en)iloxi C$_{3-8}$-fenoxi, cicloalqu(en)ilC$_{3-8}$-alqu(en/in)iloxi C$_{1-6}$-fenoxi, halo-alqu(en/in)iloxi C$_{1-6}$-fenoxi, halo-cicloalqu(en)iloxi C$_{3-8}$-fenoxi, halo-cicloalqu(en)ilC$_{3-8}$-alqu(en/in)iloxi C$_{1-6}$-fenoxi, alqu(en/in)il C$_{1-6}$amino-fenoxi, di-(alqu(en/in)il C$_{1-6}$)amino-fenoxi, alqu(en/in)il C$_{1-6}$-CO-NH-fenoxi y alqu(en/in)il C$_{1-6}$-sulfonamida-fenoxi

los términos "alqu(en/in)ilo C$_{1-6}$", "cicloalqu(en)ilo C$_{3-8}$", "heterocicloalqu(en)ilo C$_{3-8}$", "Arilo", "Heteroarilo", "halo-alqu(en/in)ilo C$_{1-6}$", "halo-cicloalqu(en)ilo C$_{3-8}$", "halo-fenoxi", "amino-alqu(en/in)ilo C$_{1-6}$", "amino-cicloalqu(en)ilo C$_{3-8}$" y "amino-cicloalqu(en)ilC$_{3-8}$-alqu(en/in)ilo C$_{1-6}$" son según lo definido anteriormente.

337

Cualquier alqu(en/in)ilo C_{1-6} el cual es mencionado ya sea por sí solo o como parte de un sustituyente más grande independientemente contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

Cualquier alqu(en/in)ilo C_{1-8} el cual es mencionado ya sea por sí solo o como parte de un sustituyente más grande independientemente contiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono.

Cualquier cicloalqu(en)ilo C_{3-8} el cual es mencionado ya sea por sí solo o como parte de un sustituyente más grande independientemente contiene 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono.

Cualquier heterocicloalqu(en)ilo C_{3-8} el cual es mencionado ya sea por sí solo o como parte de un sustituyente más grande independientemente contiene 2, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos.

Cualquier Arilo el cual es mencionado ya sea por sí solo o como parte de un sustituyente más grande independientemente contiene 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono.

Cualquier Heteroarilo el cual es mencionado ya sea por sí solo o como parte de un sustituyente más grande independientemente contiene 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos seleccionados entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos.

En otra incorporación de la presente invención, las siguientes definiciones son aplicadas para la fórmula 7:

El término "heteroátomo" se refiere a un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre.

"Halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. "Halo" significa halógeno.

"Ciano" designa

C≡N

el cual está unido al resto de la molécula por medio del átomo de carbono.

La expresión "alqu(en/in)ilo C_{1-6}" significa alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6} o alquiniloC_{2-6}.

El término "alquiloC_{1-6}" se refiere a un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene entre uno y seis átomos de carbono, incluyendo aunque sin limitarse a metilo, etilo, prop-1-ilo, prop-2-ilo, 2-metil-prop-1-ilo, 2-metil-prop-2-ilo, 2,2-dimetil-prop-1-ilo, but-1-ilo, but-2-ilo, 3-metil-but-1-ilo, 3-metil-but-2-ilo, pent-1-ilo, pent-2-ilo, pent-3-ilo, hex-1-ilo, hex-2-il y hex-3-ilo.

El término "alqueniloC_{2-6}" se refiere a un grupo alquenilo ramificado o no ramificado que tiene de dos a seis átomos de carbono y un enlace doble, incluyendo aunque sin limitarse a etenilo, propenilo, y butenilo.

El término "alquiniloC_{2-6}" se refiere a un grupo alquinilo ramificado o no ramificado que tiene entre dos y seis átomos de carbono y un enlace triple, incluyendo aunque sin limitarse a etinilo, propinilo y butinilo.

La expresión "alqu(en/in)ilo C_{1-8}" significa alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-8} o alquinilo C_{2-8}.

El término "alquilo C_{1-8}" se refiere a un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene entre uno y ocho átomos de carbono, incluyendo aunque sin limitarse a metilo, etilo, prop-1-ilo, prop-2-ilo, 2-metil-prop-1-ilo, 2-metil-prop-2-ilo, 2,2-dimetil-prop-1-ilo, but-1-ilo, but-2-ilo, 3-metil-but-1-ilo, 3-metil-but-2-ilo, pent-1-ilo, pent-2-ilo, pent-3-ilo, hex-1-ilo, hex-2-ilo, hex-3-ilo, 2-metil-4,4-dimetil-pent-1-ilo y hept-1-ilo.

El término "alquenilo C_{2-8}" se refiere a un grupo alquenilo ramificado o no ramificado que tiene entre dos y ocho átomos de carbono y un enlace doble, incluyendo aunque sin limitarse a etenilo, propenilo, y butenilo.

El término "alquinilo C_{2-8}" se refiere a un grupo alquinilo ramificado o no ramificado que tiene entre dos y ocho átomos de carbono y un enlace triple, incluyendo aunque sin limitarse a etinilo, propinilo y butinilo.

La expresión "cicloalqu(en)ilo C_{3-8}" significa cicloalquiloC_{3-8} o cicloalqueniloC_{3-8}.

El término "cicloalquiloC_{3-8}" designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene de tres a ocho átomos de carbono, incluyendo aunque sin limitarse a ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, bicicloheptilo tal como 2-biciclo[2.2.1]heptilo.

El término "cicloalquenilo C_{3-8}" designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene de tres a ocho átomos de carbono y un enlace doble, incluyendo aunque sin limitarse a ciclopentenilo y ciclohexenilo.

El término "heterocicloalqu(en)ilo C_{3-8}" significa heterocicloalquiloC_{3-8} o heterocicloalquenilo C_{3-8}.

El término "heterocicloalquilo C_{3-8}" designa un sistema de anillo monocíclico o bicíclico donde el anillo es formado por 3 a 8 átomos seleccionados entre 2-7 átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de heterocicloalquilos C_{3-8} son pirrolidina, azepan, morfolina, piperidina, piperazina y tetrahidrofurano.

El término "heterocicloalquenilo C_{3-8}" designa un sistema de anillo monocíclico o bicíclico con un enlace doble, donde el anillo es formado por 3 a 8 átomos seleccionados entre 2-7 átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de heterocicloalquenilos C_{3-8} son dihidropirrol, dihidrofurano y dihidrotiofeno.

340

Cuando heterocicloalqu(en)ilo C_{3-8} comprende nitrógeno entonces heterocicloalqu(en)ilo C_{3-8} está unido al resto de la molécula por medio de un átomo de carbono o átomo de nitrógeno del anillo heterocíclico.

Cuando heterocicloalqu(en)ilo C_{3-8} no comprende nitrógeno entonces heterocicloalqu(en)ilo C_{3-8} está unido al resto de la molécula por medio de un átomo de carbono del anillo heterocíclico.

El término "halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6}" designa alqu(en/in)ilo C_{1-6} sustituido con halógeno, incluyendo aunque sin limitarse a trifluorometilo.

Similarmente, "halo-cicloalqu(en)ilo C_{3-8}" designa cicloalqu(en)ilo C_{3-8} sustituido con halógeno, incluyendo aunque sin limitarse a clorociclopropano y clorociclohexano.

Similarmente, "halo-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6}" designa halo-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} unido al resto de la molécula por medio de alqu(en/in)ilo C_{1-6}.

El término "alqu(en/in)iloxi C_{1-6}" designa alqu(en/in)ilo C_{1-6} unido al resto de la molécula por medio de un átomo de oxígeno.

Similarmente, "cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}" designa cicloalqu(en)ilo C_{3-8} unido al resto de la molécula por medio de un átomo de oxígeno.

En las expresiones "cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6}", "Aril-alqu(en/in)ilo C_{1-6}", "Aril-cicloalqu(en)ilo C_{3-8}", "Aril-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6}", "heterocicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6}", "alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6}", "Heteroaril-alqu(en/in)ilo C_{1-6}", "Heteroaril-cicloalqu(en)ilo C_{3-8}", "Heteroaril-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6}", "NR^4R^5-alqu(en/in)ilo C_{1-6}", "NR^4R^5-cicloalqu(en)ilo C_{3-8}", "NR^4R^5-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6}", "cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}", "alqu(en/in)iloxi C_{1-6}--alqu(en/in)ilo C_{1-6}", "cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6}" y "cicloalqu(en)ilC_{3-8}--alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-alqu(en/in)ilo C_{1-6}" los términos

341

"alqu(en/in)ilo C_{1-6}", "cicloalqu(en)ilo C_{3-8}", "Arilo", "heterocicloalqu(en)ilo C_{3-8}", "Heteroarilo", "alqu(en/in)iloxi C_{1-6}" y "cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}" son según lo definido anteriormente.

El término "Heteroarilo" se refiere a sistemas heteroaromáticos monocíclicos o bicíclicos que son seleccionados entre el grupo formado por piridina, tiofeno, furano, pirrol, pirazol, triazol, tetrazol, oxazol, imidazol, tiazol, benzofurano, benzotiofeno e indol.

El término Arilo designa sistemas aromáticos monocíclicos o bicíclicos que son seleccionados entre el grupo formado por fenilo y naftilo.

El término "Aril-alqu(en/in)ilo opcionalmente sustituido" designa Aril-alqu(en/in)ilo C_{1-6} donde la porción arilo está opcionalmente sustituida, tal como con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo formado por halógeno, ciano, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxiC_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8} y cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}.

Similarmente, "Aril-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} opcionalmente sustituido" designa Aril-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} donde la porción arilo está opcionalmente sustituida, tal como con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo formado por halógeno, ciano, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxiC_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8} y cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}.

Similarmente, "aril-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6} opcionalmente sustituido" designa Aril-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6} donde la porción arilo está opcionalmente sustituida, tal como con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo formado por halógeno, ciano,

342

alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxiC_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8} y cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}.

En otra incorporación de la presente invención, las siguientes definiciones son aplicadas para la fórmula 8:

El término "heteroátomo" se refiere a un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre.

"Halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. "Halo" significa halógeno.

"Ciano" designa

C≡N

el cual está unido al resto de la molécula por medio del átomo de carbono.

"Amino" designa NH_2, el cual está unido al resto de la molécula por medio del átomo de nitrógeno.

La expresión "alqu(en/in)ilo C_{1-6}" significa alquiloC_{1-6}, alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6}.

El término "alquilo C_{1-6}" se refiere a un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene entre uno y seis átomos de carbono, incluyendo aunque sin limitarse a metilo, etilo, prop-1-ilo, prop-2-ilo, 2-metil-prop-1-ilo, 2-metil-prop-2-ilo, 2,2-dimetil-prop-1-ilo, but-1-ilo, but-2-ilo, 3-metil-but-1-ilo, 3-metil-but-2-ilo, pent-1-ilo, pent-2-ilo, pent-3-ilo, hex-1-ilo, hex-2-ilo y hex-3-ilo.

El término "alquenilo C_{2-6}" se refiere a un grupo alquenilo ramificado o no ramificado que tiene entre dos y seis átomos de carbono y un enlace doble, incluyendo aunque sin limitarse a etenilo, propenilo, y butenilo.

El término "alquiniloC_{2-6}" se refiere a un grupo alquinilo ramificado o no ramificado que tiene entre dos y seis átomos de carbono y un enlace triple, incluyendo aunque sin limitarse a etinilo, propinilo y butinilo.

La expresión "alqu(en/in)ilo C_{1-10}" significa alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10} o alquinilo C_{2-10}.

El término "alquilo C_{1-10}" se refiere a un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene entre uno y diez átomos de carbono, incluyendo aunque sin limitarse a metilo, etilo, prop-1-ilo, prop-2-ilo, 2-metil-prop-1-ilo, 2-metil-prop-2-ilo, 2,2-dimetil-prop-1-ilo, but-1-ilo, but-2-ilo, 3-metil-but-1-ilo, 3-metil-but-2-ilo, pent-1-ilo, pent-2-ilo, pent-3-ilo, hex-1-ilo, hex-2-ilo, hex-3-ilo, 2-metil-4,4-dimetil-pent-1-ilo y hept-1-ilo.

El término "alquenilo C_{2-10}" se refiere a un grupo alquenilo ramificado o no ramificado que tiene entre dos y diez átomos de carbono y un enlace doble, incluyendo aunque sin limitarse a etenilo, propenilo, y butenilo.

El término "alquinilo C_{2-10}" se refiere a un grupo alquinilo ramificado o no ramificado que tiene entre dos y diez átomos de carbono y un enlace triple, incluyendo aunque sin limitarse a etinilo, propinilo y butinilo.

La expresión "cicloalqu(en)ilo C_{3-8}" significa cicloalquilo C_{3-8} o cicloalquenilo C_{3-8}.

El término "cicloalquilo C_{3-8}" designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene de tres a ocho átomos de carbono, incluyendo aunque sin limitarse a ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, bicicloheptilo tal como 2-biciclo[2.2.1]heptilo.

El término "cicloalquenilo C_{3-8}" designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene de tres a ocho átomos de carbono y un enlace doble, incluyendo aunque sin limitarse a ciclopentenilo y ciclohexenilo.

744

El término "halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6}" designa alqu(en/in)ilo C_{1-6} sustituido con halógeno, incluyendo aunque sin limitarse a trifluorometilo.

El término "halo-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}" designa alqu(en/in)iloxi C_{1-6} sustituido con halógeno, incluyendo aunque sin limitarse a trifluorometiloxi.

Similarmente, "halo-cicloalqu(en)ilo C_{3-8}" designa cicloalqu(en)ilo C_{3-8} sustituido con halógeno, incluyendo aunque sin limitarse a clorociclopropano y clorociclohexano.

Similarmente, "halo-cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}" designa cicloalqu(en)iloxi C_{3-8} sustituido con halógeno, incluyendo aunque sin limitarse a clorociclopropiloxi y clorociclohexiloxi.

Similarmente, "halo-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}" designa halo-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} unido al resto de la molécula por medio de alqu(en/in)iloxi C_{1-6}.

El término "alqu(en/in)iloxi C_{1-6}" designa alqu(en/in)ilo C_{1-6} unido al resto de la molécula por medio de un átomo de oxígeno.

Similarmente, "cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}" designa cicloalqu(en)ilo C_{3-8} unido al resto de la molécula por medio de un átomo de oxígeno.

El término "arilo" designa sistemas aromáticos monocíclicos o bicíclicos que son seleccionados entre el grupo formado por fenilo, naftilo, tiofeno, furano, benzotiofeno y benzofurano.

El término "aril-alqu(en/in)ilo C_{1-6} opcionalmente sustituido" designa aril-alqu(en/in)ilo C_{1-6} donde la porción arilo está opcionalmente sustituida, tal como con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo formado por halógeno, ciano, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxiC_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8} y cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}.

345

Similarmente, "arilo opcionalmente sustituido" designa arilo donde el arilo está opcionalmente sustituido, tal como con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo formado por halógeno, ciano, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxiC_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8} y cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}.

En las expresiones "cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6}", "aril-alqu(en/in)ilo C_{1-6}" y "cicloalqu(en)ilC_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}" los términos "alqu(en/in)ilo C_{1-6}", "cicloalqu(en)ilo C_{3-8}", "arilo" y "alqu(en/in)iloxi C_{1-6}" son según lo definido anteriormente.

La presente invención cubre cualquiera de las incorporaciones mencionadas así como también cualquier combinación de las incorporaciones mencionadas junto con cualquier aspecto de la invención.

Las sales de la invención son sales preferentemente farmacéuticamente aceptables. Tales sales incluyen sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, sales de metales, sales de amonio y amonio alquilado farmacéuticamente aceptables.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la invención son preferentemente sales de adición de ácido. Las sales de adición de ácido de la invención son preferentemente sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención formados con ácidos no tóxicos. Las sales de adición de ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos así como también ácidos orgánicos.

Los ejemplos representativos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico y similares. Los ejemplos representativos de ácidos orgánicos adecuados

incluyen ácido fórmico, acético, tricloroacétco, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, láctico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, etanosulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bis-metilensalicílico, metansulfónico, etandisulfónico, itacónico, bencensulfónico, p-toluensulfónico, ácidos teofilin acéticos, así como también las 8-haloteofilinas, por ejemplo 8-bromoteofilina y similares. Otros ejemplos de sales de adición de ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables mencionadas en J. Pharm. Sci. 1977,66,2, que se incorpora en este documento como referencia.

Ejemplos de sales de metales incluyen sales de litio, sodio, potasio, magnesio y similares.

Ejemplos de sales de amonio y amonio alquilado incluyen sales de amonio, metil-, dimetil-, trimetil-, etil-, hidroxietil-, dietil-, n-butil-, sec-butil-, ter-butil-, tetrametilamonio y similares.

También se consideran como sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables a los hidratos, los cuales los compuestos de la presente invención son capaces de formar.

Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros asimétricos y se considera que cualquier isómero óptico, como los isómeros ópticos separados, puros o parcialmente purificados o sus mezclas racémicas son incluidos dentro del alcance de la invención.

Adicionalmente, cuando un enlace doble o un sistema de anillo total o parcialmente saturado está presente en la molécula, pueden formarse isómeros geométricos. Se considera que cualquier isómero geométrico, como los isómeros geométricos separados, puros o parcialmente purificados o sus

mezclas son incluidos dentro del alcance de la invención. Asimismo, las moléculas que tienen un enlace con rotación restringida pueden formar isómeros geométricos. Estos también son considerados como incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Adicionalmente, algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en formas tautoméricas diferentes y se considera que cualquier forma tautomérica que los compuestos son capaces de formar se incluye dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de esta invención pueden existir en formas no solvatadas así como también en formas solvatadas con solventes tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas son consideradas equivalentes a las formas no solvatadas para los propósitos de esta invención.

Las formas racémicas pueden ser resueltas en las antípodas ópticas mediante métodos conocidos, por ejemplo, por separación de sus sales diastereoméricas con un ácido ópticamente activo, y liberando el compuesto amino ópticamente activo mediante tratamiento con una base. Otro método para resolver racematos en las antípodas ópticas se basa en cromatografía sobre una matriz ópticamente activa. Los compuestos racémicos de la presente invención también pueden ser resueltos en sus antípodas ópticas, por ej. mediante cristalización fraccionada de sales d- o l- (tartratos, mandelatos o alcanforsulfonato). Los compuestos de la presente invención también pueden ser resueltos mediante la formación de derivados diastereoméricos.

