

(11) Número de Publicação: **PT 1931335 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 31/416 (2007.10) **C07D 231/54** (2007.10)
C07D 401/12 (2007.10) **C07D 403/12** (2007.10)
A61P 3/00 (2007.10) **A61P 25/00** (2007.10)

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

(22) Data de pedido: 2006.09.22	(73) Titular(es): JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. TURNHOUTSEBAAN 30 2340 BEERSE BE
(30) Prioridade(s): 2005.09.23 US 719884 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2008.06.18	(72) Inventor(es): FINA LIOTTA US XIA MINGDE US LU HUAJUN US PAN MENG US MICHAEL P.WACHTER US
(45) Data e BPI da concessão: 2010.02.25 056/2010	(74) Mandatário: ELSA MARIA MARTINS BARREIROS AMARAL CANHÃO PT RUA DO PATROCÍNIO 94 1399-019 LISBOA

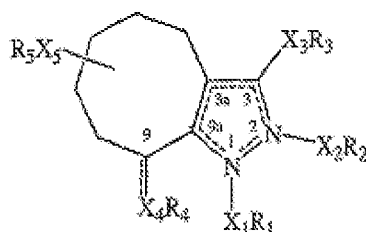
(54) Epígrafe: **MODULADORES CANABINÓIDES DE HEXA-HIDROCICLOOCTIL-PIRAZOLE**

(57) Resumo:

RESUMO

"MODULADORES CANABINÓIDES DE HEXA-HIDROCICLOOCTIL-PIRAZOLE"

Esta invenção refere-se a um composto modulador canabinóide hexa-hidro-ciclooctilpirazole de fórmula (I): e um método da utilização no tratamento, melhoria ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por um receptor canabinóide.



DESCRIÇÃO

"MODULADORES CANABINÓIDES DE HEXA-HIDROCICLOOCTIL-PIRAZOLE"

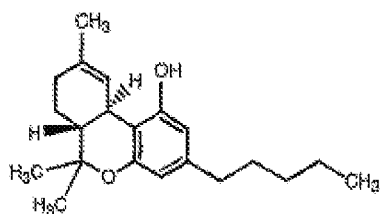
Este pedido reivindica prioridade do Pedido Provisório da Patente U.S. Nº de Série 60/719884, apresentado em 23 de Setembro de 2005.

CAMPO DA INVENÇÃO

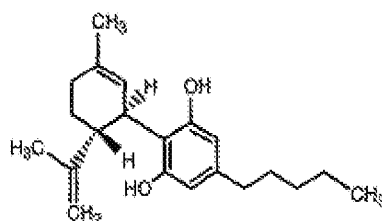
Esta invenção refere-se a compostos moduladores canabinóides (CB) de hexa-hidro-ciclooctilpirazole para utilização no tratamento, melhoria ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada pelo receptor canabinóide.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Antes da descoberta dos receptores canabinóides CB1 e CB2, o termo canabinóide era utilizado para descrever os componentes biologicamente activos da *cannabis sativa*, os mais abundantes, dos quais eram o delta-9-tetra-hidrocanabinol (THC) e canabidiol.



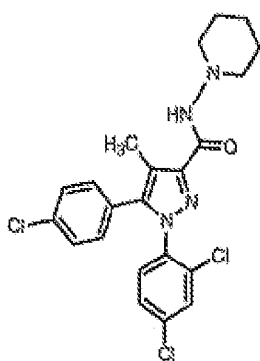
THC



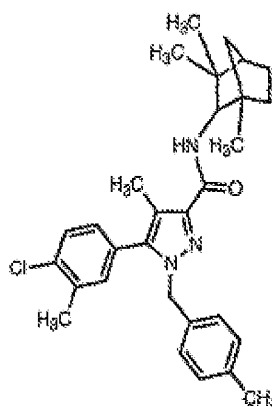
CANABIDIOL

O THC é um agonista parcial, moderadamente potente, dos receptores CB1 e CB2 e é considerado o “canabinóide clássico”, um termo agora utilizado para referir outros análogos e derivados que estão estruturalmente relacionados com o núcleo dibenzopirano tricíclico do THC. O termo “canabinóide não clássico”, refere-se a agonistas canabinóides estruturalmente relacionados com o canabidiol.

As investigações farmacológicas estão concentradas em moduladores selectivos do receptor CB da classe estrutural pirazole que incluem o SR 141716A (o sal monoclóridato do SR 141716) e o SR 144528.



SR 141716



SR 144528

Os moduladores canabinóides pirazole são uma de entre as muitas classes estruturais diferentes que têm ajudado no desenvolvimento da farmacologia do CB, ajudaram a determinar os efeitos biológicos mediados pelos receptores canabinóides, irão conduzir a posterior refinamento dos actuais compostos e serão uma fonte de novas classes químicas no futuro.

Determinados compostos (incluindo SR 141716, SR 144528 e semelhantes) que foram originalmente classificados como antagonistas selectivos, são agora considerados como actuando como “agonistas inversos”, em vez de antagonistas puros. Os agonistas inversos têm a capacidade para diminuir o nível constitutivo da activação do receptor na ausência de um agonista, em vez de apenas bloquear a activação induzida pela ligação do agonista ao receptor. A actividade constitutiva dos receptores CB tem implicações importantes uma vez que existe um nível de sinalização contínua por ambos os CB1 e CB2, mesmo na ausência de um agonista. Por exemplo, o SR 141716A aumenta os níveis proteicos de CB1 e sensibiliza as células para a acção do agonista, indicando assim que os agonistas inversos podem ser outra classe de ligandos utilizada para modular o sistema endocanabinóide e as vias de sinalização a jusante, activadas pelos receptores CB.

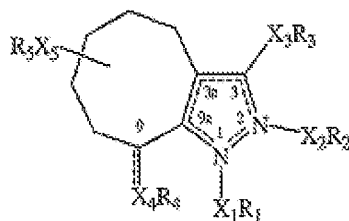
O Pedido PCT WO2006/030124 descreve derivados pirazole como agonistas do receptor CB1 ou CB2.

Os avanços na síntese de ligandos CB e canabimiméticos reforçaram o desenvolvimento da farmacologia do receptor e proporcionaram provas para a existência de sub-tipos adicionais de receptores canabinóides. No entanto, ainda existe uma necessidade actual para a identificação e desenvolvimento de

moduladores canabinóides do receptor CB1 ou CB2 para o tratamento de várias síndromes, distúrbios e doenças modulados pelo receptor CB.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Esta invenção refere-se a um composto da fórmula (I):



ou um seu sal, isómero ou polimorfo, em que

as linhas a tracejado entre as posições 2-3 e posições 3a-9a na fórmula (I) representam as localizações para cada das duas ligações duplas presentes quando X_1R_1 está presente;

as linhas a tracejado entre as posições 3-3a e posições 9a-1 na fórmula (I) representam as localizações para cada das duas ligações duplas presentes quando X_2R_2 está presente;

a linha a tracejado entre a posição 9 e X_4R_4 na fórmula (I) representa a localização para uma ligação dupla;

X_1 está ausente ou é alquilenos inferior;

X_2 está ausente ou é alquilenos inferior;

em que está presente apenas um de X_1R_1 e X_2R_2 ;

X_3 está ausente, ou é alquileno inferior, alquilideno inferior ou -NH-;

quando a linha a tracejado entre a posição 9 e X_4R_4 está ausente, X_4 está ausente ou é alquileno inferior;

quando a linha a tracejado entre a posição 9 e X_4R_4 está presente, X_4 está ausente;

X_5 está ausente ou é alquileno inferior;

R_1 é seleccionado de hidrogénio, alquilo (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo, hidroxilo ou alcoxilo inferior), alquilo-sulfonilo inferior, arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} ou heterociclilo, em que arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} ou heterociclilo é cada, opcionalmente, substituído em uma ou mais posições com halogéneo, aminossulfonilo, alquil-aminossulfonilo inferior, alquilo (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo, hidroxilo ou alcoxilo inferior), hidroxilo ou alcoxilo (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo ou hidroxilo);

R_2 é seleccionado de hidrogénio, alquilo (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo, hidroxilo ou alcoxilo inferior), alquil-sulfonilo inferior, arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} ou heterociclilo, em que arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} ou heterociclilo é cada, opcionalmente, substituído em uma ou mais posições com halogéneo, aminossulfonilo, alquil-aminossulfonilo inferior, alquilo

(opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo, hidroxilo ou alcoxilo inferior), hidroxilo ou alcoxilo (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo ou hidroxilo);

R_3 é $-C(O)-Z_1(R_6)$, $-SO_2-NR_7-Z_2(R_8)$ ou $-C(O)-NR_9-Z_3(R_{10})$;

quando a linha a tracejado entre a posição 9 e X_4R_4 está ausente, X_4 está ausente ou é alquilenos inferior e R_4 é hidrogénio, hidroxilo, alquilenos inferior, alcoxilo inferior, halogéneo, arilo, cicloalquilenos C_3-C_{12} ou heterociclico, em que arilo, cicloalquilenos C_3-C_{12} ou heterociclico é cada, opcionalmente, substituído em uma ou mais posições com hidroxilo, oxo, alquilenos inferior (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo, hidroxilo ou alcoxilo inferior), alcoxilo inferior (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo ou hidroxilo) ou halogéneo;

quando a linha a tracejado entre a posição 9 e X_4R_4 está presente, X_4 está ausente e R_4 é CH-arilo ou CH-heterociclico, em que arilo ou heterociclico é cada, opcionalmente, substituído em uma ou mais posições com hidroxilo, oxo, alquilenos inferior, alcoxilo inferior ou halogéneo;

R_5 está ausente, hidroxilo, halogéneo, amino, aminoalquilenos, alquilenos (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo, hidroxilo ou alcoxilo inferior), alcoxilo (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo ou hidroxilo), carboxilo, carbonilalcoxilo, carbamoilo, carbamoilalquilenos, arilo, ariloxilo, arilalcoxilo ou heterociclico;

R₆ é arilo, cicloalquiloC₃-C₁₂ ou heterociclilo, em que arilo, cicloalquiloC₃-C₁₂ ou heterociclilo é cada, opcionalmente, substituído com um ou mais hidroxilo, oxo, halogéneo, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo, hidroxilo ou alcoxilo inferior), alcoxilo (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo ou hidroxilo), carboxilo, carbonilalcoxilo, carbamoílo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxilo, arilalcoxilo ou heterociclilo;

R₇ é hidrogénio ou alquilo inferior;

R₈ é arilo, cicloalquiloC₃-C₁₂ ou heterociclilo, em que arilo, cicloalquiloC₃-C₁₂ ou heterociclilo é cada, opcionalmente, substituído com um ou mais hidroxilo, oxo, halogéneo, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo, hidroxilo ou alcoxilo inferior), alcoxilo (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo ou hidroxilo), carboxilo, carbonilalcoxilo, carbamoílo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxilo, arilalcoxilo ou heterociclilo;

R₉ é hidrogénio ou alquilo inferior;

R₁₀ é arilo, cicloalquiloC₃-C₁₂ ou heterociclilo, em que arilo, cicloalquiloC₃-C₁₂ ou heterociclilo é cada, opcionalmente, substituído com um ou mais hidroxilo, oxo, halogéneo, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo, hidroxilo ou alcoxilo inferior), alcoxilo (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo ou hidroxilo), carboxilo, carbonilalcoxilo, carbamoílo, carbamoilalquilo, aminossulfonilo,

alquil-aminossulfonilo inferior, arilo, ariloxilo, arilalcoxilo ou heterociclilo;

Z_1 e Z_2 estão, cada, ausentes ou são alquilo; e,

Z_3 está ausente, $-NH-$, $-SO_2-$ ou alquilo (em que alquilo é, opcionalmente, substituído em uma ou mais posições com halogéneo, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, carboxilo ou carbonilalcoxilo).

Um exemplo da presente invenção é um composto da fórmula (I) ou um seu sal, isómero ou polimorfo, em que X_1 está ausente ou é alquilenos inferior; e R_1 é seleccionado de hidrogénio, alquilo (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo, hidroxilo ou alcoxilo inferior), arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} ou heterociclilo, em que arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} ou heterociclilo é cada, opcionalmente, substituído em uma ou mais posições com halogéneo, alquilo (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo, hidroxilo ou alcoxilo inferior), hidroxilo ou alcoxilo (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo ou hidroxilo).

Um exemplo da presente invenção é um composto da fórmula (I) ou um seu sal, isómero ou polimorfo, em que X_1 está ausente; e R_1 é seleccionado de arilo ou cicloalquilo C_3-C_{12} , em que arilo é, opcionalmente, substituído em uma ou mais posições com halogéneo.

Um exemplo da presente invenção é um composto da fórmula (I) ou um seu sal, isómero ou polimorfo, em que R_3 é $-C(O)-Z_1(R_6)$, $-SO_2-NH-Z_2(R_8)$ ou $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$.

Um exemplo da presente invenção é um composto da fórmula (I) ou um seu sal, isómero ou polimorfo, em que R_3 é $-C(O)-Z_1(R_6)$; X_3 está ausente, ou é alquilenos inferior, alquilideno inferior ou $-NH-$; Z_1 está ausente ou é alquilo; e R_6 é arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} ou heterociclilo, em que arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} ou heterociclilo é cada, opcionalmente, substituído com um ou mais hidroxilo, oxo, halogéneo, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo, hidroxilo ou alcoxilo inferior), alcoxilo (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo ou hidroxilo), carboxilo, carbonilalcoxilo, carbamoilo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxilo, arilalcoxilo ou heterociclilo.

Um exemplo da presente invenção é um composto da fórmula (I) ou um seu sal, isómero ou polimorfo, em que R_3 é $-C(O)-Z_1(R_6)$; X_3 está ausente; Z_1 está ausente; e R_6 é heterociclilo.

Um exemplo da presente invenção é um composto da fórmula (I) ou um seu sal, isómero ou polimorfo, em que R_3 é $-C(O)-NR_9-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente, alquilenos inferior, alquilideno inferior ou $-NH-$; R_9 é hidrogénio ou é alquilo inferior; Z_3 está ausente, $-NH-$, $-SO_2-$ ou alquilo (em que alquilo é, opcionalmente, substituído em uma ou mais posições com halogéneo, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, carboxilo ou carbonilalcoxilo); e R_{10} é arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} ou heterociclilo, cada, opcionalmente, substituído com um ou mais hidroxilo, oxo, halogéneo, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo, hidroxilo ou alcoxilo inferior), alcoxilo (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo

ou hidroxilo), carboxilo, carbonilalcoxilo, carbamoílo, carbamoilalquilo, aminossulfonilo, alquil-aminossulfonilo inferior, arilo, ariloxilo, arilalcoxilo ou heterociclilo.

Um exemplo da presente invenção é um composto da fórmula (I) ou um seu sal, isómero ou polimorfo, em que R_3 é $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente; Z_3 está ausente, ou é $-NH-$ ou alquilo (em que alquilo é, opcionalmente, substituído em uma ou mais posições com halogéneo, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, carboxilo ou carbonilalcoxilo); e R_{10} é arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} ou heterociclilo, cada, opcionalmente, substituído com um ou mais hidroxilo, oxo, halogéneo, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo, hidroxilo ou alcoxilo inferior), alcoxilo, carboxilo, carbonilalcoxilo, arilo ou heterociclilo.

Um exemplo da presente invenção é um composto da fórmula (I) ou um seu sal, isómero ou polimorfo, em que R_3 é $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente; Z_3 está ausente ou é alquilo; e R_{10} é cicloalquilo C_3-C_{12} , opcionalmente, substituído com um ou mais hidroxilo, oxo, halogéneo, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo, hidroxilo ou alcoxilo inferior), alcoxilo, carboxilo, carbonilalcoxilo, arilo ou heterociclilo.

Um exemplo da presente invenção é um composto da fórmula (I) ou um seu sal, isómero ou polimorfo, em que R_3 é $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente; Z_3 está ausente ou é alquilo; e R_{10} é cicloalquilo C_3-C_{12} , opcionalmente, substituído com um ou mais alquilo ou carbonilalcoxilo.

Um exemplo da presente invenção é um composto da fórmula (I) ou um seu sal, isómero ou polimorfo, em que R_3 é $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente; Z_3 está ausente, ou é $-NH-$ ou alquilo (em que alquilo é, opcionalmente, substituído em uma ou mais posições com halogéneo, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, carboxilo ou carbonilalcoxilo); e R_{10} é arilo, opcionalmente, substituído com um ou mais hidroxilo, oxo, halogéneo, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo, hidroxilo ou alcoxilo inferior), alcoxilo, carboxilo, carbonilalcoxilo, arilo ou heterociclilo.

Um exemplo da presente invenção é um composto da fórmula (I) ou um seu sal, isómero ou polimorfo, em que R_3 é $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente; Z_3 está ausente, ou é $-NH-$ ou alquilo; e R_{10} é arilo, opcionalmente, substituído com um ou mais halogéneos.

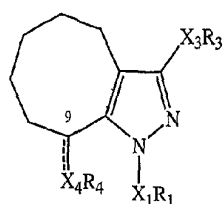
Um exemplo da presente invenção é um composto da fórmula (I) ou um seu sal, isómero ou polimorfo, em que R_3 é $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente; Z_3 está ausente ou é alquilo (em que alquilo é, opcionalmente, substituído em uma ou mais posições com halogéneo, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, carboxilo ou carbonilalcoxilo); e R_{10} é heterociclilo, opcionalmente, substituído com um ou mais alquilo.

Um exemplo da presente invenção é um composto da fórmula (I) ou um seu sal, isómero ou polimorfo, em que a linha a tracejado entre a posição 9 e X_4R_4 está ausente; X_4 está ausente; e R_4 é hidrogénio.

Um exemplo da presente invenção é um composto da fórmula (I) ou um seu sal, isómero ou polimorfo, em que a linha a tracejado entre a posição 9 e X_4R_4 está presente, X_4 está ausente e R_4 é CH-arilo, opcionalmente, substituído no arilo, em uma ou mais posições com halogéneo.

Um exemplo da presente invenção é um composto da fórmula (I) ou um seu sal, isómero ou polimorfo, em que X_5 está ausente e R_5 está ausente.