Los métodos adicionales para la resolución de isómeros ópticos, conocidos por los expertos en la técnica, pueden utilizarse. Tales métodos incluyen aquellos descritos por J. Jaques, A. Collet and S. Wilen en

"Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Nueva York (1981).

Los compuestos ópticamente activos también pueden ser preparados a partir de materiales de partida (materias primas) ópticamente activos.

La invención también abarca profármacos de los presentes compuestos, los cuales con la administración sufren conversión química mediante procesos metabólicos antes de convertirse en sustancias farmacológicamente activas.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica. Los compuestos de la invención o sus sales pueden administrarse por sí solos o en combinación con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en dosis únicas o múltiples. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden ser formuladas con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables así como también cualquier otro adyuvante o excipiente conocido de acuerdo con técnicas convencionales tales como aquellas descritas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19 Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser específicamente formuladas para la administración por cualquier ruta adecuada tal como la ruta oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parenteral (incluyendo la vía subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa y intradérmica), siendo la ruta oral la preferida. Se apreciará que la ruta preferida dependerá de la condición general y edad del sujeto a ser tratado, la naturaleza del trastorno o enfermedad a ser tratado y del ingrediente activo seleccionado.

Las composiciones farmacéuticas formadas combinando el compuesto de la invención y los portadores farmacéuticamente aceptables son entonces fácilmente administrados en una variedad de formas de dosificación adecuadas

para las rutas descritas de administración. Las formulaciones pueden ser presentadas convenientemente en forma de dosificación unitaria mediante métodos conocidos en la técnica de farmacia.

Los compuestos de esta invención se utilizan generalmente como la sustancia libre o como una sal farmacéuticamente aceptable. Un ejemplo es una sal de adición de ácido de un compuesto que tiene la utilidad de una base libre. Cuando un compuesto de la invención contiene una base libre tales sales se preparan en forma convencional mediante tratamiento de una solución o suspensión de una base libre de la invención con un equivalente químico de un ácido farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos representativos son mencionados anteriormente.

Las composiciones farmacéuticas para la administración oral pueden ser sólidas o líquidas. Las formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen, por ej. cápsulas, tabletas, grageas, píldoras, pastillas, polvos, gránulos y tableta por ej. colocada en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o pellet o por ej. en la forma de una pastilla o caramelo de disolución lenta. Cuando resulte apropiado, las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden prepararse con recubrimientos tales como recubrimientos entéricos o pueden formularse de modo que proporcionen liberación controlada del ingrediente activo tal como liberación sostenida o prolongada de acuerdo con los métodos bien conocidos en la técnica. Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, por ej. soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elíxires.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas o tabletas, cada una conteniendo una cantidad predeterminada del ingrediente activo, y que pueden incluir un excipiente adecuado. Además, las

formulaciones oralmente disponibles pueden estar en la forma de un polvo o gránulos, una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite.

Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o agentes de relleno sólidos inertes, solución acuosa estéril y diversos solventes orgánicos. Ejemplos de portadores sólidos son lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico, éteres celulósicos de los alquilos más bajos , almidón de maíz, almidón de papa, gomas y similares. Ejemplos de portadores líquidos son jarabe, aceite de maní, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácido graso, polioxietileno y agua.

El portador o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o en mezcla con una cera.

Cualquier adyuvante o aditivo generalmente utilizado para tales propósitos tal como colorantes, saborizantes conservantes etc. puede utilizarse siempre que sea compatible con los ingredientes activos.

La cantidad de portador sólido puede variar aunque generalmente será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g. Si se utiliza un portador líquido, la preparación puede estar en la forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable estéril tal como una suspensión líquida o solución acuosa o no acuosa.

Las tabletas pueden ser preparadas mezclando el ingrediente activo con adyuvantes o diluyentes comunes y posteriormente comprimiendo la mezcla en una máquina de tableteado convencional.

Las composiciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables, dispersiones, suspensiones o emulsiones

acuosas y no acuosas estériles así como también polvos estériles a ser reconstituidos en soluciones o dispersiones inyectables estériles antes de su uso. Las formulaciones inyectables de depósito son también contempladas como estando dentro del alcance de la presente invención.

Para la administración parenteral, las soluciones del compuesto de la invención en solución acuosa estéril, propilenglicol acuoso, vitamina E acuosa o aceite de sésamo o de maní pueden emplearse. Tales soluciones acuosas deberían ser adecuadamente tamponadas si es necesario y el diluyente líquido debería volverse primero isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Las soluciones acuosas son particularmente adecuadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los medios acuosos estériles empleados son todos fácilmente disponibles mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica.

Las soluciones para inyecciones pueden prepararse disolviendo el ingrediente activo y posibles aditivos en una parte del solvente para inyección, preferentemente agua estéril, ajustando la solución hasta el volumen deseado, esterilizando la solución y cargándola en ampollas o frascos adecuados. Cualquier aditivo adecuado convencionalmente utilizado en la técnica puede ser agregado, tal como agentes de la tonicidad, conservantes, antioxidantes, etc.

Otras formas de administración adecuadas incluyen supositorios, pulverizaciones (aspersiones) ungüentos, cremas, geles, inhalantes, parches dérmicos, implantes, etc.

Una dosificación oral típica está en el rango entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, preferentemente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día, y más preferentemente entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día administrados en una o más dosis tales como 1

a 3 dosis. La dosis exacta dependerá de la frecuencia y del modo de administración, del sexo, edad, peso y condición general del sujeto tratado, la naturaleza y severidad del trastorno o enfermedad tratada y cualquier enfermedad concomitante a ser tratada y otros factores evidentes para aquellos expertos en la técnica.

Las formulaciones pueden ser presentadas convenientemente en forma de dosis unitaria mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. Una forma de dosificación unitaria típica para la administración oral una o más veces por día tal como 1 a 3 veces por día puede contener entre 0,01 y aproximadamente 1000 mg, tal como aproximadamente 0,01 a 100 mg, preferentemente entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 500 mg, y más preferentemente entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 200 mg.

Para las rutas parenterales tales como la intravenosa, intratecal, intramuscular y administración similar, típicamente las dosis son en el orden de aproximadamente la mitad de la dosis empleada para la administración oral.

Ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención son los siguientes:

1) Tabletas que contienen 5,0 mg de un compuesto de la invención calculado como la base libre:

Compuesto de la invención	5,0 mg
Lactosa	60 mg
Almidón de maíz	30 mg
Hidroxipropilcelulosa	2,4 mg
Celulosa microcristalina	19,2 mg
Croscarmelosa Sódica Tipo A	2,4 mg
Estearato de magnesio	0,84 mg

2) Tabletas que contienen 0,5 mg de un compuesto de la invención calculado como la base libre:

Compuesto de la invención 0,5 mg

Lactosa 46,9 mg

Almidón de maíz 23,5 mg

Povidona 1,8 mg

Celulosa microcristalina 14,4 mg

Croscarmelosa Sódica Tipo A 1,8 mg

Estearato de magnesio 0,63 mg

3) Jarabe que contiene por mililitro:

Compuesto de la invención 25 mg

Sorbitol 500 mg

Hidroxipropilcelulosa 15 mg

Glicerol 50 mg

Metil-parabeno 1 mg

Propil-parabeno 0,1 mg

Etanol 0,005 mL

Sabor 0,05 mg

Sacarina sódica 0,5 mg

Agua ad 1 mL

4) Solución para inyección que contiene por mililitro:

Compuesto de la invención 0,5 mg

Sorbitol 5,1 mg

Acido acético 0,05 mg

Sacarina sódica	0,5 mg
Agua	ad 1mL

Sección experimental.

En lo que sigue, se presentan siete ejemplos de evidencia científica que avalan la presente invención. Todos los descubrimientos mencionados no tienen precedentes, es decir, no se ha encontrado material por escrito que muestre resultados similares.

Ejemplo 1. Electrofisiología, rata.

Los informes han sugerido que la inhibición de la cantidad de neuronas dopaminérgicas espontáneamente activas en el área tegmental ventral (VTA), es decir, el sistema mesolímbico, en ratas puede ser responsable de un potencial antisicótico de un compuesto (Chiodo and Bunney 1983, J. Neurosci., 5, 2539-2544.). En el sistema mesolímbico, todos los agentes neurolépticos clínicamente utilizados aumentan inicialmente la velocidad de disparo de neuronas dopaminérgicas (Tung et al., 1991, J. Neural Transm. Gen Sect., 84(1-2), 53-64,). Luego de la administración crónica, tales agentes neurolépticos eventualmente (después de 3-4 semanas de tratamiento) disminuyen la velocidad de disparo hasta por debajo de los niveles de pre-tratamiento (Skarsfeldt 1992, Synapse, 10, 25-33; White and Wang 1983, Science, 221, 1054-1057). Este efecto inhibitorio sobre las neuronas dopaminérgicas, el cual se cree que es mediado por un bloqueo de la despolarización, se cree que es de significación terapéutica para el efecto antisicótico de los agentes neurolépticos (Grace and Bunney 1986, J. Pharmacol. Exp. Ther. 238, 1092-1100). Por inferencia, un compuesto que causa una disminución aguda en la velocidad de disparo espontánea de neuronas dopaminérgicas mesolímbicas podría anticiparse que posee un potencial antisicótico de rápido inicio. La presencia de subunidades KCNQ en neuronas DA en el VTA en roedores está bien documentada aunque su funcionalidad es desconocida (Saganich et al. 2001, J. Neurosci. 21(13)4609-4624; Cooper et al. 2001, J. Neurosci., 21(24)9529-9540).

Por lo tanto, se estudió *in vivo* si los abridores de KCNQ podrían inhibir con precisión la actividad espontánea de neuronas DA en el VTA.

Sujetos. Se utilizaron ratas macho Wistar (Harlan, Los Países Bajos) que pesaban 270-340 g. Los animales fueron albergados bajo un ciclo de luz/ oscuridad de 12 horas bajo condiciones controladas para temperatura interior regular (21±2°C) y humedad (55±5%) con alimento y agua corriente disponible ad libitum.

Procedimiento experimental.

Las ratas fueron anestesiadas con una inyección intraperitoneal de hidrato de cloral (400 mg/kg). Luego se insertó un catéter de vena femoral para inyecciones anestésicas complementarias (100 mg/kg) y administración del fármaco. Luego, los animales fueron montados en un marco estereotáxico, se expuso el cráneo y se hizo un orificio (0,5 x 0,5 cm) por encima del área tegmental ventral. Los registros extracelulares de célula única se realizaron utilizando electrodos halados desde capilares de vidrio y cargados con 2% Pontamine Sky Blue en NaCl 2 M. La punta del electrodo se rompió bajo control microscópico, proporcionando una impedancia de 2,0 – 8,0 MΩ a 135 Hz. El electrodo luego se bajó hacia el interior del cerebro, utilizando un microimpulsador hidráulico, apuntando a las siguientes coordenadas: 5,5 – 5,0 mm posterior a Bregma; 0,5 – 0,9 mm lateral a la línea media. Los potenciales de acción extracelulares se amplificaron, discriminaron y monitorearon en un osciloscopio y un audiomonitor. Se juntaron los picos discriminados y se analizaron utilizando software Spike 2 (Cambridge Electronic Design Ltd., Cambridge, UK) en un sistema basado en PC conectado a una unidad de interfaz CED 1401 (Cambridge Electronic Design Ltd.). Las presuntas neuronas dopaminérgicas fueron típicamente encontradas 7,0 – 8,5 mm debajo de la superficie cerebral y fueron caracterizadas por (1) un patrón de disparo lento e

irregular (0,5 – 10 Hz), y (2) potenciales de acción trifásica con un componente positivo predominante, un componente negativo seguido por un componente positivo menor, con una duración total de > 2,5 ms (Bunney et al. 1973, J. Pharmacol. Exp. Ther., 185, 560-571.).

Administración de compuestos. Una vez obtenida una velocidad de disparo básica estable, se administraron dosis acumuladas de éster etílico del ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobencilamino)-fenil) carbámico; rango de dosis 0,3-6,0 mg/kg; rango de volumen 0,15-1,0 ml/kg), 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida (rango de dosis 0,03-0,3 mg/kg; rango de volumen 0,1-1,0 ml/kg) o N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida (rango de dosis 0,03-0,5 mg/kg; rango de volumen 0,12-1,0 ml/kg) i.v., cada inyección estando separada por al menos 3 min. Estas dosis i.v. coincidían con el rango de dosis s.c. de 0-10 mg/kg.

Análisis estadístico. Se evaluaron los efectos del fármaco mediante comparación estadística de la velocidad de disparo media calculada para el período de 2 – 3 min inmediatamente antes de la primera administración del fármaco (línea de partida) con la velocidad de disparo media calculada a partir de al menos 60 s en el efecto farmacológico máximo. Los datos fueron analizados estadísticamente mediante un ANOVA de una vía seguido por el ensayo Student-Newman-Keuls posthoc. Un valor p inferior a 0,05 fue considerado significativo.

Resultados.

Como puede verse de la Tabla 1, éster etílico del ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobencilamino)-fenil) carbámico, 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida, y N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida todos inhibieron significativamente, y en forma dependiente de la dosis el disparo espontáneo de células DA en el VTA de ratas anestesiadas luego de la

administración aguda de compuesto. Esta información sustenta la probabilidad de que estos compuestos posean un potencial antisicótico de rápido comienzo.

Tabla 1. Efectos de los compuestos sobre el disparo espontáneo de células DA en el VTA de ratas anestesiadas.

Dosis acumulada (mg/kg)	éster etílico del ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobencilamino)-fenil) carbámico	2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida	N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida
0 (Vehículo)	97,5 ± 1,2 (6)	97,8 ± 0,7 (8)	97,5 ± 0,8 (10)
0,03	-	95,1 ± 1,9 (4)	89,8 ± 4,5 (5)
0,1	-	88,2 ±2,8 (5) *	81,0 ± 4,0 (5) **
0,25	-	-	74,1 ± 6,3 (4) ***
0,3	95,4 ± 5,0 (4)	74,6 ± 3,6 (4) ***	-
0,5	-	-	68,1 ± 6,0 (4) ***
0,6	-	64,1 ± 7,1 (2) ***	-
0,9	-	55,8 ± 6,5 (2) ***	-
1,0	90,5 ± 4,6 (5)	-	57,1 ± 7,9 (3) ***
2,0	81,1 ± 5,1 (5) *	-	-
4,0	67,1 ± 3,7 (4) ***	-	-
6,0	60,6 ± 0,7 (2) ***	-	-

Error medio ± estándar de la media. Las velocidades de disparo espontáneo de células DA expresadas como porcentaje de velocidad de disparo de línea de partida; n se indica entre paréntesis; * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ comparado con la línea de partida (actividad previa a la administración del fármaco).

Ejemplo 2. Prueba con anfetamina, rata.

La administración de D-anfetamina a roedores estimula un aumento de la actividad locomotora por medio de receptores de dopamina mesolímbicos en el

nucleus accumbens. Si bien la sicosis sicoestimulante puede no modelar todas las formas de esquizofrenia, puede tener aplicabilidad a la esquizofrenia paranoide y trastornos sicóticos no esquizofrénicos (Krystal et al. pp. 214-224 *en* Neurobiology of Mental Illness ISBN 0-19-511265-2). Se cree que la inhibición del aumento inducido por anfetamina en la actividad locomotora es un método confiable para la evaluación de compuestos con un potencial antisicótico (Ögren et al., European J. Pharmacol. 1984, 102, 459-464). En el siguiente experimento, se ensayó si la inhibición de neuronas DA espontáneas en el circuito mesolímbico que se evaluó anteriormente, podría traducirse en punto final del comportamiento antisicótico.

Sujetos. Se utilizaron ratas macho Wistar (Taconic, Dinamarca) con un peso de 170-240 g. Los animales fueron albergados bajo un ciclo de luz/ oscuridad de 12 horas bajo condiciones controladas para temperatura interior regular (21±2°C) y humedad (55±5%) con alimento y agua corriente disponible ad libitum. Se utilizaron ocho ratas en cada nivel de dosis y en el grupo control paralelo que recibe el vehículo para el compuesto de ensayo más d-anfetamina y el grupo que recibe inyecciones vehículo solamente.

Procedimiento experimental. El experimento se realiza en condiciones de luz normales en un ambiente sin alteraciones. La sustancia de ensayo se inyecta 30 min antes s.c. antes de la inyección de sulfato de d-anfetamina (0,5 mg/kg). Inmediatamente después de la inyección de d-anfetamina, las ratas se colocaron individualmente en las jaulas de ensayo que son colocadas en un marco en U, equipado con 4 fuentes de luz infrarroja y fotocélulas. Los rayos de luz atraviesan la jaula a 4 cm por encima del piso de la jaula. Los registros de un recuento de motilidad requieren interrupción de rayos de luz adyacentes, evitando de ese modo recuentos inducidos por movimientos fijos de la rata. Se registra la motilidad (recuentos) durante un período de 2 horas. La motilidad media inducida por el

tratamiento con vehículo (solución salina) en ausencia de d-anfetamina se utiliza como línea de partida. El efecto del 100 por ciento de d-anfetamina se calcula, por lo tanto, como los recuentos de motilidad totales menos la línea de referencia. La respuesta en grupos que reciben compuesto de ensayo es así determinada mediante los recuentos de motilidad totales menos la línea de referencia, expresados en porcentaje del resultado similar registrado en el grupo control de anfetamina paralelo. El porcentaje de respuestas se convierte en porcentaje de inhibición del cual se calculan los valores ED50 por medio de análisis log-probit. En un conjunto paralelo de datos, las propiedades sedativas potenciales (inhibición de motilidad) de los compuestos de ensayo se evalúan utilizando esencialmente el mismo procedimiento con la excepción de no administrar sulfato de d-anfetamina en el inicio de la evaluación locomotora.