Um exemplo da presente invenção é um composto da fórmula (Ia):



ou um seu sal, isómero ou polimorfo, em que X_1 está ausente; X_3 está ausente; quando a linha a tracejado entre a posição 9 e X_4R_4 está ausente, X_4 está ausente e R_4 é hidrogénio; quando a linha a tracejado entre a posição 9 e X_4R_4 está presente, X_4 está ausente e R_4 é CH-arilo, em que arilo é, opcionalmente, substituído em uma ou mais posições com halogéneo; R_1 é seleccionado de arilo ou cicloalquilo C_3-C_{12} , em que arilo é, opcionalmente, substituído em uma ou mais posições com halogéneo; R_3 é $-C(O)-Z_1(R_6)$ ou $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; R_6 é heterociclilo; R_{10} é arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} ou heterociclilo, em que arilo ou cicloalquilo C_3-Q_2 é cada, opcionalmente, substituído com um ou mais halogéneos, alquilos ou carbonilalcoxilos; Z_1 está ausente; e Z_3 está ausente, ou é $-NH-$ ou alquilo.

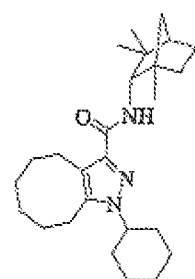
Um exemplo da presente invenção é um composto da fórmula (Ia) ou um seu sal, isómero ou polimorfo, em que X_1R_1 , X_3R_3 e X_4R_4 são seleccionados, de um modo dependente, de

Cpt	X_1R_1	X_3R_3	X_4R_4
1	ciclo-hexilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ - biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	H
2	ciclo-hexilo	C(O)NH-CH ₂ -adamantan-1-ilo	H
3	ciclopentilo	C(O)NH-CH ₂ -adamantan-1-ilo	H
4	ciclo-hexilo	C(O)NH-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ - biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	H
5	ciclopentilo	C(O)NH-CH(CH ₃)-adamantan-1-ilo	H
6	ciclo-hexilo	C(O)NH-CH(CH ₃)-adamantan-1-ilo	H
7	ciclopentilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ - biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	H
8	ciclobutilo	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ - biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	H
9	ciclobutilo	C(O)NH-CH ₂ -adamantan-1-ilo	H
10	ciclobutilo	C(O)NH-CH(CH ₃)-adamantan-1-ilo	H
11	2,4-Cl ₂ - fenilo	C(O)NHNH-(2,4-Cl ₂)-fenilo	(E)-4-F- benzilideno
12	2,4-Cl ₂ - fenilo	C(O)NH-(R-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-F- benzilideno
13	2,4-Cl ₂ - fenilo	C(O)NH-(R-CH)(piridin-2-il)- CH ₃	(E)-4-F- benzilideno
14	2,4-Cl ₂ - fenilo	C(O)-piperidin-1-ilo	(E)-4-F- benzilideno
15	2,4-Cl ₂ - fenilo	C(O)NH-(S-CH)(fenil)-CH ₃	(E)-4-F- benzilideno
16	2,4-Cl ₂ -	C(O)NH-(S-CH)(ciclo-hexil)-CH ₃	(E)-4-F-

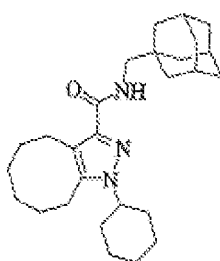
(continuação)

Cpt	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃	X ₄ R ₄
	fenilo		benzilideno
17	2,4-Cl ₂ - fenilo	C(O)NH-(R-CH) (ciclo-hexil)-CH ₃	(E)-4-F- benzilideno
18	2,4-Cl ₂ - fenilo	C(O)NH-hexa-hidro- ciclopenta[c]pirrol-2-ilo	(E)-4-F- benzilideno
19	2,4-Cl ₂ - fenilo	C(O)NH-piperidin-1-ilo	(E)-4-F- benzilideno

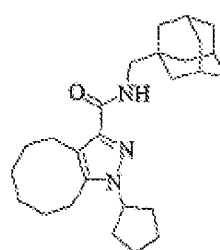
Os compostos da Fórmula (I) e as suas formas farmacêuticamente aceitáveis, incluem aquelas seleccionadas de:



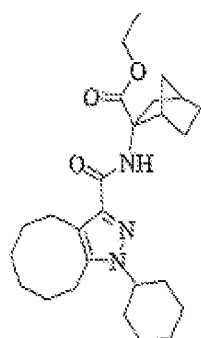
Cpd 1



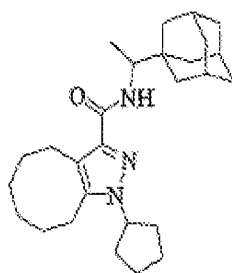
Cpd 2



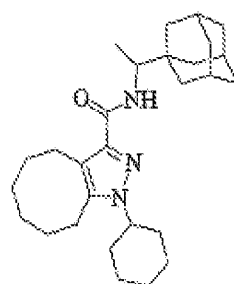
Cpd 3



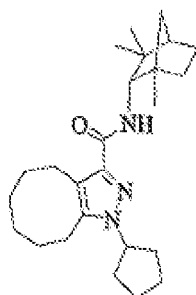
Cpd 4



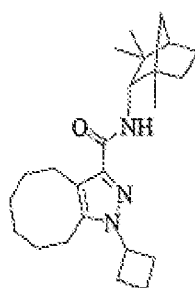
Cpd 5



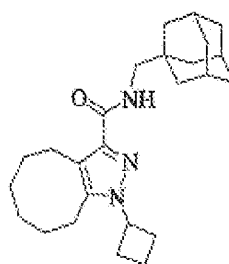
Cpd 6



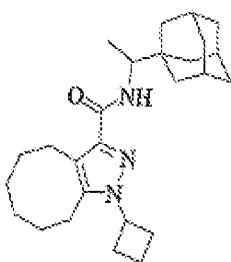
Cpd 7



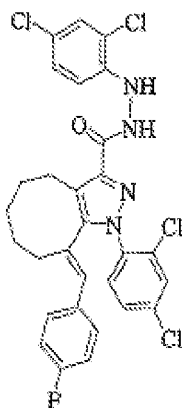
Cpd 8



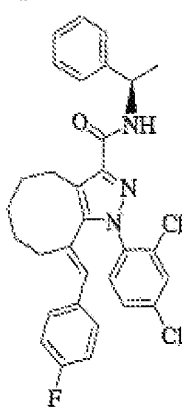
Cpd 9



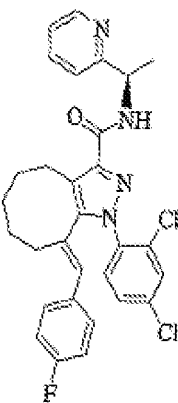
Cpd 10



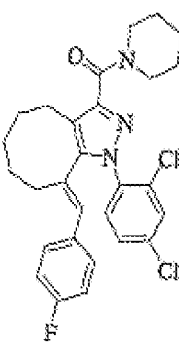
Cpd 11



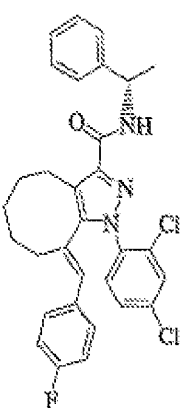
Cpd 12



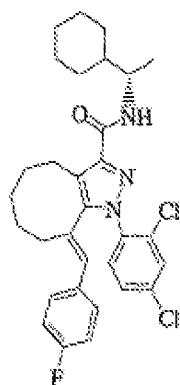
Cpd 13



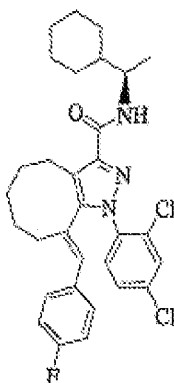
Cpd 14



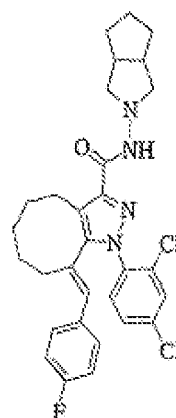
Cpd 15



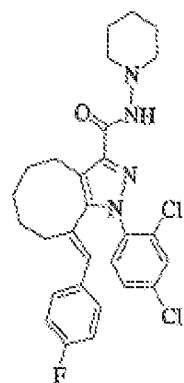
Cpd 16



Cpd 17



Cpd 18



Cpd 19

Definições

Como aqui utilizado, os seguintes termos têm os seguintes significados:

O termo “alquilo” significa um radical hidrocarboneto monovalente de cadeia linear ou ramificada saturada com até 10 átomos de carbono. Alquilo inclui tipicamente, mas não está limitado a metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo e semelhantes.

O termo "alquilo inferior" significa um radical alquilo com até 4 átomos de carbono. O ponto de ligação pode ser em qualquer átomo de carbono do alquilo ou alquilo inferior e, quando posteriormente substituído, as variáveis do substituinte podem ser colocadas em qualquer átomo de carbono.

O termo "alquileno" significa um grupo de ligação hidrocarboneto monovalente de cadeia linear ou ramificada saturada com até 10 átomos de carbono, pelo qual o grupo de ligação é derivado pela remoção de um átomo de hidrogénio de cada dos dois átomos de carbono. Alquileno inclui tipicamente, mas não está limitado a metileno, etileno, propileno, isopropileno, n-butileno, t-butileno, pentileno, hexileno, heptileno e semelhantes. O termo "alquileno inferior" significa um grupo de ligação alquileno com até 4 átomos de carbono. O ponto de ligação pode ser em qualquer átomo de carbono do alquileno ou alquileno inferior e, quando posteriormente substituído, as variáveis de substituinte podem ser colocadas em qualquer átomo de carbono.