Resultados. Como puede observarse en la

Tabla 2, éster etílico del ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobencilamino)-fenil) carbámico, N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida, 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida todos produjeron una inhibición de la hiperactividad inducida por d-anfetamina en ratas. La potencia con la cual sus efectos fueron ejercidos fue más fuerte que su potencia para inhibir la actividad locomotora, es decir, la inhibición de la hiperactividad inducida por anfetamina no pudo ser explicada mediante propiedades sedativas de los compuestos. Más bien, su eficacia reflejaría un potencial antisicótico de éster etílico del ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobencilamino)-fenil) carbámico, N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida y 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida. Puesto que el litio es bien aceptado como eficaz para el tratamiento de la manía severa y la profilaxis de trastornos bipolares (Goldberg 2000, J. Clin. Psychiatry 61 (Suppl. 13), 12-18), mientras que la olanzapina es aceptada por su eficacia para el tratamiento de la esquizofrenia, y tanto el litio como la olanzapina fueron eficaces

en este modelo, estos datos sustentan una probabilidad de que el éster etílico del ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobencilamino)-fenil) carbámico, N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida, 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida traten la manía y el trastorno bipolar así como también la esquizofrenia.

Tabla 2. Efectos de los compuestos sobre la hiperactividad inducida por anfetamina en la rata.

Compuesto	Antagonismo de anfetamina ED50 (mg/kg) ± desv. est.	Inhibición de motilidad ED50 (mg/kg) ± desv. est.
éster etílico del ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobencilamino)-fenil) carbámico	2,3 (1,2)	>8,1
N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida	2,1 (1,5)	7,6 (4,8)
2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida	2,6 (2,3)	5,3 (2,6)
cloruro de litio	12 (1,7)	>40
Olanzapina	0,21 (1,7)	0,72 (2,4)

Ejemplo 3. Microdiálisis, rata.

Es bien sabido que los sicoestimulantes aumentan la actividad locomotora por medio de un aumento en los niveles DA extracelulares en el nucleus accumbens, el cual es el área terminal de las proyecciones DA mesolímbicas (Guix et al., 1992, Neurosci. Lett., 138(1), 137-140; Moghaddam et

al., 1989, Synapse, 4(2), 156-161). También es sabido, que el efecto antagonista de los agentes antisicóticos sobre la hiperlocomoción inducida por estimulantes se relaciona con el efecto de los antisicóticos de inhibir los niveles DA estimulados en el nucleus accumbens (Broderick et al., 2004, Prog. Neuropsychopharmacology and Biol. Psych., 28, 157-171). Por lo tanto, el nucleus accumbens es un sitio neuroanatómico aceptado para ensayar la reversión de los síntomas positivos de la sicosis. Por consiguiente, se llevaron a cabo los siguientes experimentos para investigar el efecto del éster etílico del ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobencilamino)-fenil) carbámico, 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida, N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida en la línea de partida y en los niveles evocados por anfetamina de DA en el nucleus accumbens de ratas con movimiento libre. Los experimentos se llevaron a cabo de modo que los datos pueden ser asociados con los datos del comportamiento obtenidos anteriormente.

Sujetos. Se utilizaron ratas macho Sprague-Dawley (Charles River), con un peso inicial de 275-300 g. Los animales fueron albergados bajo un ciclo de luz/ oscuridad de 12 horas bajo condiciones controladas para temperatura interior regular (21±2°C) y humedad (55±5%) con alimento y agua corriente disponible ad libitum.

Cirugía. Los animales fueron anestesiados con hypnorm/dormicum (2 ml/kg s.c.) y se implantaron estereotáxicamente cánulas guía intracerebrales (CMA/12), colocando la punta de la sonda de diálisis en el nucleus accumbens (coordenadas: 1,7 mm anterior a bregma, –1,2 mm lateral a bregma, 8,0 mm ventral a la duramadre). Tornillos de anclaje y cemento acrílico se aplicaron para la fijación de la cánula guía. La temperatura corporal de los animales se mantuvo a 37°C por medio de una sonda rectal y una placa de calentamiento.

Las ratas se dejaron recuperar de la cirugía durante 2 días, se guardaron individualmente en jaulas.

Procedimiento experimental. En el día del experimento, se insertó una sonda de microdiálisis (CMA/12, 0,5 mm de diámetro, 2 mm de longitud) a través de la cánula guía del animal consciente. Las sondas se conectaron a una bomba de microinyección por medio de un eslabón giratorio de canal dual el cual permitía que los animales se movieran en forma no restringida. La perfusión de la sonda de microdiálisis con solución Ringer filtrada (NaCl 145 mM, KCl 3 mM, $MgCl_2$ 1 mM, $CaCl_2$ 1,2 mM) se mantuvo durante todo el experimento a una velocidad de flujo constante de 1 µL/min. Después de 180 min de estabilización, se iniciaron los experimentos. Se recogieron los dializados cada 20 min. Después de los experimentos, las ratas fueron sacrificadas mediante decapitación, sus cerebros se retiraron, congelaron y cortaron para verificación de colocación de la sonda.

Administración de compuestos. 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida (5 mg/kg), N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida (5 mg/kg), retigabina (8,1 mg/kg) o vehículo (10% 2-hidroxi-propil-beta-ciclodextrina, isotónica, pH 5-7) se administró subcutáneamente en un volumen de 2,5 ml/kg. Se administró treinta min después de la primera administración de sulfato de dex-anfetamina (0,5 mg/kg s.c.).

Análisis de dializado. La concentración de dopamina (DA) en el dializado se evaluó por medio de HPLC con detección electroquímica. Los constituyentes del dializado se separaron mediante cromatografía de líquidos de fase inversa (ODS 150 x 3 mm, 3 µM). La fase móvil consistía en NaH_2PO_4 90 mM, citrato sódico 50 mM, 367 mg/l de ácido 1-octansulfónico sódico, 50 µM de EDTA y 8% de acetonitrilo (pH 4,0) a un índice de flujo de 0,5 ml/min. La detección electroquímica de DA se logró utilizando un detector coulométrico; conjunto

potencial a E1 = –75 mV y E2 = 300 mV (célula protectora a 350 mV) (Coulochem II, ESA). Los niveles de dializado de DA en las tres muestras de dializado que preceden la administración de compuesto se promediaron y utilizaron como nivel de línea de partida de DA (100%)

Análisis estadístico. Los niveles de dializado de DA en las tres muestras de dializado que preceden la administración de compuesto se promediaron y utilizaron como nivel de línea de partida de DA (100%)

Los datos se analizaron utilizando análisis de medida repetidos de variación seguido por ensayos post hoc (ensayo Tukey), cuando resulte apropiado. *P < 0,05 se consideraron significativos.

Resultados. Como puede observarse en la Tabla 3, el éster etílico del ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobencilamino)-fenil) carbámico (P < 0,001), 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida (P < 0,05) y N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida (P = 0,002) redujeron significativamente el aumento inducido por anfetamina en los niveles extracelulares de DA en el nucleus accumbens de ratas que se mueven libremente. Ni la 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida, la N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida ni la retigabina afectaron significativamente el nivel DA extracelular basal en esta región (datos no mostrados). Estos datos sugieren que el efecto antagonista del éster etílico del ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobencilamino)-fenil) carbámico, 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida, y N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida sobre la actividad inducida por anfetamina en ratas observada anteriormente, es decir, actividad antisicótica, se asocia de hecho con una reducción de los niveles de DA provocados en el nucleus accumbens lo cual refuerza adicionalmente el potencial antisicótico de estos compuestos. La observación de que los niveles meramente provocados de DA, aunque no los

niveles basales de DA, sugiere un bajo riesgo de causar anhedonia, una característica que es observada transitoriamente, aunque frecuentemente, con los antisicóticos clínicamente utilizados.

Tabla 3.

Efectos de compuestos sobre el aumento inducido por anfetamina en los niveles de DA en el nucleus accumbens de ratas que se mueven libremente.

Tiempo (min)	Anfetamina + vehículo % de línea de partida	Anfetamina + 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida (5 mg/kg) % de línea de partida	Anfetamina + N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida (5 mg/kg) % de línea de partida	Anfetamina + éster etílico del ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobencilamino)-fenil) carbámico (8,1 mg/kg) % de línea de partida
-40	91 ± 6	95 ± 6	108 ± 5	105 ± 3
-20	96 ± 5	106 ± 5	100 ± 3	99 ± 6
0	112 ± 7	99 ± 4	91 ± 4	96 ± 6
20	168 ± 19	125 ± 9	112 ± 12	160 ± 11
40	338 ± 27	264 ± 39	227 ± 46	241 ± 33
60	375 ± 46	265 ± 17*	262 ± 53*	221 ± 26*
80	319 ± 59	231 ± 22	195 ± 38*	217 ± 14*
100	232 ± 48	167 ± 25	172 ± 24	173 ± 9
120	162 ± 37	109 ± 11	166 ± 32	139 ± 9
140	129 ± 27	93 ± 15	129 ± 35	120 ± 9

Se muestran los niveles de DA normalizados en el nucleus accumbens de ratas que se mueven libremente. * $P < 0,05$ comparado con grupo con anfetamina-vehículo, mismo tiempo.

Ejemplo 4. Sensibilización a la anfetamina, ratón.

Los datos clínicos implican que los pacientes con trastorno bipolar y esquizofrénicos no expuestos a anfetamina exhiben una respuesta exagerada a una primera dosis de anfetamina implicando que estos pacientes pueden mostrar una sensibilización dopaminérgica (Strakowski et al. 1996, Biol.

Psychiatry 40, 872-880, Lieberman et al. 1987, Psychopharmacology, 91, 415-433, Strakowski et al., 2001, CNS Drugs 15, 701-708). Este fenómeno es modelado en roedores cuando la administración intermitente repetida de anfetamina conduce a un aumento progresivo en la respuesta conductual a una prueba con anfetamina, un fenómeno conocido como sensibilización conductual (Robinson and Berridge, Brain Research Rev. 1993, 18(3):247-91). Se cree que la ruta de dopamina mesolímbica es el circuito neural principal involucrado en esta sensibilización conductual (Robinson and Becker, Brain Research 1986, 396(2):157-98). La inhibición de la respuesta conductual a una prueba con anfetamina severa en animales sensibilizados se propone como un modelo para evaluar el potencial antisicótico o antimaníaco de los compuestos.

Sujetos. Se utilizan ratones machos NMRI (Charles River) con un peso aprox. de 35 g. Los animales se guardan 6 ratones por jaula en un ciclo de luz/ oscuridad de 12 horas bajo condiciones controladas para temperatura interior regular (21±2°C) y humedad (55±5%) con alimento y agua corriente disponible ad libitum. Se utilizan 12 ratones por cada grupo del experimento.

Procedimiento experimental. Todos los ratones son previamente tratados una vez al día durante cinco días con sulfato de d-anfetamina (2,5 mg/kg s.c.) o con solución salina (10 ml/kg). Durante los 17 días entre el último día de pretratamiento y el día del ensayo, los animales se guardan en su jaula recibiendo el cuidado estándar según lo descrito anteriormente. El experimento se realiza bajo condiciones de luz normales en un cuarto sin alterar. Los ratones son tratados con sustancia ensayo o vehículo y se colocan individualmente en las jaulas de ensayo durante 30 min. Los ratones son luego probados con sulfato de D-anfetamina (1,25 mg/kg s.c.) o solución salina (5 ml/kg) y reemplazados en la jaula de ensayo y se da inicio a la adquisición de datos. Fuentes de luz infrarroja 5 x 8 y fotocélulas con un espacio entremedio de 4 cm

controlan la actividad locomotora. Los rayos de luz atraviesan la jaula 1,8 cm por encima del fondo de la jaula. El registro de un recuento de motilidad requiere la interrupción de rayos de luz adyacentes, evitando de ese modo los recuentos inducidos por movimientos fijos de los ratones.

Administración de compuestos. Los ratones pretratados con anfetamina y los ratones pretratados con vehículo fueron tratados s.c. con éster etílico del ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobencilamino)-fenil) carbámico (0-10 mg/kg), 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida (0-5 mg/kg) o N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida (0-5 mg/kg) o vehículo (10% 2-hidroxi-propil-beta-ciclodextrina, isotónica, pH 5-7, 5 ml/kg) 30 min antes de la adquisición de datos.

Análisis de datos. Los recuentos totales obtenidos en el ensayo de 30 min. fueron promediados por cada grupo de animales y se utilizaron para el cálculo de efectos del fármaco de la siguiente manera: Se utiliza la motilidad promedio inducida mediante un desafío con anfetamina en animales pretratados con anfetamina como la respuesta sensibilizada. La motilidad promedio inducida por un desafío con vehículo a animales pretratados con vehículo se utiliza como una respuesta de motilidad de línea de referencia. El valor de la línea de referencia se resta del valor de respuesta a la anfetamina sensibilizada y se fija como 100% es decir la respuesta sensibilizada. Este cálculo se repite para cada grupo de dosis y el valor para cada grupo de dosis es posteriormente expresado con relación al valor 100%. Es decir, la respuesta en grupos sensibilizados con anfetamina que reciben el compuesto de ensayo es así determinada como la respuesta sensibilizada menos la motilidad de la línea de referencia, expresada en porcentaje del resultado similar registrado en el grupo de respuesta a la anfetamina sensibilizada. El porcentaje de respuestas se convierte en porcentaje de inhibición y se expone a análisis log-probit produciendo de ese modo un ED50

para inhibir la respuesta sensibilizada. Similarmente, un ED50 para inhibir la motilidad de la línea de referencia se calcula expresando la respuesta de la motilidad en animales tratados con el fármaco, desafiados con vehículo, pretratados con vehículo con relación a la respuesta de motilidad de la línea de referencia. Un valor índice terapéutico puede posteriormente ser calculado dividiendo el primer ED50 por el segundo.

Resultados. Como puede observarse en la Tabla 4, el éster etílico del ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobencilamino)-fenil) carbámico, N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida y 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida así como también el compuesto antimaníaco litio, y la olanzapina antisicótica, todos inhiben la hiperactividad inducida por un desafío con anfetamina en ratones sensibilizados. La potencia con la cual estos compuestos ejercen este efecto es más fuerte que la potencia con la cual estos compuestos inhiben la motilidad de la línea de referencia. Es decir, los compuestos poseen un efecto calmante, es decir efecto antisicótico/ antimaníaco, que es separable de sus efectos sedantes (es decir índice terapéutico > 1). Esta separación es característica de los neurolépticos (Kapur and Mamo 2003, Biol. Psych. 27(7), 1081-1090) y por ende corrobora un potencial antisicótico/antimaníaco de éster etílico del ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobencilamino)-fenil) carbámico, N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida, 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida.

Tabla 4. Efectos de compuestos sobre una respuesta conductual sensibilizada a anfetamina en ratones.

Compuesto	Inhibición de respuesta sensibilizada a anfetamina. ED50 (± S.D.) (mg/kg)	Inhibición de motilidad en línea de partida. ED50 (± S.D.) (mg/kg)	Índice terapéutico
éster etílico del ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobencilamino)-fenil) carbámico	4,4 (1,4)	7,6 (1,3)	2
N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida	1,6 (1,2)	>2,5	>1
2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida	1,2 (1,3)	2,2 (1,3)	2
N-(4,6-Dimetil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-2-(4-fluoro-henil)-acetamida	0,4	2,2	5
(2,6-difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido hexanoico	2,4	>5	>2
2-ciclopentil-N-(4,6-dimetil-2-morfolin-4-il-	0,9	2,5	3

pirimidin-5-il)-acetamida			
N-(2-Bromo-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-propionamida	3,1	6,0	2
N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,3-dimetil-butiramida	1,4	3,1	2
éster etílico del ácido [2-amino-4-(2,4,6-trimetil-bencilamino)-fenil]-carbámico	1,7	4,3	3
2-ciclopentil-N-(2-metoxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida	1,7	3,0	2
Cloruro de litio	34 (7,2)	>>40	>>1
Olanzapina	0,11 (1,4)	>0,31	>3

Ejemplo 5. Evasión condicionada, rata.

En el modelo de respuesta de evasión condicionada (CAR, por sus siglas en inglés), las ratas son entrenadas a responder a un estímulo dentro de un tiempo fijado moviéndose de un lugar a otro a fin de evitar una sacudida eléctrica en la pata. Los antisicóticos selectivamente suprimen la respuesta de evasión dentro de un rango de dosis determinado sin suprimir la conducta de escape producida por la aparición de una sacudida eléctrica en la pata. El

modelo CAR se considera que es un modelo animal predictivo y confiable que es sensible a los compuestos con un potencial antisicótico. Por lo tanto, todos los antisicóticos clínicamente eficaces han demostrado que inhiben CAR (Wadenberg and Hicks, Neuroscience and Biobehav Rev 23, 851-862, 1999).

Sujetos. Se utilizan ratas macho Wistar (Taconic, Dinamarca) con un peso de 150 g al comienzo del estudio. Las ratas se alojan en pares y se mantienen en un ciclo de luz / oscuridad de 12 h (luces prendidas 06:00). Los animales reciben alimento una vez al día (aprox. 6 pellets/rata) para mantener a las ratas en un 80% de su peso con alimentación libre. El agua está disponible ad libitum. La temperatura (21 ± 1°C) y la humedad relativa (55 ± 5%) se controlan automáticamente.

Procedimiento experimental. El ensayo de evasión condicionada se realiza utilizando cuatro cajas "lanzaderas" ("shuttle-boxes") automáticas (ENV-010M, MED-Associates) cada una colocada en una cámara de sonido atenuado. Cada caja se divide en dos compartimentos mediante una separación con una abertura. La posición del animal y el cruzar de un compartimento al otro se detectan mediante dos fotocélulas colocadas en cualquiera de los lados de la pared divisora. Luego de la presentación de los estímulos condicionados (CS, según sus siglas en inglés), tono y luz, los animales tienen 10s para cruzar al otro compartimento de la caja lanzadera a fin de apagar el CS (finalizar el ensayo) y evitar la aparición del estímulo no condicionado (UCS, según sus siglas en inglés). Si la rata permanece en el mismo compartimento durante más de 10s, el UCS es presentado como sacudidas eléctricas en la pata de 0,5 mA hasta producirse el escape o 10s de duración máxima. Se evalúan las siguientes variables conductuales: evasión (respuesta a CS dentro de 10s); escape (respuesta a CS + UCS); fallas de escape (no responde); cruces entre ensayos y actividad locomotora. Las ratas son habituadas a la caja lanzadera 3 min antes

de cada sesión de ensayo. Durante el entrenamiento, cada sesión de ensayo consiste en 30 ensayos con intervalos entre ensayos que varían arbitrariamente entre 20s y 30s. El entrenamiento se lleva a cabo hasta que las ratas exhiben una evasión de 80% o más, en 3 días consecutivos. Un ensayo es precedido por un ensayo previo el día anterior a la toma de un valor de línea de partida para cada animal, así los animales sirven como su propio control. Se utilizan siete a ocho ratas en cada nivel de dosis. También se incluye un grupo control paralelo que recibe e vehículo del compuesto de ensayo.