O termo "alquilideno" significa um grupo de ligação alquileno com 1 a 10 átomos de carbono com, pelo menos, uma ligação dupla formada entre dois átomos de carbono adjacentes, em que a dupla ligação é derivada por remoção de um átomo de hidrogénio de cada um dos dois átomos de carbono. Os átomos podem estar orientados relativamente à dupla ligação na conformação *cis* (E) ou *trans* (Z). Alquilideno inclui, tipicamente, mas não está limitado a metilideno, vinilideno, propilideno, iso-propilideno, metalileno, alilideno (2-propenilideno), crotileno (2-butenileno), prenileno (3-metil-2-butenileno) e semelhantes. O termo "alquilideno inferior" significa um radical ou grupo de ligação com 1 a 4 átomos de

carbono. O ponto de ligação pode ser em qualquer átomo de carbono do alquilideno ou alquilideno inferior e, quando posteriormente substituído, as variáveis de substituinte podem ser colocadas em qualquer átomo de carbono.

O termo "alcoxilo" significa um radical alquilo, alquilenos ou alquilideno com até 10 átomos de carbono ligado via um átomo de oxigénio, pelo qual o ponto de ligação é formado pela remoção do átomo de hidrogénio de um substituinte hidróxido de um radical derivado. O termo "alcoxilo inferior" significa um radical alquilo, alquilenos ou alquilideno com até 4 átomos de carbono. Alcoxilo inferior inclui tipicamente, mas não está limitado a metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo e semelhantes. Quando substituído posteriormente, as variáveis de substituinte podem ser colocadas em qualquer átomo de carbono do alcoxilo.

O termo "cicloalquilo" significa um sistema de anel ou grupo de ligação hidrocarboneto monocíclico, policíclico ou em ponte, saturado ou parcialmente insaturado. Um anel com 3 a 20 átomos de carbono pode ser designado por cicloalquiloC₃₋₂₀; um anel com 3 a 12 átomos de carbono pode ser designado por cicloalquiloC₃₋₁₂, um anel com 3 a 8 átomos de carbono pode ser designado por cicloalquiloC₃₋₈ e semelhantes.

Cicloalquilo inclui, tipicamente, mas não está limitado a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-hexenilo, ciclo-heptilo, ciclooctilo, indanilo, indenilo, 1,2,3,4-tetra-hidro-naftalenilo, 5,6,7,8-tetra-hidro-naftalenilo, 6,7,8,9-tetra-hidro-5H-benzociclo-heptenilo, 5,6,7,8,9,10-hexa-hidro-benzociclooctenilo, fluorenilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.1.1]heptilo,

1,4-ditiano, tiomorfolino, piridazino, pirimidino, pirazino, piperazino, azepano, indolizino, indolo, isoindolo, 3H-indolo, indolino, benzo[b]furilo, benzo[b]tienilo, 1H-indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, purino, 4H-quinolizino, quinolino, isoquinolino, cinnolino, ftalazino, quinazolino, quinoxalino, 1,8-naftiridino, pteridino, quinuclidino, hexa-hidro-1,4-diazepino, 1,3-benzodioxolilo (também conhecido como 1,3-metilenedioxifenilo), 2,3-di-hidro-1,4-benzodioxino (também conhecido como 1,4-etilenodioxifenilo), benzo-di-hidro-furilo, benzo-tetra-hidro-pirano, benzo-di-hidro-tienilo, 5,6,7,8-tetra-hidro-4H-ciclo-hepta(b)tienilo, 5,6,7-tri-hidro-4H-ciclo-hexa(b)tienilo, 5,6-di-hidro-4H-ciclopenta(b)tienilo, 2-aza-biciclo[2.2.1]heptilo, 1-aza-biciclo[2.2.2]octilo, 8-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 7-oxa-biciclo[2.2.1]heptilo e semelhantes.

O termo "arilo" significa um sistema de anel ou grupo de ligação hidrocarboneto insaturado, policíclico ou monocíclico conjugado ao electrão π , com 6, 9, 10 ou 14 átomos de carbono. Um radical arilo é derivado pela remoção de um átomo de hidrogénio de um único átomo de carbono do anel. Um grupo de ligação arileno é derivado pela remoção de dois átomos de hidrogénio de cada um dos dois átomos de carbono do anel. Arilo inclui tipicamente, mas não está limitado a fenilo, naftalenilo, azuleno, antraceno e semelhantes.

O termo "amino" significa um radical da fórmula ou -NH_2 .

O termo "aminoalquilo" significa um radical da fórmula -NH-alquilo ou -N(alquilo)_2 .

O termo "aminossulfonilo" significa um radical da fórmula ou $-\text{SO}_2\text{NH}_2$.

O termo "arilalcoxilo" significa um radical da fórmula $-\text{O}$ -alquil-arilo.

O termo "ariloxilo" significa um radical da fórmula $-\text{O}$ -arilo.

O termo "carbamoílo" significa um radical da fórmula ou $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

O termo "carbamoilalquilo" significa um radical da fórmula $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -alquilo ou $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo})_2$.

O termo "carbonilalcoxilo" significa um radical da fórmula $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo.

O termo "carboxilo" significa um radical da fórmula $-\text{COOH}$ ou $-\text{CO}_2\text{H}$.

O termo "halo" ou "halogéneo" significa fluoro, cloro, bromo ou iodo.

O termo "alquil-amino inferior" significa um radical da fórmula $-\text{NH}$ -alquilo ou $-\text{N}(\text{alquilo})_2$.

O termo "alquil-aminossulfonilo inferior" significa um radical da fórmula $-\text{SO}_2\text{NH}$ -alquilo ou $-\text{SO}_2\text{N}(\text{alquilo})_2$.

O termo "alquil-sulfonilo inferior" significa um radical da fórmula $-\text{SO}_2$ -alquilo ou $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo})_2$.

O termo "substituído" significa que um ou mais átomos de hidrogénio num núcleo de molécula foram substituídos com um ou mais radicais ou grupos de ligação, em que o grupo de ligação, por definição, é também substituído. Um especialista na técnica espera, de um modo óptimo, que a capacidade de um radical ou grupo de ligação particular para substituir um átomo de hidrogénio resulte num núcleo de molecular quimicamente estável.

O termo "seleccionado de um modo dependente" significa que está presente uma ou mais variáveis de substituinte em uma combinação especificada (e. g., grupos de substituintes que normalmente aparecem em uma lista tabular).

A nomenclatura de substituintes utilizada na descrição da presente invenção foi derivada da utilização das regras de nomenclatura conhecidas pelos especialistas na técnica (e. g., IUPAC).

Formas Farmacêuticas

Os compostos da presente invenção podem estar presentes na forma de sais farmaceuticamente aceitáveis. Para utilização em medicamentos, os "sais farmaceuticamente aceitáveis" dos compostos desta invenção referem-se a forma de sais ácidos/aniónicos ou básicos/catiónicos não tóxicos.

Os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos desta invenção, incluem sais de adição de ácido que podem, por exemplo, ser formados por mistura de uma solução do composto de acordo com a invenção com uma solução de um ácido farmaceuticamente aceitável, tais como ácido clorídrico, ácido

sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzóico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico ou ácido fosfórico.

Além disso, quando os compostos da presente invenção têm uma porção acídica, os seus sais farmaceuticamente aceitável podem incluir sais de metal alcalino, e. g., sais de sódio ou potássio; sais de metal alcalino-terroso, e. g., sais de cálcio ou magnésio; e sais formados com ligandos orgânicos adequados, e. g., sais de amónio quaternário. Assim, os sais farmaceuticamente aceitáveis representativos incluem os seguintes: acetato, benzenossulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, brometo, cálcio, camsilato (ou canfossulfonato), carbonato, cloreto, clavulanato, citrato, dicloridrato, edetato, fumarato, gluconato, glutamato, hidrabamina, bromidrato, cloridrato, iodeto, isotionato, lactato, malato, maleato, mandelato, mesilato, nitrato, oleato, pamoato, palmitato, fosfato/difosfato, salicilato, estearato, sulfato, succinato, tartarato, tosilato.

São aqui também divulgados os profármacos e metabolitos dos compostos aqui revelados. Em geral, tais profármacos e metabolitos serão derivados funcionais dos compostos que são facilmente convertidos *in vivo* num composto activo.

Assim, nos tratamentos da presente invenção, o termo "administrar" deverá abranger os meios para tratar, melhorar ou prevenir uma síndrome, distúrbio ou doença aqui descrito, com um composto especificamente divulgado ou um composto que será obviamente incluído no âmbito da invenção, embora não divulgado especificamente para alguns dos presentes compostos.

A presente invenção contempla compostos de vários isómeros e as suas misturas. O termo "isómero" refere-se a compostos que têm a mesma composição e peso molecular, mas diferem nas propriedades físicas e/ou químicas. Tais substâncias têm o mesmo número e tipo de átomos mas diferem na estrutura. A diferença estrutural pode ser na constituição (isómeros geométricos) ou em uma capacidade para rodar o plano de luz polarizada (estereoisómeros).