Administración de compuesto. éster etílico del ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobencilamino)-fenil) carbámico (5 y 10 mg/kg), N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida (2,5 y 5 mg/kg) y 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida (2,5 y 5 mg/kg) se administraron s.c. 30 min antes del ensayo, en un volumen de 5 ml/kg. Todos los compuestos se disolvieron en un vehículo de 10% 2-hidroxi-propil-beta-ciclodextrina (isotónica con glucosa, pH 5-7).

Análisis estadístico. Los efectos de compuestos sobre los comportamientos de evasión y falta de escape se evaluaron estadísticamente por medio de un ANOVA de medidas repetidas de dos vías seguido por comparaciones post hoc (Método Student-Newman-Keuls) cuando resulte apropiado. Los niveles $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

Resultados. Según lo observado en la Tabla 5, el éster etílico del ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobencilamino)-fenil) carbámico, 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida, y N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida todos redujeron significativamente la cantidad de evasiones lo cual indica una actividad del tipo antisicótica de 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida y N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida

(5 mg/kg) y éster etílico del ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobencilamino)-fenil) carbámico (10 mg/kg). Ninguna de las dosis ensayadas causó incidencia alguna de las faltas de escape, correspondiendo a una falta de efecto sobre el rendimiento motriz (datos no mostrados). Como conclusión, estos datos corroboran un potencial antisicótico del éster etílico del ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobencilamino)-fenil) carbámico, N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida, 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida.

Tabla 5. Efectos de compuestos sobre la respuesta de evasión condicionada en ratas.

Tratamiento	% de inhibición de evitación (desv. est.) Relacionado con línea de partida.
Vehículo (10%Hpbeta)	-2 (4,2)
éster etílico del ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobencilamino)-fenil) carbámico, 5 mg/kg	1 (6,7)
éster etílico del ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobencilamino)-fenil) carbámico, 10 mg/kg	59 (37) *** P < 0.001
2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida, 2,5 mg/kg	5 (3,5)
2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-	65 (36) *** P < 0.001

fenil)-acetamida, 5 mg/kg	
N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida, 2,5 mg/kg	1 (14)
N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida, 5 mg/kg	71 (26) *** P < 0.001

Ejemplo 6. Ensayo de nado forzado, ratón.

El espectro esquizofrénico de los síntomas involucra un grupo de síntomas negativos incluyendo anhedonia, aislamiento social y aplanamiento emocional. Tales síntomas son tratados inadecuadamente mediante los antisicóticos actualmente disponibles (Duncan et al. 2004, Schizoph. Res., 71(2-3), 239-248; Meltzer et al. 1986, J. Clin. Psychopharmacol., 6(6), 329-338). El ensayo de nado forzado es un modelo utilizado ampliamente y con frecuencia para la evaluación preclínica de la actividad antidepresiva (Porsolt et al. 1977, Arch. Int. Pharmacodyn. 229, 327-336). A fin de ensayar si el éster etílico del ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobencilamino)-fenil) carbámico, 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida o N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida podrían tener un efecto del tipo antidepresivo o de elevación del ánimo, se ensayaron estos compuestos en el ensayo de nado forzado en ratones.

Sujetos. Se utilizaron ratones NMRI machos (Charles River) con un peso de 23-25 g. Los ratones se mantuvieron en grupos de 8 ratones por jaula en un ciclo de luz/ oscuridad de 12 horas bajo condiciones controladas para

temperatura interior regular (21±2°C) y humedad (55±5%) con alimento y agua corriente disponible ad libitum. Se utilizaron 8 ratones por grupo experimental.

Procedimiento experimental. Los ratones se colocaron en vasos de laboratorio de 2000 ml con 1200 ml de agua templada (25°C) y se dejaron nadando durante 6 min. El rendimiento de los ratones se registró con video, se digitalizó y se analizó por medio de un sistema de análisis digital (Bioobserve). El tiempo que pasaron inmovilizados durante los últimos 3 min. de la sesión del ensayo se midió para cada ratón.

Tratamiento. 30 min. antes del ensayo, los ratones fueron tratados s.c. con N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida, 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida o vehículo (10-%-2-OH-propil-ciclodextrina, 10 ml/kg). Adicionalmente como control positivo, se incluyó imipramina-HCl (40 mg/kg) y un control de solución salina (10 ml/kg).

Análisis. El tiempo que permanecieron inmóviles se comparó estadísticamente a través de los grupos experimentales contra el grupo control relevante por medio de un análisis unilateral de varianza. Se empleó un ensayo post-hoc (Student-Newman-Keuls) cuando resultó apropiado. Los niveles $p < 0,05$ fueron considerados significativos.

Resultados. Como puede observarse de la Tabla 6, 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida y N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida ambas redujeron significativamente el tiempo que permanecieron inmóviles durante el nado de 3-6 min en ratones. Su eficacia fue inferior a, aunque comparable con, el efecto de una dosis antidepresiva de imipramina-HCl. En contraste, la olanzapina antisicótica tuvo solamente un efecto débil en este ensayo lo cual está en línea con la observación de que éste compuesto tiene un efecto inadecuado sobre los síntomas negativos en seres humanos. Estos datos corroboran un potencial antidepresivo de 2-ciclopentil-N-

(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida y N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida lo cual puede traducirse en un potencial para tratar los síntomas negativos en pacientes esquizofrénicos.

Tabla 6. Efectos de compuestos sobre la inmovilidad en el ensayo de nado forzado en ratones.

Dosis: mg/kg	2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida Inmovilidad en % (± S.D.)	N-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3,3-dimetil-butiramida Inmovilidad en % (± S.D.)	Olanzapina Inmovilidad en % (± S.D.)	Imipramina-HCl Inmovilidad en % (± S.D.)
Vehículo	100 (6,6)	100 (6,6)	100 (6,61)	100 (7,1)
0,31	-	-	96 (14)	-
1,3	97,5 (6,3)	102 (4,6)	95 (11)	-
2,5	97 (6,7)	96,7 (7,5)	-	-
5,0	81,0 (18) *	82,3 (20) *	-	-
40	-	-	-	73,8 (22) *

Ejemplo 6. Flujo relativo a través del canal KCNQ2.

Esto ejemplifica un protocolo de tamizado KCNQ2 para evaluar los compuestos de la presente invención. El ensayo mide el flujo relativo a través del canal KCNQ2, y se llevó a cabo de acuerdo con un método descrito por Tang et al. (Tang, W. et. al., *J. Biomol. Screen.* **2001**, 6, 325-331) para los canales de potasio hERG con las modificaciones descritas más adelante.

Una cantidad adecuada de células CHO que expresan establemente canales KCNQ2 regulados por voltaje se colocaron en placas a una densidad suficiente para proporcionar una capa mono-confluente en el día del experimento. Las células se sembraron un día antes del experimento y se

cargaron con 1 µCi/ml [^{86}Rb] durante la noche. El día del experimento, las células se lavaron con un buffer que contenía HBSS. Las células fueron preincubadas con fármaco durante 30 minutos y el flujo de $^{86}Rb^{+}$ se estimuló mediante una concentración submáxima de KCl 15 mM en presencia continua de fármaco durante 30 minutos adicionales. Luego de un período de incubación adecuado, el sobrenadante se eliminó y se contó en un contador de centelleo líquido (Tricarb). Las células se lisaron con NaOH 2 mM y se contó la cantidad de $^{86}Rb^{+}$. Se calculó el flujo relativo $((CPM_{super}/(CPM_{super}+ CPM_{célula}))_{Comp}/(CPM_{super}/(CPM_{super}+ CPM_{célula}))_{15mM\ KCl})*100-100$.

Los compuestos de la invención tienen un valor EC_{50} inferior a 20000nM, en la mayoría de los casos menos de 2000 nM y en muchos casos menos de 200 nM. Por lo tanto, los compuestos de la invención son considerados útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con los canales de potasio de la familia KCNQ.

Todas las referencias a documentos que no son patentes, patentes, y solicitudes de patentes citadas y descritas en esta memoria descriptiva se incorporan a esta invención como referencia en su totalidad y de la misma manera como si cada documento fuese incorporado individualmente como referencia.

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar o reducir los síntomas de la esquizofrenia, comprendiendo dicho método administrar a un huésped que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto capaz de aumentar selectivamente el flujo de iones a través de los canales de potasio KCNQ.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1 donde se reducen los síntomas positivos de la esquizofrenia.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 1 donde se reducen los síntomas negativos de la esquizofrenia.

4. El método de acuerdo con la reivindicación 1 donde se reducen los síntomas cognitivos de la esquizofrenia.

5. El método de acuerdo con la reivindicación 1 donde se reducen uno o más síntomas positivos, negativos y cognitivos de la esquizofrenia.

6. El método de acuerdo con la reivindicación 1 donde los síntomas de uno o más de los subtipos de la esquizofrenia son seleccionados entre el grupo formado por el subtipo catatónico, el subtipo paranoide, el subtipo desorganizado y el subtipo residual son reducidos.

7. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 donde dicho compuesto capaz de aumentar selectivamente el flujo de iones a través de los canales de potasio KCNQ es eficaz en un modelo predictivo de potencial antisicótico de dicho compuesto.

8. El método de acuerdo con la reivindicación 7 donde dicho modelo se selecciona del grupo formado por el ensayo para la hiperactividad severa inducida por estimulantes, el ensayo de hiperactividad sensibilizada inducida por anfetamina, el ensayo de evitación condicionada, el ensayo de disparo espontáneo de células DA mesolímbicas y el ensayo de nado forzado en ratones.

9. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7-8 donde dicho compuesto es eficaz en más de un modelo predictivo de u potencial antisicótico de dicho compuesto.

10.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 donde dicho compuesto no manifiesta en grado razonable alguno, ningún efecto secundario asociado con el mecanismo de acción de los compuestos conocidos para tratar la esquizofrenia.

11.El método de acuerdo con la reivindicación 10 donde dichos efectos secundarios asociados con los compuestos conocidos para tratar la esquizofrenia son mediados directamente a través de la modulación del receptor D2 de dopamina.

12.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11 donde dicho compuesto es administrado en una cantidad de más de 1 mg/día.

13.El método de acuerdo con la reivindicación 12 donde dicho compuesto es administrado en una cantidad de más de 5 mg/día, más de 10 mg/día o más de 50 mg/día.

14.El método de acuerdo con la reivindicación 12 o 13 donde dicha cantidad es administrada una vez al día o más de una vez al día.

15.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14 donde dicho compuesto tiene un rápido inicio de acción.

16.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14 donde los síntomas de la esquizofrenia son reducidos más rápidamente que con los compuestos conocidos para tratar dichos síntomas de esquizofrenia.

17.El método de acuerdo con la reivindicación 15 o con la reivindicación 16 donde los síntomas de la esquizofrenia son reducidos después de dos semanas, preferentemente después de una semana, aun

más preferentemente en una semana, incluso más preferentemente después de dos días, incluso más preferentemente dentro de los dos días y con máxima preferencia después de un día.

18.Un método para tratar o reducir los síntomas de la esquizofrenia, comprendiendo dicho método administrar a un huésped que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto capaz de aumentar selectivamente el flujo de iones a través de los canales de potasio KCNQ y donde dicho compuesto capaz de aumentar el flujo de iones a través de los canales de potasio KCNQ es eficaz en un modelo predictivo de un potencial antisicótico de dicho compuesto.

19.El método de acuerdo con la reivindicación 18 donde dicho modelo predictivo de un potencial antisicótico de dicho compuesto se selecciona del grupo formado por el ensayo de hiperactividad severa inducida por estimulantes, el ensayo de hiperactividad sensibilizada inducida por anfetamina, el ensayo de evitación condicionada, el ensayo de disparo espontáneo de células DA mesolímbicas y el ensayo de nado forzado en ratones.

20.El método de acuerdo con la reivindicación 19 donde dicho compuesto es eficaz en más de uno de dichos modelos predictivos de un potencial antisicótico.

21.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18-20 donde se reducen los síntomas positivos de la esquizofrenia.

22.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18-20 donde se reducen los síntomas negativos de la esquizofrenia.

23.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18-20 donde se reducen los síntomas cognitivos de la esquizofrenia.

24.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18-20 donde se reducen uno o más de los síntomas positivos, negativos y cognitivos de la esquizofrenia.

25.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18-20 donde se reducen los síntomas de uno o más de los subtipos de esquizofrenia seleccionados del grupo formado por el subtipo catatónico, el subtipo paranoide, el subtipo desorganizado, y el subtipo residual.

26.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18-25 donde dicho compuesto no manifiesta en grado razonable alguno, ningún efecto secundario asociado con el mecanismo de acción de los compuestos conocidos para tratar la esquizofrenia.

27.El método de acuerdo con la reivindicación 26 donde dichos efectos secundarios asociados con los compuestos conocidos para tratar la esquizofrenia son mediados directamente a través de la modulación de receptores D2 de dopamina.

28.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18-27 donde dicho compuesto es administrado en una cantidad de más de 1 mg/día.

29.El método de acuerdo con la reivindicación 28 donde dicho compuesto es administrado en una cantidad de más de 5 mg/día, más de 10 mg/día o más de 50 mg/día.

30.El método de acuerdo con la reivindicación 28 o 29 donde dicha cantidad es administrada una vez al día o más de una vez al día.

31.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18-30 donde dicho compuesto tiene un rápido inicio de la acción.

32.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18-31 donde los síntomas de la esquizofrenia son reducidos más rápidamente que con los compuestos conocidos para tratar dichos síntomas de esquizofrenia.

33.El método de acuerdo con la reivindicación 31 o con la reivindicación 32 donde los síntomas de la esquizofrenia son reducidos después de dos semanas, preferentemente después de una semana, aun más preferentemente dentro de la semana, aun más preferentemente después de dos días, incluso más preferentemente dentro de dos días y con máxima preferencia después de un día.

34.Un método para tratar o reducir los síntomas de esquizofrenia, comprendiendo dicho método administrar a un huésped que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto capaz de aumentar selectivamente el flujo de iones a través de los canales de potasio KCNQ y donde dicho compuesto no manifiesta en grado razonable alguno ningún efecto secundario asociado con los compuestos conocidos para tratar la esquizofrenia.

35.El método de acuerdo con la reivindicación 34 donde dichos efectos secundarios asociados con los compuestos conocidos para tratar la esquizofrenia son mediados directamente a través de la modulación de receptores D2 de dopamina.

36.El método de acuerdo con la reivindicación 34 o 35 donde se reducen los síntomas positivos de la esquizofrenia.

37.El método de acuerdo con la reivindicación 34 o 35 donde se reducen los síntomas negativos de la esquizofrenia.

38.El método de acuerdo con la reivindicación 34 o 35 donde se reducen los síntomas cognitivos de la esquizofrenia.

39.El método de acuerdo con la reivindicación 34 o 35 donde se reducen uno o más de los síntomas positivos, negativos y cognitivos de la esquizofrenia.

40.El método de acuerdo con la reivindicación 34 o 35 donde se reducen los síntomas de uno o más de los subtipos de esquizofrenia seleccionados del grupo formado por el subtipo catatónico, el subtipo paranoide, el subtipo desorganizado, y el subtipo residual.

41.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 34-40 donde dicho compuesto capaz de aumentar selectivamente el flujo de iones a través de los canales de potasio KCNQ es eficaz en un modelo predictivo de un potencial antisicótico de dicho compuesto.

42.El método de acuerdo con la reivindicación 41 donde dicho modelo se selecciona del grupo formado por el ensayo de hiperactividad severa inducida por estimulantes, el ensayo de hiperactividad sensibilizada inducida por anfetamina, el ensayo de evitación condicionada, el ensayo de disparo espontáneo de células DA mesolímbicas y el ensayo de nado forzado en ratones.

43.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 41-42 donde dicho compuesto es eficaz en más de un modelo predictivo de un potencial antisicótico de dicho compuesto.

44.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 34-43 donde dicho compuesto es administrado en una cantidad de más de 1 mg/día.

45.El método de acuerdo con la reivindicación 44 donde dicho compuesto es administrado en una cantidad de más de 5 mg/día, más de 10 mg/día o más de 50 mg/día.

46.El método de acuerdo con la reivindicación 44 o 45 donde dicha cantidad es administrada una vez al día o más de una vez al día.

47.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 34-46 donde dicho compuesto tiene un rápido inicio de la acción.

48.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 34-47 donde los síntomas de la esquizofrenia son reducidos más rápidamente que con los compuestos conocidos para tratar dichos síntomas de esquizofrenia.

49.El método de acuerdo con la reivindicación 47 o con la reivindicación 48 donde los síntomas de la esquizofrenia son reducidos después de dos semanas, preferentemente después de una semana, aun más preferentemente dentro de la semana, aun más preferentemente después de dos días, incluso más preferentemente dentro de dos días y con máxima preferencia después de un día.

50.Un método para tratar o reducir los síntomas de esquizofrenia, comprendiendo dicho método administrar a un huésped que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto capaz de aumentar selectivamente el flujo de iones a través de los canales de potasio KCNQ y donde dicho compuesto es administrado en una cantidad de más de 1 mg/día.

51.El método de acuerdo con la reivindicación 50 donde dicho compuesto es administrado en una cantidad de más de 5 mg/día, más de 10 mg/día o más de 50 mg/día.

52.El método de acuerdo con la reivindicación 50 o 51 donde dicha cantidad es administrada una vez al día o más de una vez al día.

53.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 50-52 donde se reducen los síntomas positivos de la esquizofrenia.

54.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 50-52 donde se reducen los síntomas negativos de la esquizofrenia.

55.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 50-52 donde se reducen los síntomas cognitivos de la esquizofrenia.

56.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 50-52 donde se reducen uno o más de los síntomas positivos, negativos y cognitivos de la esquizofrenia.

57.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 50-52 donde los síntomas de uno o más de los subtipos de esquizofrenia se seleccionan del grupo formado por el subtipo catatónico, el subtipo paranoide, el subtipo desorganizado, y el subtipo residual, son reducidos.

58.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 50-57 donde dicho compuesto capaz de aumentar selectivamente el flujo de iones a través de los canales de potasio KCNQ es eficaz en un modelo predictivo de un potencial antisicótico de dicho compuesto.

59.El método de acuerdo con la reivindicación 58 donde dicho modelo se selecciona del grupo formado por el ensayo de hiperactividad severa inducida por estimulantes, el ensayo de hiperactividad sensibilizada inducida por anfetamina, el ensayo de evitación condicionada, el ensayo de disparo espontáneo de células DA mesolímbicas y el ensayo de nado forzado en ratones.

60.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 58-59 donde dicho compuesto es eficaz en más de un modelo predictivo de un potencial antisicótico de dicho compuesto.

61.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 50-60 donde dicho compuesto no manifiesta en grado razonable alguno ningún efecto secundario asociado con los compuestos conocidos para tratar la esquizofrenia.

62.El método de acuerdo con la reivindicación 61 donde dichos efectos secundarios asociados con los compuestos conocidos para tratar la esquizofrenia son mediados directamente a través de la modulación de receptores D2 de dopamina.

63.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 50-62 donde dicho compuesto tiene un rápido inicio de la acción.

64.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 50-62 donde los síntomas de la esquizofrenia son reducidos más rápidamente que con los compuestos conocidos para tratar dichos síntomas de esquizofrenia.

65.El método de acuerdo con la reivindicación 63 o con la reivindicación 64 donde los síntomas de la esquizofrenia son reducidos después de dos semanas, preferentemente después de una semana, aun más preferentemente dentro de la semana, aun más preferentemente después de dos días, incluso más preferentemente dentro de dos días y con máxima preferencia después de un día.

66.Un método para tratar o reducir los síntomas de esquizofrenia, comprendiendo dicho método administrar a un huésped que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto capaz de aumentar selectivamente el flujo de iones a través de los canales de potasio KCNQ y donde dicho compuesto tiene un rápido inicio de la acción.

67.El método de acuerdo con la reivindicación 66 donde los síntomas de la esquizofrenia son reducidos más rápidamente que con los compuestos conocidos para tratar dichos síntomas de esquizofrenia.

68.El método de acuerdo con la reivindicación 66 o con la reivindicación 67 donde los síntomas de la esquizofrenia son reducidos después de dos semanas, preferentemente después de una semana, aun más preferentemente dentro de la semana, aun más preferentemente

después de dos días, incluso más preferentemente dentro de dos días y con máxima preferencia después de un día.

69.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 66-68 donde se reducen los síntomas positivos de la esquizofrenia.

70.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 66-68 donde se reducen los síntomas negativos de la esquizofrenia.

71.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 66-68 donde se reducen los síntomas cognitivos de la esquizofrenia.

72.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 66-68 donde se reducen uno o más de los síntomas positivos, negativos y cognitivos de la esquizofrenia.

73.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 66-68 donde se reducen los síntomas de uno o más de los subtipos de esquizofrenia seleccionados del grupo formado por el subtipo catatónico, el subtipo paranoide, el subtipo desorganizado y el subtipo residual.

74.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 66-73 donde dicho compuesto capaz de aumentar selectivamente el flujo de iones a través de los canales de potasio KCNQ es eficaz en un modelo predictivo de un potencial antisicótico de dicho compuesto.

75.El método de acuerdo con la reivindicación 74 donde dicho modelo se selecciona del grupo formado por el ensayo de hiperactividad severa inducida por estimulantes, el ensayo de hiperactividad sensibilizada inducida por anfetamina, el ensayo de evitación condicionada, el ensayo de disparo espontáneo de células DA mesolímbicas y el ensayo de nado forzado en ratones.

76.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 66-75 donde dicho compuesto es eficaz en más de un modelo predictivo de un potencial antisicótico de dicho compuesto.

77.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 66-76 donde dicho compuesto no manifiesta en grado razonable alguno ningún efecto secundario asociado con los compuestos conocidos para tratar la esquizofrenia.

78.El método de acuerdo con la reivindicación 77 donde dichos efectos secundarios asociados con los compuestos conocidos para tratar la esquizofrenia son mediados directamente a través de la modulación de receptores D2 de dopamina.

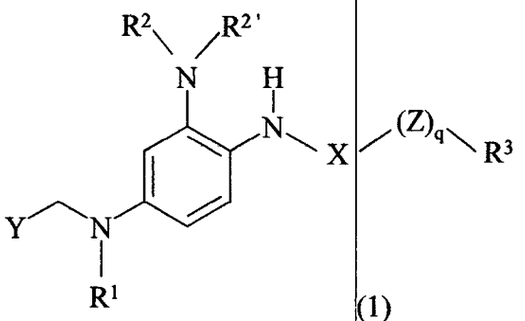
79.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 66-78 donde dicho compuesto es administrado en una cantidad de más de 1 mg/día.

80.El método de acuerdo con la reivindicación 79 donde dicho compuesto es administrado en una cantidad de más de 5 mg/día, más de 10 mg/día o más de 50 mg/día.

81.El método de acuerdo con la reivindicación 79 o 80 donde dicha cantidad es administrada una vez al día o más de una vez al día.

82.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-81 donde dicho compuesto es un compuesto de acuerdo con la fórmula1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9

donde la fórmula 1 es:



(1)

en donde

R^1 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acilo, hidroxi-alqu(en/in)ilo C_{1-6} e hidroxi-cicloalqu(en)ilo C_{3-8};

R^2 y **$R^{2'}$** se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, arilo, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, aril-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acilo, hidroxi--alqu(en/in)ilo C_{1-6} e hidroxi-cicloalqu(en)ilo C_{3-8};

R^3 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, arilo, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, aril-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, aril-cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, $NR^{10}R^{10'}$-alqu(en/in)iloC_{1-6}, $NR^{10}R^{10'}$--cicloalqu(en)ilo C_{3-8} e hidroxi-cicloalqu(en)ilo C_{3-8}; donde

R^{10} y **$R^{10'}$** se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, hidroxi-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y ciano-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, o

R^{10} y $R^{10'}$ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 4-8 miembros el cual contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales;

X es CO o SO_2;

Z es O u NR^4, donde

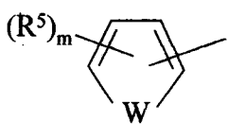
R^4 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-alqu(en/in)ilo C_{1-6} e hidroxi-cicloalqu(en)ilo C_{3-8}; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 4-8 miembros el cual contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales, el anillo formado por R^3 y R^4 y el átomo de nitrógeno está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alqu(en/in)iloC_{1-6}, arilo y aril-alqu(en/in)ilo C_{1-6};

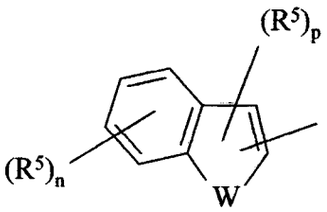
q es 0 o 1;

y

Y representa un heteroarilo de fórmula II o III



II



III

donde

W es O u S;

m es 0,1, 2 o 3;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

p es 0 o 1; y

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo formado por alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, arilo, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, aril-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acilo, halógeno, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}, -CO-$NR^6R^{6'}$, ciano, nitro, -$NR^7R^{7'}$, -S-R^8, -SO_2R^8, SO_2OR^8;

donde

R^6 y $R^{6'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6} y arilo;

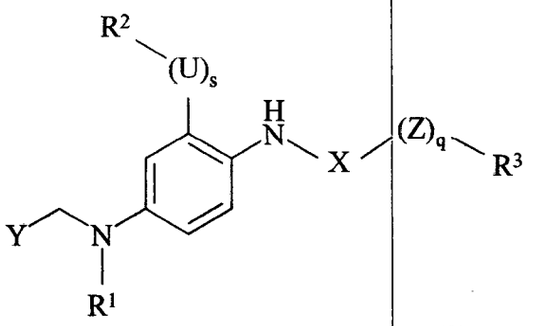
R^7 y $R^{7'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, arilo y acilo; y

R^8 se selecciona del grupo formado por alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, arilo y –$NR^9R^{9'}$; donde

R^9 y $R^{9'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6};

o sus sales farmacéuticamente aceptables; y

donde la fórmula 2 es:



(2)

donde

s es 0 o 1;

U es O, S, SO_2, SO_2NR^{11}, CO-O o $CONR^{11}$; donde

R^{11} se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6}; o

R^2 y R^{11} junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros el cual contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales;

q es 0 o 1;

X es CO o SO_2; con la condición de que **q** es 0 cuando **X** es SO_2;

Z es O u S;

R^1 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acilo, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, hidroxi-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y ciano-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6};

R^2 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, Ar-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acilo, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, hidroxi-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halógeno, halo-alqu(en/in)iloC_{1-}

$_{6}$, halo-cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano, ciano-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, ciano-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, $NR^{10}R^{10'}$-alqu(en/in)iloC_{1-6}, $NR^{10}R^{10'}$-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y $NR^{10}R^{10'}$-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6}; donde

R^{10} y $R^{10'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, hidroxi-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y ciano-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, o

R^{10} y $R^{10'}$ junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros el cual contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales;

a condición de que cuando R^2 sea halógeno o ciano entonces **s** es 0; y

a condición de que **U** es O u S cuando **s** es 1 y R^2 es un átomo de hidrógeno o acilo;

R^3 se selecciona del grupo formado por alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, heterocicloalqu(en)ilo, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, heterocicloalqu(en)il-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, Ar-heterocicloalqu(en)ilo, Ar-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, Ar-alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, Ar-oxi-

alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, Ar-alqu(en/in)iloxi C$_{1-6}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, alqu(en/in)iloxi C$_{1-6}$-carbonil-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, cicloalqu(en)iloxi C$_{3-8}$-carbonil-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloxi C$_{1-6}$-carbonil-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, hidroxi-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, hidroxi-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, hidroxi-heterocicloalqu(en)ilo, hidroxi-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, hidroxi-alqu(en/in)il C$_{1-6}$-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, hidroxi-alqu(en/in)il C$_{1-6}$-heterocicloalqu(en)ilo, halo-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, halo-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, halo-heterocicloalqu(en)ilo, halo-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, halo-alqu(en/in)il C$_{1-6}$-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, halo-alqu(en/in)il C$_{1-6}$-heterocicloalqu(en)ilo, halo-alqu(en/in)il C$_{1-6}$-Ar, halo-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-Ar, halo-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)il C$_{1-6}$-Ar, halo-alqu(en/in)il C$_{1-6}$-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-Ar, ciano-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, ciano-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, ciano-heterocicloalqu(en)ilo, ciano-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, ciano-alqu(en/in)il C$_{1-6}$-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, ciano-alqu(en/in)il C$_{1-6}$-heterocicloalqu(en)ilo, acil-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, acil-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, acil-heterocicloalqu(en)ilo, acil-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, acil-alqu(en/in)il C$_{1-6}$-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, acil-alqu(en/in)il C$_{1-6}$-heterocicloalqu(en)ilo, **NR^{12}R$^{12'}$**, **NR^{12}R$^{12'}$**-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$ opcionalmente sustituido, **NR^{12}R$^{12'}$**-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$ opcionalmente sustituido, **NR^{12}R$^{12'}$**-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)ilo C$_{1-6}$ opcionalmente sustituido; donde

R^{12} y **R$^{12'}$** se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, Ar, Ar-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, Ar-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, Ar-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, Ar-heterocicloalqu(en)ilo, Ar-oxi-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, Ar-oxi-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, Ar-oxi-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, Ar-oxi-heterocicloalqu(en)ilo, hidroxi-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, hidroxi-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, hidroxi-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, halo-

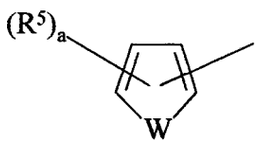
alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y ciano-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, o

R^{12} y $R^{12'}$ junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros el cual contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales;

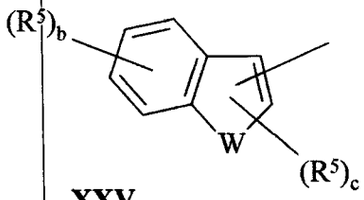
con la condición de que cuando R^3 es $NR^{12}R^{12'}$ entonces q es 0;

y

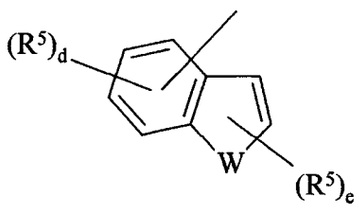
Y representa un grupo de fórmula **XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXXXI** o **XXXXII**:



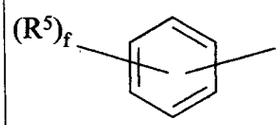
XXIV



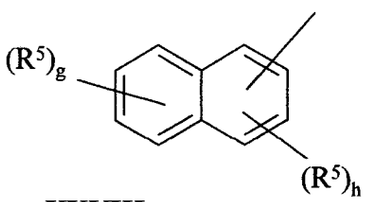
XXV



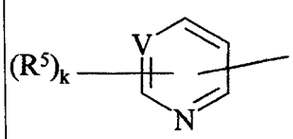
XXVI



XXVII

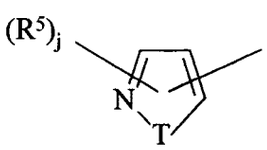


XXVIII



XXXXI

o



XXXXII

donde

la línea representa un enlace que une el grupo representado por **Y** al átomo de carbono;

W es O u S;

V es N, C o CH;

T es N, NH u O;

a es 0, 1, 2 o 3;

b es 0, 1, 2, 3 o 4;

c es 0 o 1;

d es 0, 1, 2 o 3;

e es 0, 1 o 2;

f es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

g es 0, 1, 2, 3 o 4;

h es 0, 1, 2 o 3;

j es 0, 1 o 2;

k es 0, 1, 2 o 3; y

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo formado por alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, Ar-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-oxi, Ar-oxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-oxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, Ar-oxi-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acilo, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-carbonilo, halógeno, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, -CO-$NR^6R^{6'}$, ciano, ciano-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, ciano-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, $NR^7R^{7'}$, S-R^8 y SO_2R^8, o

dos R^5 adyacentes junto con el grupo aromático forman un anillo de 5-8 miembros el cual contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos;

R^6 y $R^{6'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6} y Ar;

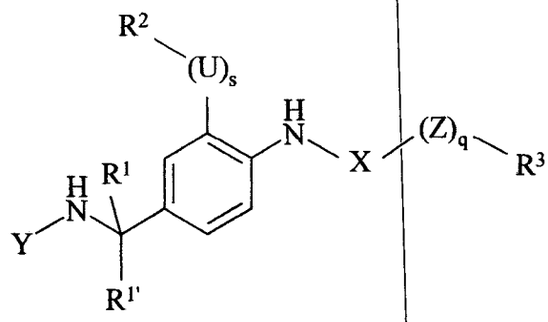
R^7 y $R^{7'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar, heterocicloalqu(en)il-alqu(en/in)iloC_{1-6}, heterocicloalqu(en)il-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, heterocicloalqu(en)il-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, heterocicloalqu(en)il-Ar y acilo; o

R^7 y $R^{7'}$ junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros el cual contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales; y

R^8 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar y $-NR^9R^{9'}$; donde R^9 y $R^{9'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6};

o sus sales farmacéuticamente aceptables; y

donde la fórmula 3 es:



(3)

donde

U es O, S o $NR^{2'}$;

s es 0 o 1;

X es CO o SO_2;

Z es O, S o NR^4, donde R^4 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-alqu(en/in)ilo C_{1-6} e hidroxi-cicloalqu(en)ilo C_{3-8};

q es 0 o 1;

R^1 y $R^{1'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acilo, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} y halo-cicloalqu(en)ilo C_{3-8};

R^2 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, halógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, acilo, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y ciano; siempre y cuando R^2 es halógeno o ciano, entonces **s** es 0;

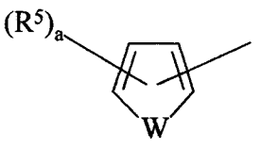
cuando **s** es 1 y **U** es $NR^{2'}$ entonces $R^{2'}$ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, acilo, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} y halo-cicloalqu(en)ilo C_{3-8}; o R^2 y $R^{2'}$ juntos forman un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros el cual contiene opcionalmente un heteroátomo adicional;

R^3 se selecciona del grupo formado por alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} y halo-cicloalqu(en)ilo C_{3-8};

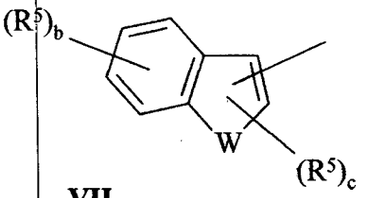
y

Y representa un grupo de las fórmulas **VI, VII, VIII, IX** o **XXX**:

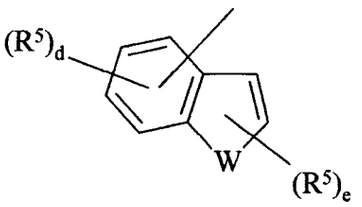
401



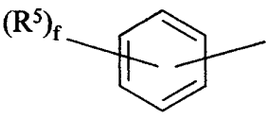
VI



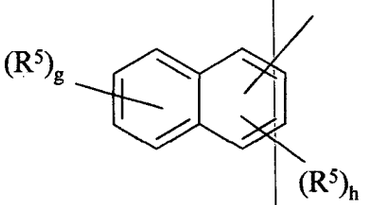
VII



VIII



IX



XXX

donde

la línea representa un enlace uniendo el grupo representado por Y al átomo de nitrógeno;

W es O u S;

a es 0, 1, 2 o 3;

b es 0, 1, 2, 3 o 4;

c es 0 o 1;

d es 0, 1, 2 o 3;

e es 0, 1 o 2;

f es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

g es 0, 1, 2, 3 o 4;

h es 0, 1, 2 o 3; y

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo formado por alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, Ar, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acilo, alc(an/en/in)iloxi C_{1-6}, halógeno, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, -CO-$NR^6R^{6'}$, ciano, nitro, -$NR^7R^{7'}$, -S-R^8, -SO_2R^8 y SO_2OR^8, o dos sustituyentes juntos forman un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros el cual contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos;