O termo "estereoisómero" refere-se a isómeros de constituição idêntica que diferem na disposição dos seus átomos no espaço. Os enantiómeros e diastereómeros são estereoisómeros em que um átomo de carbono assimetricamente substituído actua como um centro quiral. O termo "quiral" refere-se a uma molécula que não é sobreponível na sua imagem ao espelho, sugerindo a ausência de um eixo e um plano ou centro de simetria. O termo "enantiómero" refere-se a um de um par de espécies moleculares que são imagens ao espelho um do outro e não são sobreponíveis. O termo "diastereómero" refere-se a estereoisómeros que não estão relacionados como imagens ao espelho. Os símbolos "R" e "S" representam a configuração dos substituintes à volta do(s) átomo(s) de carbono quiral(ais). Os símbolos "R*" e "S*" representam as configurações relativas de substituintes de um átomo(s) de carbono quiral(ais).

O termo "racemato" ou "mistura racémica" refere-se a um composto de quantidades equimolares de duas espécies enantioméricas, em que o composto é desprovido de actividade óptica. O termo "actividade óptica" refere-se a um nível ao qual uma molécula quiral ou mistura não racémica de moléculas quirais roda o plano de luz polarizada.

O termo "isómero geométrico" refere-se a isómeros que diferem na orientação de átomos substituintes em relação a uma ligação dupla carbono-carbono, a um anel cicloalquilo ou a um sistema bicíclico em ponte. Os átomos substituintes (outros que não H) em cada lado de uma ligação dupla carbono-carbono podem estar em uma configuração E ou Z. Na configuração "E" (do lado oposto) ou "cadeira", os substituintes estão em lados opostos em relação à ligação dupla carbono-carbono; na configuração "Z" (do mesmo lado) ou "barco", os substituintes estão orientados no mesmo lado em relação à ligação dupla carbono-carbono. Os átomos substituintes (outros que não H) ligados a um anel carbocíclico podem estar na configuração cis ou trans. Na configuração "cis", os substituintes estão no mesmo lado em relação ao plano do anel; na configuração "trans", os substituintes estão em lados opostos em relação ao plano do anel. Os compostos com uma mistura de espécies "cis" e "trans" são designados "cis/trans". Os átomos substituintes (outros que não H) ligados a um sistema bicíclico em ponte podem estar na configuração "endo" ou "exo". Na configuração "endo", os substituintes ligados a um ponto de ponte (não uma cabeça de ponte) em direcção à maior das duas restantes pontes; na configuração "exo", os substituintes ligados a um ponto de ponte em direcção à menor das duas restantes pontes.

É para ser entendido que vários estereoisómeros substituintes, isómeros geométricos e as suas misturas utilizados para preparar os compostos da presente invenção, estão disponíveis comercialmente, podem ser preparados sinteticamente a partir de materiais de partida disponíveis comercialmente ou podem ser preparados como misturas isoméricas e depois obtidos como isómeros resolvidos, utilizando técnicas bem conhecidas pelos especialistas na técnica.

As descrições isoméricas "R", "S", "S*", "R*", "E", "Z", "cis", "trans", "exo" e "endo" são utilizadas como aqui descrito para indicar as configurações dos átomos relativamente a uma molécula central e são utilizados como definido na literatura (IUPAC Recommendations for Fundamental Stereochemistry (Secção E), *Pure Appl. Chem.*, **1976**, 45:13-30).

Os compostos da presente invenção podem ser preparados como isómeros individuais por síntese específica de isómero ou resolvidos a partir de uma mistura isomérica. As técnicas de resolução convencionais incluem a formação da base livre de cada isómero de um par isomérico, utilizando um sal opticamente activo (seguido por cristalização fraccionada e regeneração da base livre), formação de um éster ou amida de cada dos isómeros de um par isomérico (seguido por separação cromatográfica e remoção do auxiliar quiral) ou resolução de uma mistura isomérica de um material de partida ou um produto final utilizando TLC preparativa (cromatografia em camada fina) ou uma coluna de HPLC quiral.

Além disso, os compostos da presente invenção podem ter um ou mais polimorfos ou formas cristalinas amorfas e, como tal, pretende-se que sejam incluídos no âmbito da invenção. Além disso, alguns dos compostos podem formar solvatos com água (*i. e.*, hidratos) ou solventes orgânicos comuns, e tais também se pretende que esses sejam incluídos no âmbito desta invenção.

Durante qualquer dos processos para a preparação dos compostos da presente invenção, pode ser necessário e/ou desejável proteger os grupos sensíveis ou reactivos em qualquer das moléculas envolvidas. Isto pode ser alcançado através de grupos de protecção convencionais, tal como os descritos em

Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; e T. W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley & Sons, 1991. Os grupos de protecção podem ser removidos em uma fase posterior conveniente, utilizando métodos conhecidos na técnica.

Utilização Terapêutica

Os receptores canabinóides CB1 e CB2 pertencem à família de receptores associados à proteína G (GPCR), uma super-família de receptores com um padrão distinto de sete domínios transmembranares, que inibem os canais de cálcio do tipo N e/ou adenilato ciclase para inibir os canais de cálcio do tipo Q. Os receptores CB1 estão presentes no SNC, expressos predominantemente em regiões do cérebro associadas com a memória e movimento, tais como o hipocampo (armazenamento de memória), cerebelo (coordenação da função motora, postura e equilíbrio), gânglio basal (controlo de movimentos), hipotálamo (regulação térmica, libertação neuroendócrina, apetite), corda espinal (nocicepção), córtex cerebral (emese) e regiões periféricas, tais como órgãos linfóides (imunidade inata e mediada por células), células de músculo liso vascular (pressão sanguínea), tracto gastrointestinal (anti-inflamatório inato no tracto e no esófago, duodeno, jejuno, ílio e cólon, controlo da mobilidade do esófago e gastrointestinal), células de músculo liso dos pulmões (broncodilatação), corpo ciliar do olho (pressão intra-ocular).

Os receptores CB2 parecem ser expressos principalmente ao nível periférico no tecido linfóide (imunidade inata e mediada por células), terminais nervosos periféricos (modulação do

sistema imunitário) e retina (pressão intra-ocular). O RNAm do CB2 é encontrado no SNC nas células granulares do cerebelo (coordenação da função motora). As evidências farmacológicas e fisiológicas sugerem também que pode existir outros subtipos de receptores canabinóides que ainda serão clonados e caracterizados.

Quando a activação ou inibição de um receptor CB parece mediar vários síndromes, distúrbios ou doenças, as potenciais áreas de aplicação clínica incluem, mas não estão limitadas a controlo do apetite Regulação do metabolismo, diabetes, redução da pressão intra-ocular associada ao glaucoma, tratamento de distúrbios sociais e de humor, tratamento de distúrbios relacionados com convulsões, tratamento de distúrbios de abuso de substâncias, potenciação da aprendizagem, cognição e memória, controlo da contracção de órgãos e espasmos musculares, tratamento de distúrbios intestinais, tratamento de distúrbios respiratórios, tratamento da actividade locomotora ou distúrbios de movimento, tratamento de distúrbios imunitários e inflamatórios, regulação do crescimento celular, utilização na gestão da dor, utilização como um agente neuroprotector e semelhantes.

Assim, os moduladores do receptor canabinóide, incluindo os compostos da fórmula (I) ou (Ia) da presente invenção, são úteis para o tratamento, melhoria ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por um receptor canabinóide, mas não limitado a controlo do apetite Regulação do metabolismo, diabetes, redução da pressão intra-ocular associada ao glaucoma, dor, distúrbios sociais e de humor, distúrbios relacionados com convulsões, distúrbios de abuso de substâncias, distúrbios de aprendizagem, cognição e/ou memória, distúrbios intestinais,

distúrbios respiratórios, distúrbios da actividade locomotora, distúrbios de movimento, distúrbios imunitários ou distúrbios inflamatórios, controlo da contracção dos órgãos e espasmos musculares, potenciação da aprendizagem, cognição e/ou memória, regulação do crescimento celular, proporcionar neuroproteção e semelhantes.

A presente invenção é direccionada a compostos para utilização num método para o tratamento, melhoria ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por receptor canabinóide, num indivíduo com tal necessidade, compreendendo o passo de administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I).

A presente invenção é direccionada a compostos para utilização num método para o tratamento, melhoria ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por receptor canabinóide, num indivíduo com tal necessidade, compreendendo o passo de administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (Ia) ou a sua composição.

A presente invenção é direccionada a compostos para utilização num método para o tratamento, melhoria ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por receptor canabinóide, num indivíduo com tal necessidade, compreendendo o passo de administrar ao indivíduo um produto e/ou terapia de combinação, compreendendo uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I) e um agente terapêutico.

A presente invenção é direccionada a compostos para utilização num método para o tratamento, melhoria ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por receptor

canabinóide, num indivíduo com tal necessidade, compreendendo o passo de administrar ao indivíduo um produto e/ou terapia de combinação, compreendendo uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (Ia) e um agente terapêutico.

Os agentes terapêuticos contemplados para utilização num produto e/ou terapias de combinação da presente invenção, incluem um agente anticonvulsivo ou contraceptivo. Os agentes anticonvulsivos incluem e não estão limitados a topiramato, análogos de topiramato, carbamazepina, ácido valpróico, lamotrigina, gabapentina, fenitoína e semelhantes, e misturas ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis. Os agentes contraceptivos incluem e não estão limitados a contraceptivos de apenas progestina e contraceptivos que incluem um componente de progestina e um componente de estrogénio. A invenção inclui também uma composição farmacêutica em que o contraceptivo é um contraceptivo oral e em que o contraceptivo inclui, opcionalmente, um componente de ácido fólico.

A invenção inclui também compostos para utilização num método de contracepção num indivíduo, compreendendo o passo de administrar ao indivíduo uma composição, em que a composição compreende um contraceptivo e um agonista inverso do receptor CB1 ou composto antagonista das fórmulas (I) ou (Ia), em que a composição reduz a vontade de fumar do indivíduo e/ou ajuda o indivíduo a perder peso.

A presente invenção inclui moduladores do receptor canabinóide úteis para o tratamento, melhoria ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por um receptor CB. A utilidade de um composto da presente invenção ou a sua composição como um modulador CB pode ser determinada de acordo

com os métodos aqui divulgados. O âmbito de tal utilização inclui o tratamento, melhoria ou prevenção de várias síndromes, distúrbios ou doenças mediados pelo receptor CB.

A presente invenção é também direccionada a compostos para utilização num método para o tratamento, melhoria ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por um receptor CB num indivíduo com tal necessidade, em que a síndrome, distúrbio ou doença está relacionada com apetite, metabolismo, diabetes, pressão intra-ocular associada com o glaucoma, distúrbios sociais e de humor, convulsões, abuso de substâncias, aprendizagem, cognição ou memória, contracção de órgãos ou espasmos musculares, distúrbios intestinais, distúrbios respiratórios, distúrbios da actividade locomotora ou movimento, distúrbios imunitários e inflamatórios, crescimento celular não regulado, gestão da dor, neuroprotecção e semelhantes.

Um composto das fórmulas (I) ou (Ia), para utilização como um modulador do receptor CB, inclui um composto com uma constante de inibição média (IC_{50}) para a actividade de ligação ao receptor CB de entre cerca de 50 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 25 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 15 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 10 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 1 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 800 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 200 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 100 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 80 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 20 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 10 nM a cerca de 0,1 nM; ou cerca de 0,1 nM.

Um composto das fórmulas (I) ou (Ia), para utilização como um modulador do receptor CB da invenção, inclui um composto com um IC_{50} de agonista de CB1 para a actividade de ligação de

agonista ao CB1 entre cerca de 50 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 25 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 15 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 10 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 1 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 800 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 200 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 100 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 80 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 20 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 10 nM a cerca de 0,1 nM; ou cerca de 0,1 nM.

Um composto das fórmulas (I) ou (Ia), para utilização como um modulador do receptor CB da invenção, inclui um composto com um IC₅₀ de antagonista de CB1 para a actividade de ligação de antagonista ao CB1 de entre cerca de 50 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 25 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 15 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 10 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 1 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 800 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 200 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 100 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 80 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 20 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 10 nM a cerca de 0,1 nM; ou cerca de 0,1 nM.

Um composto das fórmulas (I) ou (Ia), para utilização como um modulador do receptor CB da invenção, inclui um composto com um IC₅₀ de agonista inverso de CB1 para a actividade de ligação de agonista inverso ao CB1 entre cerca de 50 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 25 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 15 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 10 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 1 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 800 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 200 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 100 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 80 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 20 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 10 nM a cerca de 0,1 nM; ou cerca de 0,1 nM.

Um composto das fórmulas (I) ou (Ia), para utilização como um modulador do receptor CB da invenção, inclui um composto com um IC₅₀ de agonista de CB2 para a actividade de ligação de agonista ao CB2 entre cerca de 50 µM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 25 µM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 15 µM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 10 µM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 1 µM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 800 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 200 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 100 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 80 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 20 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 10 nM a cerca de 0,1 nM; ou cerca de 0,1 nM.

Um composto das fórmulas (I) ou (Ia), para utilização como um modulador do receptor CB da invenção, inclui um composto com um IC₅₀ de antagonista de CB2 para a actividade de ligação de antagonista ao CB2 entre cerca de 50 µM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 25 µM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 15 µM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 10 µM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 1 µM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 800 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 200 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 100 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 80 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 20 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 10 nM a cerca de 0,1 nM; ou cerca de 0,1 nM.

Um composto das fórmulas (I) ou (Ia), para utilização como um modulador do receptor CB da invenção, inclui um composto com um IC₅₀ de agonista inverso de CB2 para a actividade de ligação de agonista inverso ao CB2 entre cerca de 50 µM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 25 µM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 15 µM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 10 µM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 1 µM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 800 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 200 nM a cerca de 0,01 nM;

entre cerca de 100 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 80 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 20 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 10 nM a cerca de 0,1 nM; ou cerca de 0,1 nM.

O termo "receptor canabinóide" refere-se a qualquer um dos subtipos conhecidos ou até agora desconhecidos da classe de receptores canabinóides que podem ligar um composto modular canabinóide da presente invenção; em particular, um receptor canabinóide seleccionado do grupo consistindo de um receptor CB1 e um receptor CB2. O termo "modulador" refere-se também à utilização de um composto da invenção como um agonista, antagonista ou agonista inverso de um receptor CB.

A presente invenção inclui compostos para utilização num método para o tratamento, melhoria ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por um receptor CB, num indivíduo com tal necessidade, compreendendo o passo de administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção ou a sua composição, em que o receptor canabinóide é um receptor CB1 ou CB2; e o composto é um agonista, antagonista ou agonista inverso do receptor.

A presente invenção inclui compostos para utilização num método para o tratamento, melhoria ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por um receptor CB, num indivíduo com tal necessidade, compreendendo o passo de administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção num produto e/ou terapia de combinação com um agente terapêutico, tais como um agente anticonvulsivo ou contraceptivo ou a sua composição, em que o receptor canabinóide é um receptor CB1 ou CB2; e o composto é um agonista, antagonista ou agonista inverso do receptor.

Deve ser entendido que os agentes contraceptivos adequados para utilização num produto e/ou terapia de combinação não estão limitados a contraceptivos orais, como também incluem outros contraceptivos normalmente disponíveis, tais como aqueles que são administrados transdermicamente, por injeção ou via implante.

Excepto como depois especificado, “produto e/ou terapia de combinação” significa uma composição farmacêutica compreendendo um composto das fórmulas (I) ou (Ia) em combinação com um ou mais agentes terapêuticos. As dosagens do composto das fórmulas (I) ou (Ia) e o um ou mais agentes terapêuticos são ajustadas quando combinadas para alcançar uma quantidade eficaz.

O termo “indivíduo” como aqui utilizado, refere-se a um doente que pode ser um animal, de um modo preferido, um mamífero, de um modo muito preferido, um humano que foi o objecto de tratamento, observação ou experiência e está em risco de (ou é susceptível) desenvolver uma síndrome, distúrbio ou doença mediada pelo receptor CB.

O termo “administrar” é para ser interpretado de acordo com os tratamentos da presente invenção. Tais tratamentos incluem administrar, terapêutica ou profilaticamente, uma quantidade eficaz de uma composição ou medicamento da presente invenção a tempos diferentes durante uma terapia ou simultaneamente como um produto em uma forma de combinação.

A administração profilática pode ocorrer antes da manifestação de sintomas característicos de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por um receptor CB, tal que a síndrome, distúrbio ou doença seja tratada, melhorada, prevenida

ou de outro modo retardada na sua progressão. Os tratamentos da presente invenção são também entendidos como abrangendo todos os regimes de tratamento profilático ou terapêutico utilizados pelos especialistas na técnica.

O termo “quantidade eficaz” refere-se à quantidade de composto activo ou agente farmacêutico que induz a resposta biológica ou médica num sistema tecidular, animal ou humano, que está a ser investigado por um investigador, veterinário, médico ou outro clínico que inclui o alívio dos sintomas da síndrome, distúrbio ou doença a ser tratada. A quantidade eficaz de um composto da invenção é de cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 300 mg/kg/dia.

Em que a presente invenção é direccionada para a administração de uma combinação de um composto da fórmula (I) e um agente anticonvulsivo ou contraceptivo, o termo “quantidade eficaz” significa que essa quantidade da combinação dos agentes considerada em conjunto, de modo a que o efeito combinado induza a resposta biológica ou médica desejada.

Como será evidente para os especialistas na técnica, as quantidades eficazes dos componentes compreendendo o produto de combinação podem ser optimizadas e combinadas independentemente para alcançar um resultado sinérgico através do qual a patologia é reduzida mais do que seria se os componentes do produto de combinação fossem utilizados individualmente.

Por exemplo, a quantidade eficaz de um produto e/ou terapia de combinação, compreendendo a administração de um composto da fórmula (I) e topiramato, será a quantidade do composto de fórmula (I) e a quantidade de topiramato que quando

administradas em conjunto ou sequencialmente têm um efeito combinado que é eficaz. Além disso, será estendido por um especialista na técnica que, no caso do produto e/ou terapia de combinação com uma quantidade eficaz, como no exemplo acima, a quantidade do composto de fórmula (I) e/ou a quantidade do anticonvulsivo (e. g., topiramato) individualmente podem ou não ser eficazes.

Em que a presente invenção é direccionada para a administração de um produto e/ou terapia de combinação, o presente composto e o agente anticonvulsivo ou contraceptivo podem ser co-administrados por quaisquer meios adequados, simultaneamente, sequencialmente ou em uma única composição farmacêutica. Quando os componentes do(s) presente(s) composto(s) e do agente anticonvulsivo ou contraceptivo são administrados separadamente, o número de dosagens de cada composto(s) administrado por dia, pode não necessariamente ser igual, e. g., quando um composto pode ter uma duração de actividade maior e, por esse motivo, ser administrado menos frequentemente.

O(s) composto(s) da fórmula (I) e o(s) anticonvulsivo(s) ou agente(s) contraceptivo(s) pode(m) ser administrado(s) por vias de administração iguais ou diferentes. O(s) composto(s) da fórmula (I) e o(s) anticonvulsivo(s) ou agente(s) contraceptivo(s) pode(m) ser administrado(s) por vias de administração iguais ou diferentes.

Os exemplos adequados de métodos de administração são oral, intravenoso (iv), intramuscular (im) e subcutâneo (sc). Os compostos podem também ser administrados directamente no sistema nervoso incluindo, mas não limitado a vias de administração

intracerebral, intraventricular, intracerebroventricular, intratecal, intracisternal, intraespinal e/ou periespinal por distribuição via agulhas e/ou cateteres intracranianos ou intravertebrais com ou sem dispositivos de bomba.

O(s) composto(s) da fórmula (I) e o(s) anticonvulsivo(s) ou agente(s) contraceptivo(s) podem ser administrados de acordo com regimes simultâneos ou alternados, em tempos idênticos ou diferentes, durante o curso da terapia, simultaneamente, em formas divididas ou individuais.

As dosagens ótimas a serem administradas podem ser facilmente determinadas pelos especialistas na técnica e irão variar com o composto particular utilizado, o modo de administração e a força da preparação e o avanço do estado da doença. Além disso, os factores associados com o doente em particular a ser tratado, incluindo o sexo, idade, peso, dieta, tempo de administração e doenças concomitantes, irão resultar na necessidade de ajustar as dosagens.

O termo “síndrome, distúrbio ou doença mediada pelo receptor CB” refere-se a síndromes, distúrbios ou doenças associadas a uma resposta biológica mediada por um receptor CB, tal que ocorre desconforto ou esperança de vida reduzida do organismo.

As síndromes, distúrbios ou doenças mediados pelo receptor CB podem ocorrer em animais e humanos e incluem síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com apetite, metabolismo, diabetes, obesidade, pressão intra-ocular associada com glaucoma, social, humor, convulsão, abuso de substâncias, aprendizagem, cognição, memória, contracção de órgãos, espasmos

musculares, intestinais, respiratórios, actividade locomotora, movimento, imunitários, inflamatórios, crescimento celular, dor ou neurodegenerativos.

As síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com apetite incluem obesidade, patologia de excesso de peso, anorexia, bulimia, caquexia, apetite desregulado e semelhantes.

As síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com obesidade, incluem obesidade como um resultado de genética, dieta, volume de comida ingerida, síndrome, distúrbio ou doença metabólica, distúrbio ou doença hipotalâmica, idade, actividade reduzida, distribuição anormal de massa adiposa, distribuição compartimental anormal da massa adiposa e semelhantes.

As síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com metabolismo incluem síndrome metabólico, dislipidemia, pressão sanguínea elevada, diabetes, sensibilidade ou resistência à insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemias, hipertrigliceridemias, aterosclerose, hepatomegalia, esteatose, níveis anormais de alanina aminotransferase, inflamação, aterosclerose e semelhantes.

As síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com diabetes incluem desregulação da glucose Resistência à insulina, intolerância à glucose, hiperinsulinemia, dislipidemia, hipertensão, obesidade e semelhantes.

A diabetes mellitus do tipo II (diabetes mellitus não dependente da insulina) é um distúrbio metabólico (*i. e.*, uma síndrome, distúrbio ou doença relacionada com metabolismo) no qual a desregulação da glucose e resistência à insulina resultam

em complicações médicas crónicas a longo prazo para adolescentes e adultos, afectando os olhos, rins, nervos e vasos sanguíneos e pode conduzir a cegueira, doença renal de fase terminal, enfarte do miocárdio ou amputação de membros e semelhantes. A desregulação da glucose inclui a incapacidade para produzir insulina suficiente (secreção anormal de insulina) e a incapacidade para utilizar eficazmente a insulina (resistência à acção da insulina nos órgãos e tecidos alvo). Os indivíduos que sofrem de diabetes mellitus do Tipo II têm uma deficiência relativa de insulina. Isto é, em tais indivíduos, os níveis plasmáticos de insulina são normais a elevados, em termos absolutos, embora sejam inferiores aos previstos para o nível de glucose no plasma que está presente.

A diabetes mellitus do Tipo II é caracterizada pelos seguintes sinais ou sintomas clínicos: concentração plasmática de glucose persistentemente elevada ou hiperglicemia; poliúria; polidipsia e/ou polifagia; complicações microvasculares crónicas, tais como retinopatia, nefropatia e neuropatia; e complicações microvasculares, tais como hiperlipidémia e hipertensão. Estas complicações micro e macrovasculares podem conduzir à cegueira, doença renal em fase terminal, amputação de membros e enfarte do miocárdio.

A Síndrome de Resistência à Insulina (ISR) (também referida como Síndrome X, Síndrome Metabólica ou Síndrome Metabólica X) é um distúrbio que apresenta factores de risco para o desenvolvimento de diabetes do Tipo II e doença cardiovascular, incluindo intolerância à glucose, hiperinsulinemia, resistência à insulina, dislipidémia (e. g., triglicéridos elevados, HDL-colesterol baixo e semelhantes), hipertensão e obesidade.

As síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com humor ou sociais, incluem depressão, ansiedade, psicose, distúrbios afectivos sociais ou distúrbios cognitivos e semelhantes.

As síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com abuso de substâncias, incluem abuso de drogas, abstinência de drogas, abuso de álcool, abstinência de álcool, abstinência de nicotina, abuso de cocaína, abstinência de cocaína, abuso de heroína, abstinência de heroína e semelhantes.

As síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com memória, cognição e aprendizagem, incluem perda ou insuficiência de memória como um resultado de idade, doença, efeitos secundários de medicamentos (efeitos adversos) e semelhantes.

As síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com espasmos musculares, incluem esclerose múltipla, paralisia cerebral e semelhantes.

As síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com movimento e actividade locomotora, incluem acidente vascular cerebral, doença de Parkinson, esclerose múltipla, epilepsia e semelhantes.

As síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com os intestinos, incluem distúrbios associados com dismotilidade intestinal (acompanhados ou não por dor, diarreia ou obstipação), síndrome do intestino irritável (e outras formas de dismotilidade intestinal e semelhantes), doenças intestinais inflamatórias (tais como colite ulcerosa, doença de Crohn e semelhantes) e doença celíaca.

As síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com a respiração, incluem distúrbio obstrutivo pulmonar crónico, enfisema, asma, bronquite e semelhantes.

As síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com a imunidade ou inflamação, incluem alergia, artrite reumatóide, dermatite, doença autoimune, imunodeficiência, dor neuropática crónica e semelhantes.

As síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com o crescimento celular, incluem proliferação celular desregulada em mamíferos, proliferação celular do cancro da mama, proliferação celular do cancro da próstata e semelhantes.

As síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com a dor, incluem dor mediada pela via central e periférica, dor nos ossos e articulações, dor associada a enxaquecas, dor de cancro, câibras menstruais, dor de parto e semelhantes.

As síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com a neurodegeneração, incluem Doença de Parkinson, esclerose múltipla, epilepsia, isquémia ou lesão bioquímica secundária colateral a lesão cerebral ou craniana traumática, inflamação cerebral, lesão ocular ou acidente vascular cerebral e semelhantes.

A presente invenção inclui compostos para utilização num método para o tratamento, melhoria ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por agonista do receptor canabinóide, num indivíduo com tal necessidade, compreendendo o passo de administrar, ao indivíduo, uma quantidade eficaz de um

composto agonista canabinóide da presente invenção ou a sua composição.

A presente invenção inclui compostos para utilização num método para o tratamento, melhoria ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por agonista do receptor canabinóide, num indivíduo com tal necessidade, compreendendo o passo de administrar, ao indivíduo, uma quantidade eficaz de um composto agonista canabinóide da presente invenção num produto e/ou terapia de combinação com um anticonvulsivo ou a sua composição.

A presente invenção inclui compostos para utilização num método para o tratamento, melhoria ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por agonista inverso do receptor canabinóide, num indivíduo com tal necessidade, compreendendo o passo de administrar, ao indivíduo, uma quantidade eficaz de um composto agonista inverso canabinóide da presente invenção ou a sua composição.

A presente invenção inclui compostos para utilização num método para o tratamento, melhoria ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por agonista inverso do receptor canabinóide, num indivíduo com tal necessidade, compreendendo o passo de administrar, ao indivíduo, uma quantidade eficaz de um composto agonista inverso canabinóide da presente invenção num produto e/ou terapia de combinação com um anticonvulsivo ou a sua composição.

A presente invenção inclui compostos para utilização num método para o tratamento, melhoria ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por agonista inverso do receptor

canabinóide, num indivíduo com tal necessidade, compreendendo o passo de administrar, ao indivíduo, uma quantidade eficaz de um composto agonista inverso canabinóide da presente invenção num produto e/ou terapia de combinação com um ou mais contraceptivos ou a sua composição.