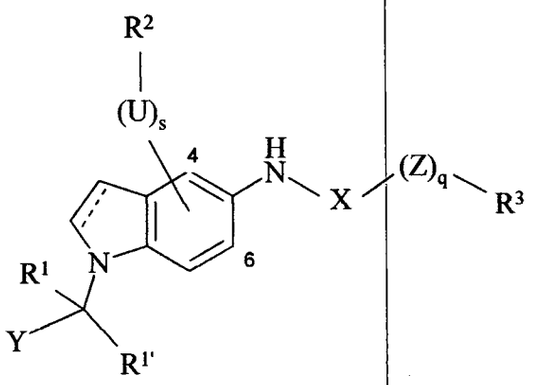
R^6 y $R^{6'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6} y Ar;

R^7 y $R^{7'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar y acilo; y

R^8 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar y $-NR^9R^{9'}$; donde R^9 y $R^{9'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6}; con las condiciones de que cuando R^5 es SO_2OR^8 entonces R^8 no es $-NR^9R^{9'}$ y cuando R^5 es SO_2R^8 , entonces R^8 no es un átomo de hidrógeno;

o sus sales farmacéuticamente aceptables; y

donde la fórmula 4 es:



(4)

donde

la línea punteada representa un enlace opcional;

R^1 y **$R^{1'}$** se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, hidroxi-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y ciano-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6}; o

R^1 y **$R^{1'}$** junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 3-8 miembros el cual contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos;

s es 0 o 1;

U es O, **NR^{11}**, S, SO_2, **SO_2NR^{11}**, CO-O o CO-**NR^{11}**; donde **R^{11}** se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6}; o **R^2** y **R^{11}** junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 4-8 miembros el cual contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales;

R^2 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar, Ar-

alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, Ar-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, Ar-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, acilo, hidroxi-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, hidroxi-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, hidroxi-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, halógeno, halo-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, halo-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, halo-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, ciano, ciano-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, ciano-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, ciano-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, -NO$_2$, NR^{10}R$^{10'}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, NR^{10}R$^{10'}$-cicloalqu(en)ilo C$_{3-8}$ y NR^{10}R$^{10'}$-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)ilo C$_{1-6}$; donde

R^{10} y **R$^{10'}$** se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, hidroxi-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, hidroxi-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, hidroxi-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, halo-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, halo-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, halo-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, ciano-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, ciano-cicloalqu(en)ilo C$_{3-8}$ y ciano-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, o

R^{10} y **R$^{10'}$** junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 4-8 miembros el cual contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales;

con la condición de que cuando **R^2** es NO$_2$, halógeno o ciano entonces **s** es 0; y

con la condición de que cuando **R^2** es un átomo de hidrógeno o acilo y s es 1 entonces **U** es NR^{11}, O u S;

donde el grupo **-(U)$_s$-R^2** está ligado a la posición 4 o 6 del indol o indolina;

q es 0 o 1;

Z es O u S;

X es CO o SO$_2$; con la condición de que **q** es 0 cuando **X** es SO$_2$;

R^3 se selecciona del grupo formado por alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, heterocicloalqu(en)ilo, cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, alqu(en/in)il C$_{1-}$

$_{6}$-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, alqu(en/in)il C$_{1-6}$-heterocicloalqu(en)ilo, Ar, Ar-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, Ar-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, Ar-heterocicloalqu(en)ilo, Ar-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, Ar-alqu(en/in)il C$_{1-6}$-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, Ar-alqu(en/in)il C$_{1-6}$-heterocicloalqu(en)ilo, alqu(en/in)iloxi C$_{1-6}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, cicloalqu(en)iloxi C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, alqu(en/in)iloxi C$_{1-6}$-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, alqu(en/in)iloxi C$_{1-6}$-heterocicloalqu(en)ilo, Ar-oxi-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, Ar-alqu(en/in)iloxi C$_{1-6}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, alqu(en/in)iloxi C$_{1-6}$-carbonil-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, cicloalqu(en)iloxi C$_{3-8}$-carbonil-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, -cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloxi C$_{1-6}$-carbonil-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, hidroxi-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, hidroxi-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, hidroxi-heterocicloalqu(en)ilo, hidroxi-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, hidroxi-alqu(en/in)il C$_{1-6}$-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, hidroxi-alqu(en/in)il C$_{1-6}$-heterocicloalqu(en)ilo, halo-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, halo-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, halo-heterocicloalqu(en)ilo, halo-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, halo-alqu(en/in)il C$_{1-6}$-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, halo-alqu(en/in)il C$_{1-6}$-heterocicloalqu(en)ilo, halo-alqu(en/in)il C$_{1-6}$-Ar, halo-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-Ar, halo-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)il C$_{1-6}$-Ar, halo-alqu(en/in)il C$_{1-6}$-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-Ar, ciano-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, ciano-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, ciano-heterocicloalqu(en)ilo, ciano-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, ciano-alqu(en/in)il C$_{3-8}$-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, ciano-alqu(en/in)il C$_{1-6}$-heterocicloalqu(en)ilo, acil-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, acil-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, acil-heterocicloalqu(en)ilo, acil-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, acil-alqu(en/in)il C$_{1-6}$-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, acil-alqu(en/in)il C$_{1-6}$-heterocicloalqu(en)ilo y -NR^{12}R$^{12'}$, NR^{12}R$^{12'}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$ opcionalmente sustituido, NR^{12}R$^{12'}$-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$ opcionalmente sustituido, NR^{12}R$^{12'}$-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)ilo C$_{1-6}$ opcionalmente sustituido; donde

406

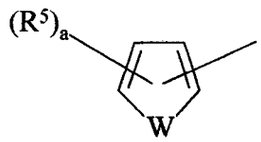
R^{12} y $R^{12'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, Ar-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, hidroxi-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y ciano-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, o

R^{12} y $R^{12'}$ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 4-8 miembros el cual contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales;

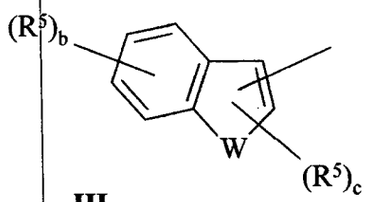
con la condición de que cuando R^3 es $NR^{12}R^{12'}$ entonces **q** es 0;

y

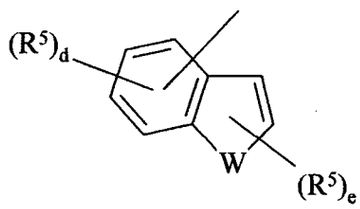
Y representa un grupo de fórmula **II, III, IV, V, , VI, XXX** y **XXXI**:



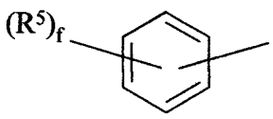
II



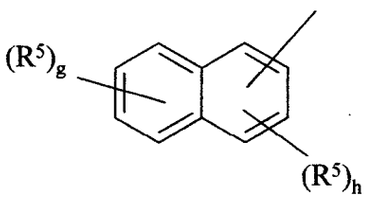
III



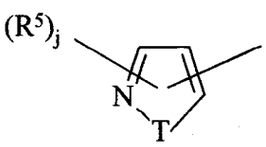
IV



V

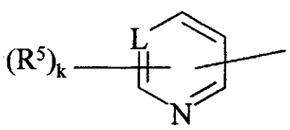


VI



XXX

o



XXXI

donde

la línea representa un enlace uniendo el grupo representado por **Y** al átomo de carbono;

W es O u S;

T es N, NH u O;

L es N, C o CH;

a es 0, 1, 2 o 3;

b es 0, 1, 2, 3 o 4;

c es 0 o 1;

d es 0, 1, 2 o 3;

e es 0, 1 o 2;

f es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

g es 0, 1, 2, 3 o 4;

h es 0, 1, 2 o 3;

j es 0, 1, 2 o 3; con la condición de que cuando **T** es un átomo de nitrógeno entonces **j** es 0, 1, 2 o 3; y cuando **T** es NH o un átomo de oxígeno entonces **j** es 0, 1 o 2;

k es 0, 1, 2, 3 o 4; y

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo formado por un alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-tio, Ar-oxi, acilo, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}, halógeno, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, -CO-$NR^6R^{6'}$, ciano, ciano-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, ciano-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, -$NR^7R^{7'}$, -S-R^8 y -SO_2R^8, o

dos R^5 adyacentes junto con el grupo aromático al cual están unidos forman un anillo de 4-8 miembros el cual contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos;

R^6 y $R^{6'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6} y Ar;

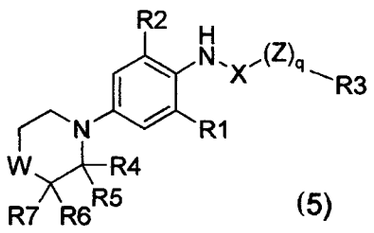
R^7 y $R^{7'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar y acilo;

y

R^8 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar y $-NR^9R^{9'}$; donde R^9 y $R^{9'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6}; con la condición de que cuando R^8 es $-NR^9R^{9'}$ entonces R^5 no es -S-R^8;

o sus sales farmacéuticamente aceptables; y

donde la fórmula 5 es:



(5)

donde

q es 0 o 1;

W es O u S;

X es CO;

Z es O;

R1 se selecciona del grupo formado por halógeno, ciano, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8} y cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6};

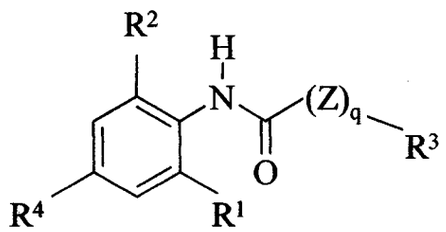
R2 se selecciona del grupo formado por halógeno, ciano, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}, fenilo opcionalmente sustituido y piridilo opcionalmente sustituido; donde fenilo y piridilo son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes siendo independientemente halógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8} o cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6};

R3 se selecciona del grupo formado por alqu(en/in)ilo C_{1-10}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, Ar-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6} y Ar; y

cada uno de R4, R5, R6 y R7 se selecciona independientemente del grupo formado por hidrógeno y Ar;

o sus sales farmacéuticamente aceptables; y

donde la fórmula 6 es:



(6)

donde

Z es O u S;

y

q es 0 o 1;

y

cada uno de R^1 y R^2 se selecciona independientemente del grupo formado por halógeno, ciano, amino, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, heterocicloalqu(en)ilo C_{3-8}, arilo, heteroarilo, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}, heterocicloalqu(en)iloxi C_{3-8};

y

R^3 se selecciona del grupo formado por alqu(en/in)ilo C_{1-8}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, aril-alqu(en/in)iloC_{1-6}, aril-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, aril-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, heterocicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, heteroaril-alqu(en/in)iloC_{1-6}, heteroaril-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, heteroaril-Cicloalqu(en)ilC3-8-alqu(en/in)iloC_{1-6}, amino-alqu(en/in)iloC_{1-6}, amino-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, amino-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6};

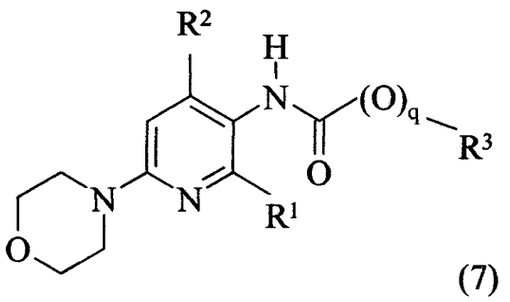
y

R^4 se selecciona del grupo formado por halógeno, ciano, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, heterocicloalqu(en)ilo C_{3-8}, arilo, heteroarilo, aril-alqu(en/in)iloC_{1-6}, aril-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, aril-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, aril-heterocicloalqu(en)ilo C_{3-8}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-

alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, halo-alqu(en/in)il C$_{1-6}$-heterocicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, NR^{5}R^6 y R^{7}NH-alqu(en/in)ilo C$_{1-6}$; donde R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, aril-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, aril-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, aril-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, heteroaril-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, heteroaril-cicloalqu(en)ilo C$_{3-8}$ y heteroaril-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)ilo C$_{1-6}$ con la condición de que R^5 y R^6 no sean hidrógeno al mismo tiempo; y R^7 se selecciona del grupo formado por alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, arilo, halo-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, halo-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, halo-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, aril-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, aril-cicloalqu(en)ilo C$_{3-8}$ y heteroarilo;

o sus sales farmacéuticamente aceptables; y

donde la fórmula 7 es:



(7)

donde:

q es 0 o 1;

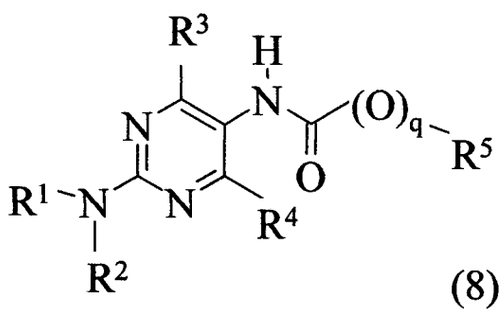
cada uno de R^1 y R^2 se selecciona independientemente del grupo formado por halógeno, ciano, alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, halo-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, halo-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, halo-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, alqu(en/in)iloxi C$_{1-6}$, cicloalqu(en)iloxi C$_{3-8}$ y cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloxi C$_{1-6}$; y

R^3 se selecciona del grupo formado por alqu(en/in)ilo C$_{1-8}$, cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, aril-

alqu(en/in)iloC_{1-6} opcionalmente sustituido, aril-cicloalqu(en)iloC_{3-8} opcionalmente sustituido, aril-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6} opcionalmente sustituido, alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, heterocicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, heteroaril-alqu(en/in)iloC_{1-6}, heteroaril-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, heteroaril- -cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, NR^4R^5-alqu(en/in)iloC_{1-6}, NR^4R^5-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, NR^4R^5-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6}; donde cada uno de R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6};

o sus sales farmacéuticamente aceptables; y

donde la fórmula 8 es:



(8)

donde: q es 0 o 1;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno y aril-alqu(en/in)iloC_{1-6} opcionalmente sustituido, siempre que R^1 y R^2 no

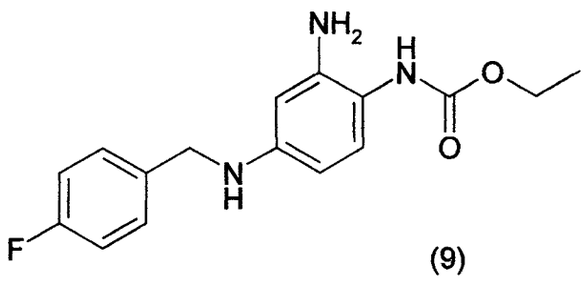
sean ambos hidrógeno, o R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional;

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, amino, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloxi C_{3-8} y halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}, siempre que R^3 y R^4 no sean ambos hidrógeno;

R^5 se selecciona del grupo formado por alqu(en/in)ilo C_{1-10}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, aril-alqu(en/in)ilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido;

o sus sales farmacéuticamente aceptables; y

donde la fórmula 9 es:



(9)

o su sal farmacéuticamente aceptable.

83. Un método de acuerdo con la reivindicación 82 en donde el compuesto se selecciona del grupo formado por :

éster etílico del ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobencilamino)-fenil) carbámico;

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

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

N-(4,6-Dimetil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-2-(4-fluoro-henil)-acetamida;

(2,6-difluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido hexanoico;

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

N-(2-Bromo-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-fenil)-propionamida;

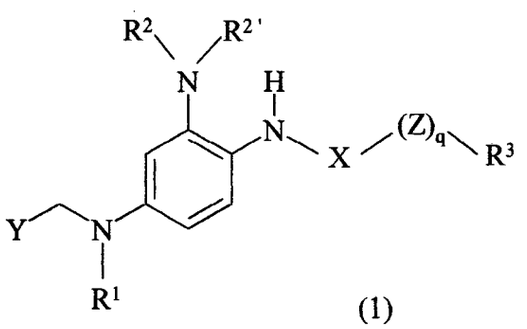
N-(2,4-Dimetil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3,3-dimetil-butiramida;

éster etílico del ácido [2-amino-4-(2,4,6-trimetil-bencilamino)-fenil]-carbámico; y

2-ciclopentil-N-(2-metoxi-6-metil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida.

84. Un método para tratar o reducir los síntomas de la esquizofrenia, comprendiendo dicho método administrar a un huésped que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto capaz de aumentar selectivamente el flujo de iones a través de los canales de potasio KCNQ en donde dicho compuesto es un compuesto de acuerdo con la fórmula 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9

donde la fórmula 1 es:



(1)

donde

R^1 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acilo, hidroxi-alqu(en/in)ilo C_{1-6} e hidroxi-cicloalqu(en)ilo C_{3-8};

R^2 y **$R^{2'}$** se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, arilo, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, aril-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acilo, hidroxi--alqu(en/in)ilo C_{1-6} e hidroxi-cicloalqu(en)ilo C_{3-8};

R^3 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, arilo, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, aril-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, aril-cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, $NR^{10}R^{10'}$-alqu(en/in)iloC_{1-6}, $NR^{10}R^{10'}$--cicloalqu(en)ilo C_{3-8} e hidroxi-cicloalqu(en)ilo C_{3-8}; donde

R^{10} y **$R^{10'}$** se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, hidroxi-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y ciano-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, o

R^{10} y **$R^{10'}$** junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 4-8 miembros el cual contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales;

X es CO o SO_2;

Z es O u NR^4, donde

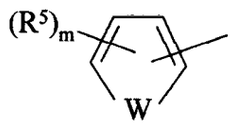
R^4 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-alqu(en/in)ilo C_{1-6} e hidroxi-cicloalqu(en)ilo C_{3-8}; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 4-8 miembros el cual contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales, el anillo formado por R^3 y R^4 y el átomo de nitrógeno está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alqu(en/in)iloC_{1-6}, arilo y aril-alqu(en/in)ilo C_{1-6};

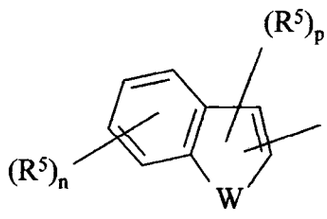
q es 0 o 1;

y

Y representa un heteroarilo de fórmula II o III



II



III

donde

W es O u S;

m es 0,1, 2 o 3;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

p es 0 o 1; y

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo formado por alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, arilo, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, aril-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acilo, halógeno, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}, -CO-$NR^6R^{6'}$, ciano, nitro, -$NR^7R^{7'}$, -S-R^8, -SO_2R^8, SO_2OR^8;

donde

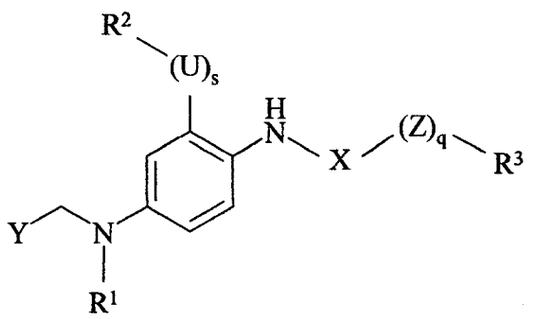
R^6 y $R^{6'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6} y arilo;

R^7 y $R^{7'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, arilo y acilo; y

R^8 se selecciona del grupo formado por alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, arilo y –$NR^9R^{9'}$; donde

R^9 y $R^{9'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6};

o sus sales farmacéuticamente aceptables; y donde la fórmula 2 es:



(2)

donde

s es 0 o 1;

U es O, S, SO_2, SO_2NR^{11}, CO-O o $CONR^{11}$; donde

R^{11} se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6}; o

R^2 y R^{11} junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros el cual contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales;

q es 0 o 1;

X es CO o SO_2; con la condición de que **q** es 0 cuando **X** es SO_2;

Z es O u S;

R^1 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acilo, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, hidroxi-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y ciano-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6};

R^2 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, Ar-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acilo, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, hidroxi-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halógeno, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano, ciano-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-cicloalqu(en)ilo C_{3-8}, ciano-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, $NR^{10}R^{10'}$-alqu(en/in)iloC_{1-6}, $NR^{10}R^{10'}$-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y $NR^{10}R^{10'}$-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6}; donde

R^{10} y $R^{10'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, hidroxi-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-

cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y ciano-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, o

R^{10} y $R^{10'}$ junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros el cual contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales;

a condición de quecuando R^2 sea halógeno o ciano entonces **s** es 0; y

a condición de que **U** es O u S cuando **s** es 1 y R^2 es un átomo de hidrógeno o acilo;

R^3 se selecciona del grupo formado por alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, heterocicloalqu(en)ilo, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, heterocicloalqu(en)il-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, Ar-heterocicloalqu(en)ilo, Ar-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, Ar-alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, Ar-oxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-carbonil-alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}-carbonil-alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-carbonil-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, hidroxi-heterocicloalqu(en)ilo, hidroxi-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, hidroxi-alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-heterocicloalqu(en)ilo, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-}

$_8$, halo-alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, halo-alqu(en/in)il C_{1-6}-Ar, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-Ar, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)il C_{1-6}-Ar, halo-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)il C_{3-8}-Ar, ciano-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, ciano-heterocicloalqu(en)ilo, ciano-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, ciano-alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, acil-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acil-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, acil-heterocicloalqu(en)ilo, acil-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acil-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, acil-alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, $NR^{12}R^{12'}$, $NR^{12}R^{12'}$-alqu(en/in)iloC_{1-6} opcionalmente sustituido, $NR^{12}R^{12'}$-cicloalqu(en)iloC_{3-8} opcionalmente sustituido, $NR^{12}R^{12'}$-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; donde

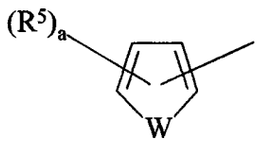
R^{12} y $R^{12'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, Ar-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-heterocicloalqu(en)ilo, Ar-oxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-oxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, Ar-oxi-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-oxi-heterocicloalqu(en)ilo, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, hidroxi-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y ciano-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, o

R^{12} y $R^{12'}$ junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros el cual contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales;

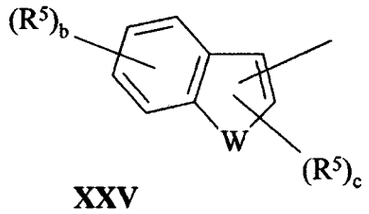
con la condición de que cuando R^3 es $NR^{12}R^{12'}$ entonces q es 0;

y

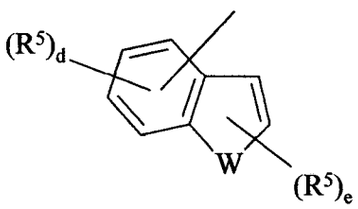
Y representa un grupo de fórmula **XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXXXI** o **XXXXII**:



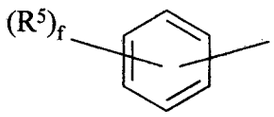
XXIV



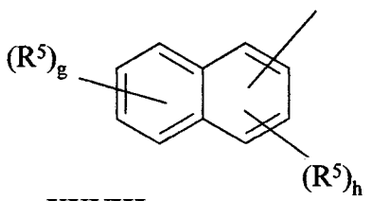
XXV



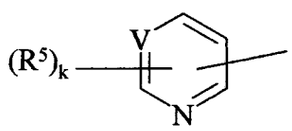
XXVI



XXVII

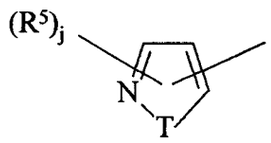


XXVIII



XXXXI

o



XXXXII

donde

la línea representa un enlace que une el grupo representado por **Y** al átomo de carbono;

W es O u S;

V es N, C o CH;

T es N, NH u O;

a es 0, 1, 2 o 3;

b es 0, 1, 2, 3 o 4;

c es 0 o 1;

d es 0, 1, 2 o 3;

e es 0, 1 o 2;

f es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

g es 0, 1, 2, 3 o 4;

h es 0, 1, 2 o 3;

j es 0, 1 o 2;

k es 0, 1, 2 o 3; y

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo formado por alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, Ar-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-oxi, Ar-oxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-oxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, Ar-oxi-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acilo, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-carbonilo, halógeno, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, -CO-$NR^6R^{6'}$, ciano, ciano-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, ciano-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, $NR^7R^{7'}$, S-R^8 y SO_2R^8, o

dos R^5 adyacentes junto con el grupo aromático forman un anillo de 5-8 miembros el cual contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos;

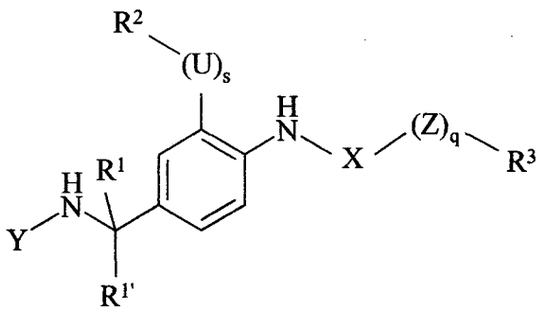
R^6 y $R^{6'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6} y Ar;

R^7 y $R^{7'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar, heterocicloalqu(en)il-alqu(en/in)iloC_{1-6}, heterocicloalqu(en)il-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, heterocicloalqu(en)il-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, heterocicloalqu(en)il-Ar y acilo; o
R^7 y $R^{7'}$ junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros el cual contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales; y

R^8 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar y $-NR^9R^{9'}$; donde R^9 y $R^{9'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6};

o sus sales farmacéuticamente aceptables; y

donde la fórmula 3 es:



(3)

donde

U es O, S o $NR^{2'}$;

s es 0 o 1;

X es CO o SO_2;

Z es O, S o NR^4, donde R^4 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-alqu(en/in)ilo C_{1-6} e hidroxi-cicloalqu(en)ilo C_{3-8};

q es 0 o 1;

R^1 y $R^{1'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acilo, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} y halo-cicloalqu(en)ilo C_{3-8};

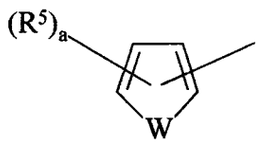
R^2 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, halógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, acilo, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y ciano; siempre y cuando R^2 es halógeno o ciano, entonces **s** es 0;

cuando **s** es 1 y **U** es $NR^{2'}$ entonces $R^{2'}$ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, acilo, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} y halo-cicloalqu(en)ilo C_{3-8}; o R^2 y $R^{2'}$ juntos forman un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros el cual contiene opcionalmente un heteroátomo adicional;

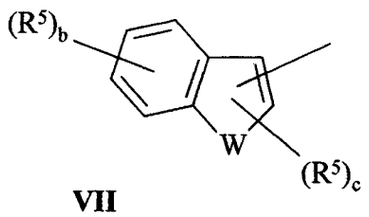
R^3 se selecciona del grupo formado por alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} y halo-cicloalqu(en)ilo C_{3-8};

y

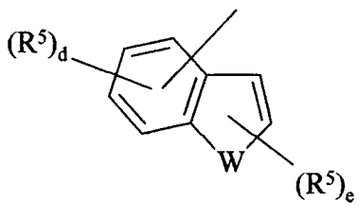
Y representa un grupo de las fórmulas **VI, VII, VIII, IX** o **XXX**:



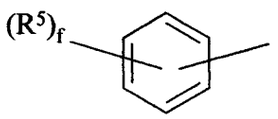
VI



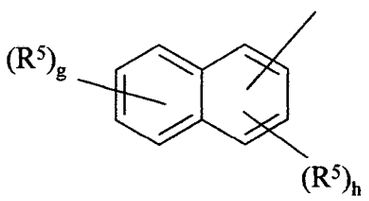
VII



VIII



IX



XXX

donde

la línea representa un enlace uniendo el grupo representado por Y al átomo de nitrógeno;

W es O u S;

a es 0, 1, 2 o 3;

b es 0, 1, 2, 3 o 4;

c es 0 o 1;

d es 0, 1, 2 o 3;

e es 0, 1 o 2;

f es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

g es 0, 1, 2, 3 o 4;

h es 0, 1, 2 o 3; y

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo formado por alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, Ar, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acilo, alc(an/en/in)iloxi C_{1-6}, halógeno, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, -CO-$NR^6R^{6'}$, ciano, nitro, -$NR^7R^{7'}$, -S-R^8, -SO_2R^8 y SO_2OR^8, o dos sustituyentes juntos forman un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros el cual contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos;

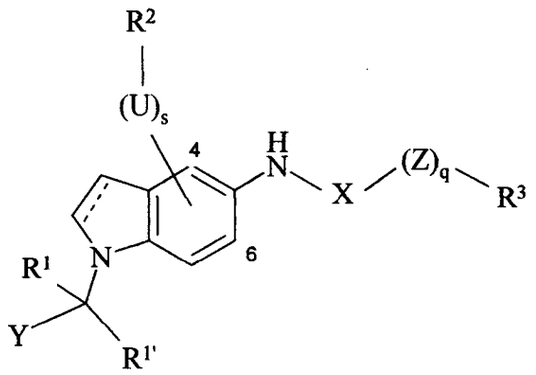
R^6 y $R^{6'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6} y Ar;

R^7 y $R^{7'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar y acilo; y

R^8 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar y $-NR^9R^{9'}$; donde R^9 y $R^{9'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6}; con las condiciones de que cuando R^5 es SO_2OR^8 entonces R^8 no es $-NR^9R^{9'}$ y cuando R^5 es SO_2R^8 , entonces R^8 no es un átomo de hidrógeno;

o sus sales farmacéuticamente aceptables; y

donde la fórmula 4 es:



(4)

donde

la línea punteada representa un enlace opcional;

R^1 y **$R^{1'}$** se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, hidroxi-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y ciano-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6}; o

R^1 y **$R^{1'}$** junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 3-8 miembros el cual contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos;

s es 0 o 1;

U es O, **NR^{11}**, S, SO_2, **SO_2NR^{11}**, CO-O o CO-**NR^{11}**; donde **R^{11}** se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6}; o **R^2** y **R^{11}** junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 4-8 miembros el cual contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales;

R^2 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar, Ar-

alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, Ar-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, Ar-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, acilo, hidroxi-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, hidroxi-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, hidroxi-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, halógeno, halo-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, halo-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, halo-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, ciano, ciano-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, ciano-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, ciano-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, -NO$_2$, NR^{10}R$^{10'}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, NR^{10}R$^{10'}$-cicloalqu(en)ilo C$_{3-8}$ y NR^{10}R$^{10'}$-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)ilo C$_{1-6}$; donde

R^{10} y **R$^{10'}$** se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, hidroxi-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, hidroxi-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, hidroxi-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, halo-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, halo-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, halo-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, ciano-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, ciano-cicloalqu(en)ilo C$_{3-8}$ y ciano-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, o

R^{10} y **R$^{10'}$** junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 4-8 miembros el cual contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales;

con la condición de que cuando **R^2** es NO$_2$, halógeno o ciano entonces **s** es 0; y

con la condición de que cuando **R^2** es un átomo de hidrógeno o acilo y s es 1 entonces **U** es **NR^{11}**, O u S;

donde el grupo **-(U)$_s$-R^2** está ligado a la posición 4 o 6 del indol o indolina;

q es 0 o 1;

Z es O u S;

X es CO o SO$_2$; con la condición de que **q** es 0 cuando **X** es SO$_2$;

R^3 se selecciona del grupo formado por alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, heterocicloalqu(en)ilo, cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, alqu(en/in)il C$_{1-}$

$_{6}$-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, Ar, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, Ar-heterocicloalqu(en)ilo, Ar-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, Ar-alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, Ar-oxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-carbonil-alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}-carbonil-alqu(en/in)iloC_{1-6}, -cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-carbonil-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, hidroxi-heterocicloalqu(en)ilo, hidroxi-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, hidroxi-alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-heterocicloalqu(en)ilo, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, halo-alqu(en/in)il C_{1-6}-Ar, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-Ar, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)il C_{1-6}-Ar, halo-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)il C_{3-8}-Ar, ciano-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, ciano-heterocicloalqu(en)ilo, ciano-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-alqu(en/in)il C_{3-8}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, ciano-alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo, acil-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acil-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, acil-heterocicloalqu(en)ilo, acil-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, acil-alqu(en/in)il C_{1-6}-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, acil-alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)ilo y $-NR^{12}R^{12'}$, $NR^{12}R^{12'}$-alqu(en/in)iloC_{1-6} opcionalmente sustituido, $NR^{12}R^{12'}$-cicloalqu(en)iloC_{3-8} opcionalmente sustituido, $NR^{12}R^{12'}$-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; donde

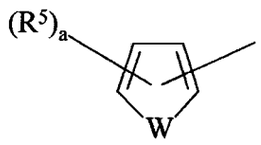
R^{12} y $R^{12'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, Ar-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-alqu(en/in)iloC_{1-6}, hidroxi-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, hidroxi-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y ciano-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, o

R^{12} y $R^{12'}$ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 4-8 miembros el cual contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales;

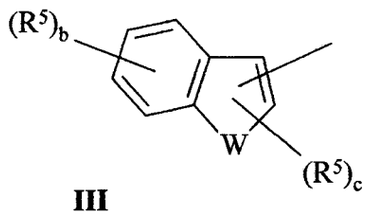
con la condición de que cuando R^3 es $NR^{12}R^{12'}$ entonces **q** es 0;

y

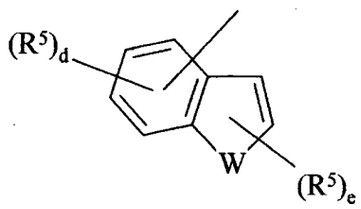
Y representa un grupo de fórmula **II, III, IV, V, , VI, XXX** y **XXXI**:



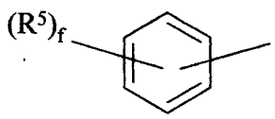
II



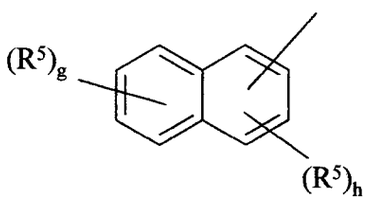
III



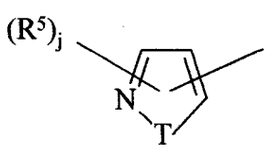
IV



V

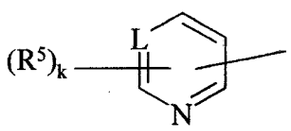


VI



XXX

o



XXXI

donde

la línea representa un enlace uniendo el grupo representado por **Y** al átomo de carbono;

W es O u S;

T es N, NH u O;

L es N, C o CH;

a es 0, 1, 2 o 3;

b es 0, 1, 2, 3 o 4;

c es 0 o 1;

d es 0, 1, 2 o 3;

e es 0, 1 o 2;

f es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

g es 0, 1, 2, 3 o 4;

h es 0, 1, 2 o 3;

j es 0, 1, 2 o 3; con la condición de que cuando **T** es un átomo de nitrógeno entonces **j** es 0, 1, 2 o 3; y cuando **T** es NH o un átomo de oxígeno entonces **j** es 0, 1 o 2;

k es 0, 1, 2, 3 o 4; y

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo formado por un alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-tio, Ar-oxi, acilo, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}, halógeno, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, -CO-$NR^6R^{6'}$, ciano, ciano-alqu(en/in)iloC_{1-6}, ciano-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, ciano-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, -$NR^7R^{7'}$, -S-R^8 y -SO_2R^8, o

dos R^5 adyacentes junto con el grupo aromático al cual están unidos forman un anillo de 4-8 miembros el cual contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos;

R^6 y $R^{6'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6} y Ar;

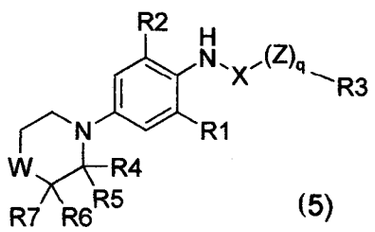
R^7 y $R^{7'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar y acilo;

y

R^8 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar y $-NR^9R^{9'}$; donde R^9 y $R^{9'}$ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6}; con la condición de que cuando R^8 es $-NR^9R^{9'}$ entonces R^5 no es -S-R^8;

o sus sales farmacéuticamente aceptables; y

donde la fórmula 5 es:



(5)

donde

q es 0 o 1;

W es O u S;

X es CO;

Z es O;

R1 se selecciona del grupo formado por halógeno, ciano, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8} y cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6};

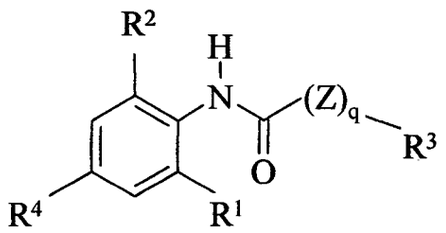
R2 se selecciona del grupo formado por halógeno, ciano, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}, fenilo opcionalmente sustituido y piridilo opcionalmente sustituido; donde fenilo y piridilo son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes siendo independientemente halógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8} o cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6};