A presente invenção inclui compostos para utilização num método para o tratamento, melhoria ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por antagonista do receptor canabinóide, num indivíduo com tal necessidade, compreendendo o passo de administrar, ao indivíduo, uma quantidade eficaz de um composto antagonista canabinóide da presente invenção ou a sua composição.

A presente invenção inclui compostos para utilização num método para o tratamento, melhoria ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por antagonista do receptor canabinóide, num indivíduo com tal necessidade, compreendendo o passo de administrar, ao indivíduo, uma quantidade eficaz de um composto antagonista canabinóide da presente invenção num produto e/ou terapia de combinação com um anticonvulsivo ou a sua composição.

A presente invenção inclui compostos para utilização num método para o tratamento, melhoria ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por antagonista do receptor canabinóide, num indivíduo com tal necessidade, compreendendo o passo de administrar, ao indivíduo, uma quantidade terapeuticamente ou profilaticamente eficaz de um composto antagonista canabinóide da presente invenção num produto e/ou terapia de combinação com um ou mais contraceptivos ou a sua composição.

A presente invenção inclui compostos para utilização num método para o tratamento, melhoria ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por agonista do receptor CB1 num indivíduo com tal necessidade, compreendendo o passo de administrar, ao indivíduo, uma quantidade eficaz de um composto agonista CB1 da presente invenção ou a sua composição.

A presente invenção inclui compostos para utilização num método para o tratamento, melhoria ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por agonista do receptor CB1 num indivíduo com tal necessidade, compreendendo o passo de administrar, ao indivíduo, uma quantidade eficaz de um composto agonista CB1 da presente invenção num produto e/ou terapia de combinação com um anticonvulsivo ou a sua composição.

A presente invenção inclui compostos para utilização num método para o tratamento, melhoria ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por agonista inverso do receptor CB1 num indivíduo com tal necessidade, compreendendo o passo de administrar, ao indivíduo, uma quantidade eficaz de um composto agonista inverso CB1 da presente invenção ou a sua composição.

A presente invenção inclui compostos para utilização num método para o tratamento, melhoria ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por agonista inverso do receptor CB1 num indivíduo com tal necessidade, compreendendo o passo de administrar, ao indivíduo, uma quantidade eficaz de um composto agonista inverso CB1 da presente invenção num produto e/ou terapia de combinação com um anticonvulsivo ou a sua composição.

A presente invenção inclui compostos para utilização num método para o tratamento, melhoria ou prevenção de uma síndrome,

distúrbio ou doença mediada por agonista inverso do receptor CB1 num indivíduo com tal necessidade, compreendendo o passo de administrar, ao indivíduo, uma quantidade eficaz de um composto agonista inverso CB1 da presente invenção num produto e/ou terapia de combinação com um ou mais contraceptivos ou a sua composição.

A presente invenção inclui compostos para utilização num método para o tratamento, melhoria ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença relacionada com o metabolismo, relacionada com a obesidade ou relacionada com o apetite, mediada por agonista inverso do receptor CB1 num indivíduo com tal necessidade, compreendendo o passo de administrar, ao indivíduo, uma quantidade eficaz de um composto agonista inverso do CB1 da presente invenção ou a sua composição.

A presente invenção inclui compostos para utilização num método para o tratamento, melhoria ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença relacionada com o metabolismo, relacionada com a obesidade ou relacionada com o apetite, mediada por agonista inverso do receptor CB1 num indivíduo com tal necessidade, compreendendo o passo de administrar, ao indivíduo, uma quantidade eficaz de um composto agonista inverso do CB1 da presente invenção num produto e/ou terapia de combinação com um anticonvulsivo ou a sua composição.

A presente invenção inclui compostos para utilização num método para o tratamento, melhoria ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença relacionada com o metabolismo, relacionada com a obesidade ou relacionada com o apetite, mediada por agonista inverso do receptor CB1 num indivíduo com tal necessidade, compreendendo o passo de administrar, ao indivíduo,

uma quantidade eficaz de um composto agonista inverso CB1 da presente invenção num produto e/ou terapia de combinação com um ou mais contraceptivos ou a sua composição.

As síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com o apetite incluem obesidade, patologia de excesso de peso, anorexia, bulimia, caquexia, apetite desregulado e semelhantes.

As síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com obesidade incluem obesidade como um resultado de influência genética, dieta, volume de comida ingerida, síndrome, distúrbio ou doença metabólico, distúrbio ou doença hipotalâmico, idade, actividade reduzida, distribuição anormal de massa adiposa, distribuição compartimental anormal da massa adiposa e semelhantes.

As síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com metabolismo incluem síndrome metabólico, dislipidemia, pressão sanguínea elevada, diabetes, sensibilidade ou resistência à insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemias, hipertrigliceridemias, aterosclerose, hepatomegalia, esteatose, níveis anormais de alanina aminotransferase, inflamação, aterosclerose e semelhantes.

A presente invenção inclui compostos para utilização num método para o tratamento, melhoria ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por antagonista do receptor CB1 num indivíduo com tal necessidade, compreendendo o passo de administrar, ao indivíduo, uma quantidade eficaz de um composto antagonista do CB1 da presente invenção ou a sua composição.

A presente invenção inclui compostos para utilização num método para o tratamento, melhoria ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por antagonista do receptor CB1 num indivíduo com tal necessidade, compreendendo o passo de administrar, ao indivíduo, uma quantidade eficaz de um composto antagonista do CB1 da presente invenção num produto e/ou terapia de combinação com um anticonvulsivo ou a sua composição.

A presente invenção inclui compostos para utilização num método para o tratamento, melhoria ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por antagonista do receptor CB1 num indivíduo com tal necessidade, compreendendo o passo de administrar, ao indivíduo, uma quantidade eficaz de um composto antagonista do CB1 da presente invenção num produto e/ou terapia de combinação com um ou mais contraceptivos ou a sua composição.

A presente invenção inclui compostos para utilização num método para o tratamento, melhoria ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por agonista do receptor CB2 num indivíduo com tal necessidade, compreendendo o passo de administrar, ao indivíduo, uma quantidade eficaz de um composto agonista do CB2 da presente invenção ou a sua composição.

A presente invenção inclui compostos para utilização num método para o tratamento, melhoria ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por agonista do receptor CB2 num indivíduo com tal necessidade, compreendendo o passo de administrar, ao indivíduo, uma quantidade eficaz de um composto agonista do CB2 da presente invenção num produto e/ou terapia de combinação com um anticonvulsivo ou a sua composição.

A presente invenção inclui compostos para utilização num método para o tratamento, melhoria ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por agonista inverso do receptor CB2 num indivíduo com tal necessidade, compreendendo o passo de administrar, ao indivíduo, uma quantidade eficaz de um composto agonista inverso do CB2 da presente invenção ou a sua composição.

A presente invenção inclui compostos para utilização num método para o tratamento, melhoria ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por agonista inverso do receptor CB2 num indivíduo com tal necessidade, compreendendo o passo de administrar, ao indivíduo, uma quantidade eficaz de um composto agonista inverso do CB2 da presente invenção num produto e/ou terapia de combinação com um anticonvulsivo ou a sua composição.

A presente invenção inclui compostos para utilização num método para o tratamento, melhoria ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por antagonista do receptor CB2 num indivíduo com tal necessidade, compreendendo o passo de administrar, ao indivíduo, uma quantidade eficaz de um composto antagonista do CB2 da presente invenção ou a sua composição.

A presente invenção inclui compostos para utilização num método para o tratamento, melhoria ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por antagonista do receptor CB2 num indivíduo com tal necessidade, compreendendo o passo de administrar, ao indivíduo, uma quantidade eficaz de um composto antagonista do CB2 da presente invenção num produto e/ou terapia de combinação com um anticonvulsivo ou a sua composição.

A presente invenção inclui compostos para utilização num método para o tratamento, melhoria ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença relacionada com o metabolismo, síndrome, distúrbio ou doença relacionada com o apetite, síndrome, distúrbio ou doença relacionada com a diabetes, uma síndrome, distúrbio ou doença relacionada com a obesidade ou uma síndrome, distúrbio ou doença relacionada com a aprendizagem, cognição ou memória num indivíduo com tal necessidade, compreendendo o passo de administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção ou a sua composição.

A presente invenção inclui compostos para utilização num método para o tratamento, melhoria ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença relacionada com o metabolismo, síndrome, distúrbio ou doença relacionada com o apetite, síndrome, distúrbio ou doença relacionada com a diabetes, uma síndrome, distúrbio ou doença relacionada com a obesidade ou uma síndrome, distúrbio ou doença relacionada com a aprendizagem, cognição ou memória num indivíduo com tal necessidade, compreendendo o passo de administrar, ao indivíduo, uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção num produto e/ou terapia de combinação com um anticonvulsivo ou a sua composição.

A presente invenção inclui uma composição farmacêutica ou medicamento compreendendo uma mistura de um composto da presente invenção e um veículo farmaceuticamente aceitável opcional.

A presente invenção inclui uma composição farmacêutica ou medicamento compreendendo uma mistura de dois ou mais compostos da presente invenção e um veículo farmaceuticamente aceitável opcional.

A presente invenção