R3 se selecciona del grupo formado por alqu(en/in)ilo C_{1-10}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-alqu(en/in)iloC_{1-6}, Ar-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, Ar-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6} y Ar; y

cada uno de R4, R5, R6 y R7 se selecciona independientemente del grupo formado por hidrógeno y Ar;

o sus sales farmacéuticamente aceptables; y

donde la fórmula 6 es:



(6)

donde

Z es O u S;

y

q es 0 o 1;

y

cada uno de R^1 y R^2 se selecciona independientemente del grupo formado por halógeno, ciano, amino, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, heterocicloalqu(en)ilo C_{3-8}, arilo, heteroarilo, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}, heterocicloalqu(en)iloxi C_{3-8};

y

R^3 se selecciona del grupo formado por alqu(en/in)ilo C_{1-8}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, aril-alqu(en/in)iloC_{1-6}, aril-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, aril-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, heterocicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, heteroaril-alqu(en/in)iloC_{1-6}, heteroaril-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, heteroaril-Cicloalqu(en)ilC3-8-alqu(en/in)iloC_{1-6}, amino-alqu(en/in)iloC_{1-6}, amino-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, amino-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6};

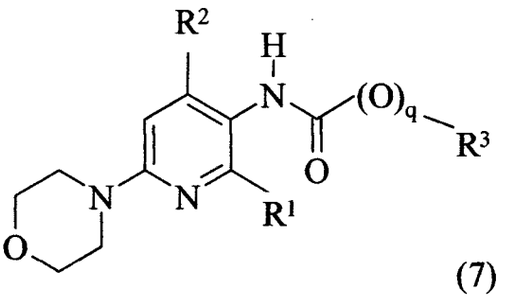
y

R^4 se selecciona del grupo formado por halógeno, ciano, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, heterocicloalqu(en)ilo C_{3-8}, arilo, heteroarilo, aril-alqu(en/in)iloC_{1-6}, aril-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, aril--cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, aril-heterocicloalqu(en)ilo C_{3-8}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-

alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, halo-alqu(en/in)il C$_{1-6}$-heterocicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, NR^{5}R^6 y R^{7}NH-alqu(en/in)ilo C$_{1-6}$; donde R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, aril-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, aril-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, aril-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, heteroaril-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, heteroaril-cicloalqu(en)ilo C$_{3-8}$ y heteroaril-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)ilo C$_{1-6}$ con la condición de que R^5 y R^6 no sean hidrógeno al mismo tiempo; y R^7 se selecciona del grupo formado por alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, arilo, halo-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, halo-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, halo-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, aril-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, aril-cicloalqu(en)ilo C$_{3-8}$ y heteroarilo;

o sus sales farmacéuticamente aceptables; y

donde la fórmula 7 es:



(7)

donde:

q es 0 o 1;

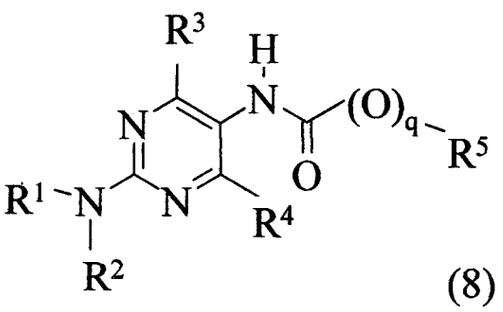
cada uno de R^1 y R^2 se selecciona independientemente del grupo formado por halógeno, ciano, alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, halo-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, halo-cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, halo-cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, alqu(en/in)iloxi C$_{1-6}$, cicloalqu(en)iloxi C$_{3-8}$ y cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloxi C$_{1-6}$; y

R^3 se selecciona del grupo formado por alqu(en/in)ilo C$_{1-8}$, cicloalqu(en)iloC$_{3-8}$, cicloalqu(en)il C$_{3-8}$-alqu(en/in)iloC$_{1-6}$, aril-

alqu(en/in)iloC_{1-6} opcionalmente sustituido, aril-cicloalqu(en)iloC_{3-8} opcionalmente sustituido, aril-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6} opcionalmente sustituido, alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, heterocicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)il C_{1-6}-heterocicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, heteroaril-alqu(en/in)iloC_{1-6}, heteroaril-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, heteroaril- -cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, NR^4R^5-alqu(en/in)iloC_{1-6}, NR^4R^5-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, NR^4R^5-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6}; donde cada uno de R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo formado por hidrógeno, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)ilo C_{1-6};

o sus sales farmacéuticamente aceptables; y

donde la fórmula 8 es:



(8)

donde: q es 0 o 1;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno y aril-alqu(en/in)iloC_{1-6} opcionalmente sustituido, siempre que R^1 y R^2 no

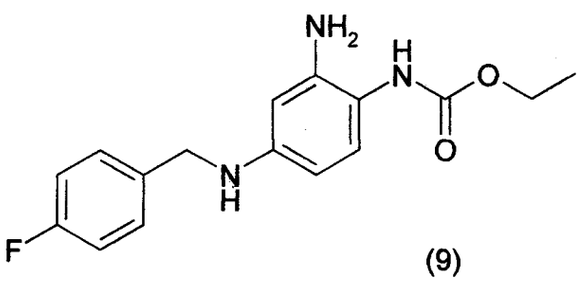
sean ambos hidrógeno, o R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional;

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, amino, alqu(en/in)iloC_{1-6}, cicloalqu(en)iloC_{3-8}, halo-alqu(en/in)iloC_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloC_{3-8}, alqu(en/in)iloxi C_{1-6}, cicloalqu(en)iloxi C_{3-8}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}, halo-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}, halo-cicloalqu(en)iloxi C_{3-8} y halo-cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloxi C_{1-6}, siempre que R^3 y R^4 no sean ambos hidrógeno;

R^5 se selecciona del grupo formado por alqu(en/in)ilo C_{1-10}, cicloalqu(en)il C_{3-8}-alqu(en/in)iloC_{1-6}, aril-alqu(en/in)ilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido;

o sus sales farmacéuticamente aceptables; y

donde la fórmula 9 es:



(9)

o su sal farmacéuticamente aceptable.

85. El método de acuerdo con la reivindicación 84 en donde el compuesto se selecciona del grupo formado por: .

Ester etílico del ácido N-(2-amino-4-(4-fluorobencilamino)-fenil) carbámico; 2-ciclopentil-N-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-acetamida;

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

N-(4,6-dimetil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-2-(4—fluoro-henil)-acetamida;

(2,6-difluoro-4-morfolin-4-il-fenil-) amida del ácido hexanoico

2-ciclopentil-N-(4,6-dimetil-2-morofolin-4-il-pirimidin-5-il)-acetamida;

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

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

Ester etílico del ácido [2-amino-4-(2,4,6-trimetil-bencilamino)-fenil] carbámico y

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

86. El método de acuerdo con la reivindicación 84 o la reivindicación 85 donde se reducen los síntomas positivos de la esquizofrenia.

87. El método de acuerdo con la reivindicación 84 o con la reivindicación 85 donde se reducen los síntomas negativos de la esquizofrenia.

88. El método de acuerdo con la reivindicación 84 o con la reivindicación 85 donde se reducen los síntomas cognitivos de la esquizofrenia.

89. El método de acuerdo con la reivindicación 84 o la reivindicación 85 donde se reducen uno o más de los síntomas positivos, negativos y cognitivos de la esquizofrenia.

90. El método de acuerdo con la reivindicación 83 donde se reducen los síntomas de uno o más de los subtipos de esquizofrenia seleccionados del grupo formado por el subtipo catatónico, el subtipo paranoide, el subtipo desorganizado y el subtipo residual.

91. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 84-90 donde dicho compuesto capaz de aumentar selectivamente el flujo de iones a través de los canales de potasio KCNQ es eficaz en un modelo predictivo de un potencial antisicótico de dicho compuesto.

92. El método de acuerdo con la reivindicación 91 donde dicho modelo se selecciona del grupo formado por el ensayo de hiperactividad severa

inducida por estimulantes, el ensayo de hiperactividad sensibilizada inducida por anfetamina, el ensayo de evitación condicionada, el ensayo de disparo espontáneo de células DA mesolímbicas y el ensayo de nado forzado en ratones.

93. El método de acuerdo con la reivindicación 91 o con la reivindicación 92 donde dicho compuesto es eficaz en más de un modelo predictivo de un potencial antisicótico de dicho compuesto.

94. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 84-93 donde dicho compuesto no manifiesta en grado razonable alguno ningún efecto secundario asociado con los compuestos conocidos para tratar la esquizofrenia.

95. El método de acuerdo con la reivindicación 94 donde dichos efectos secundarios asociados con los compuestos conocidos para tratar la esquizofrenia son mediados directamente a través de la modulación de receptores D2 de dopamina.

96. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 84-95 donde dicho compuesto es administrado en una cantidad de más de 1 mg/día.

97. El método de acuerdo con la reivindicación 96 donde dicho compuesto es administrado en una cantidad de más de 5 mg/día, más de 10 mg/día o más de 50 mg/día.

98. El método de acuerdo con la reivindicación 104 o con la reivindicación 105 (sic) donde dicha cantidad es administrada una vez al día o más de una vez al día.

99. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 84-98 donde dicho compuesto tiene un rápido inicio de la acción.

100. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 84-99 donde los síntomas de la esquizofrenia son reducidos más rápidamente que con los compuestos conocidos para tratar dichos síntomas de esquizofrenia.

101. El método de acuerdo con la reivindicación 99 o con la reivindicación 100 donde los síntomas de la esquizofrenia son reducidos después de dos semanas, preferentemente después de una semana, aun más preferentemente dentro de la semana, aun más preferentemente después de dos días, incluso más preferentemente dentro de dos días y con máxima preferencia después de un día.

102. Uso de un abridor de los canales selectivos de potasio KCNQ para la preparación de una composición farmacéutica para tratar o reducir los síntomas de la esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-101.

103. Un método de selección de un compuesto, el cual es un abridor de los canales KCNQ selectivos y el cual es capaz de tener un potencial antisicótico que comprende los pasos de:

a. seleccionar un abridor KCNQ;

b. contra-seleccionar contra otros canales y/o receptores, y

c. ensayar el compuesto en un modelo predictivo de un potencial antisicótico.

104. Uso de un compuesto obtenible mediante el método de acuerdo con la reivindicación 103 para el tratamiento de la esquizofrenia.

444

Resumen

La invención se refiere a un método novedoso para tratar o reducir los síntomas de la esquizofrenia, consistiendo dicho método en administrar a un huésped que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto capaz de aumentar selectivamente el flujo de iones a través de los canales de potasio KCNQ. Adicionalmente, la invención se refiere al uso de abridores de los canales selectivos de potasio KCNQ para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o reducción de los síntomas de la esquizofrenia y síntomas, trastornos y enfermedades relacionados. Adicionalmente, la invención se refiere a un método para seleccionar un compuesto, el cual es un abridor de los canales selectivos de potasio KCNQ y el cual es capaz de tener un potencial antisicótico.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DK2007/050013

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/136 A61K31/167 A61K31/44 A61K31/505 A61K31/506
A61P25/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/080950 A (LUNDBECK & CO AS H [DK]; GREVE DANIEL RODRIGUEZ [DK]; ROTTLAENDER MARI) 23 September 2004 (2004-09-23) page 82 - page 83	103,104
X	WO 2005/087754 A (LUNDBECK & CO AS H [DK]; WENZEL TORNOEE CHRISTIAN [DK]; ROTTLAENDER MA) 22 September 2005 (2005-09-22) page 73	103,104
X	WO 2004/060880 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]) 22 July 2004 (2004-07-22) the whole document page 22, line 13	1-81, 102,104

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
31 May 2007	12/06/2007

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Economou, Dimitrios

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DK2007/050013

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004/106621 A1 (WU YONG-JIN [US] ET AL) 3 June 2004 (2004-06-03) paragraphs [0012], [0062] the whole document	1-81, 102,104
X	WO 02/062295 A (ICAGEN INC [US]; MCNAUGHTON-SMITH GRANT [US]; FRITCH PAUL CHRISTOPHER) 15 August 2002 (2002-08-15) the whole document page 13, line 9; example 11	1,2, 5-11,16, 18,21, 24, 34-36, 39-43, 102-104
X	WO 2005/025293 A (ICAGEN INC [US]; MCNAUGHTON-SMITH GRANT ANDREW [US]; AMATO GEORGE SALV) 24 March 2005 (2005-03-24) paragraph [0052] the whole document	1,2, 5-11,18, 21,24, 34-36, 39-43, 102,104
P,X	HANSEN, H.,H. ET AL.: "The KCNQ Channel Opener Retigabine Inhibits the Activity of Mesencephalic Dopaminergic Systems of the Rat" THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, vol. 318, no. 3, September 2006 (2006-09), pages 1006-1019, XP009084511 USA the whole document abstract page 1018, right-hand column, last paragraph	1-104

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/DK2007/050013

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004080950 A	23-09-2004	AU 2004220424 A1	23-09-2004
		BR PI0408205 A	14-02-2006
		CA 2519061 A1	23-09-2004
		EP 1606247 A1	21-12-2005
		JP 2006520333 T	07-09-2006
		MX PA05009282 A	05-10-2005
WO 2005087754 A	22-09-2005	AR 049784 A1	06-09-2006
		AU 2005221762 A1	22-09-2005
		CA 2559397 A1	22-09-2005
		EP 1727809 A1	06-12-2006
		NO 20064599 B	08-12-2006
		US 2006167248 A1	27-07-2006
WO 2004060880 A	22-07-2004	AU 2003296481 A1	29-07-2004
US 2004106621 A1	03-06-2004	NONE	
WO 02062295 A	15-08-2002	CA 2436461 A1	15-08-2002
		EP 1363884 A2	26-11-2003
WO 2005025293 A	24-03-2005	AU 2004272104 A1	24-03-2005
		CA 2536633 A1	24-03-2005
		EP 1663237 A2	07-06-2006
		JP 2007505143 T	08-03-2007

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl: **A61K 031/136**
22) Fecha de solicitud:	(71)Solicitante(s) **H. LUNDBECK A/S**
(30) Prioridad (31) ***Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País*** **PA 2006 00175** **07/02/2006** **DK**	(72) Inventor(es) **HENRIETTE HUSUM BAK-JENSEN Y OTROS**
	(74) Apoderado: **EMILIO FERRERO**
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 07/09/2008 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 02/02/2007 No. de solicitud PCT/DK2007/050013	(87) Publicación internacional Fecha: 16/08/2007 N° publicación: ***WO 2007/090409 A1***

(54) Titulo: **METODO PARA TRATAR O REDUCIR LOS SINTOMAS DE LA ESQUIZOFRENIA**

Reivindicación(es):

1. Un método para tratar o reducir los síntomas de la esquizofrenia, comprendiendo dicho método administrar a un huésped que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto capaz de aumentar selectivamente el flujo de iones a través de los canales de potasio KCNQ.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1 donde se reducen los síntomas positivos de la esquizofrenia.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 1 donde se reducen los síntomas negativos de la esquizofrenia.

4. El método de acuerdo con la reivindicación 1 donde se reducen los síntomas cognitivos de la esquizofrenia.

5. El método de acuerdo con la reivindicación 1 donde se reducen uno o más síntomas positivos, negativos y cognitivos de la esquizofrenia.

6. El método de acuerdo con la reivindicación 1 donde los síntomas de uno o más de los subtipos de la esquizofrenia son seleccionados entre el grupo formado por el subtipo catatónico, el subtipo paranoide, el subtipo desorganizado y el subtipo residual son reducidos.

7. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 donde dicho compuesto capaz de aumentar selectivamente el flujo de iones a través de los canales de potasio KCNQ es eficaz en un modelo predictivo de potencial antisicótico de dicho compuesto.

8. El método de acuerdo con la reivindicación 7 donde dicho modelo se selecciona del grupo formado por el ensayo para la hiperactividad severa inducida por estimulantes, el ensayo de hiperactividad sensibilizada inducida por anfetamina, el ensayo de evitación condicionada, el ensayo de disparo espontáneo de células DA mesolímbicas y el ensayo de nado forzado en ratones.

9. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7-8 donde dicho compuesto es eficaz en más de un modelo predictivo de u potencial antisicótico de dicho compuesto.

10. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 donde dicho compuesto no manifiesta en grado razonable alguno, ningún efecto secundario asociado con el mecanismo de acción de los compuestos conocidos para tratar la esquizofrenia.

11. El método de acuerdo con la reivindicación 10 donde dichos efectos secundarios asociados con los compuestos conocidos para tratar la esquizofrenia son mediados directamente a través de la modulación del receptor D2 de dopamina.

12. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11 donde dicho compuesto es administrado en una cantidad de más de 1 mg/día.

13. El método de acuerdo con la reivindicación 12 donde dicho compuesto es administrado en una cantidad de más de 5 mg/día, más de 10 mg/día o más de 50 mg/día.

14. El método de acuerdo con la reivindicación 12 o 13 donde dicha cantidad es administrada una vez al día o más de una vez al día.

15. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14 donde dicho compuesto tiene un rápido inicio de acción.

16. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14 donde los síntomas de la esquizofrenia son reducidos más rápidamente que con los compuestos conocidos para tratar dichos síntomas de esquizofrenia.

17. El método de acuerdo con la reivindicación 15 o con la reivindicación 16 donde los síntomas de la esquizofrenia son reducidos después de dos semanas, preferentemente después de una semana, aun más preferentemente en una semana, incluso más preferentemente después de dos días, incluso más preferentemente dentro de los dos días y con máxima preferencia después de un día.

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

449

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-081401- -00000-0000

Fecha: 2008-08-05 16:09:13 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 449

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 58,115
FECHA : JULIO 21 DE 2008

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	664062	21/07/2008	50,380,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL : $	501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

C/C 9003-891-080-6

450

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-081401- -00000-0000

Fecha: 2008-08-05 16:09:13 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 449

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [X] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- Descripción de la invención [X]
- Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA [X] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha 05-08-08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 451

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
H. LUNDBECK A/S

REFERENCIA	Radicación No.	8 81401
	Solicitud internacional	PCT/DK2007/050013
	Fecha inicio fase nacional	07/09/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	6799
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 16 SET 2008

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa11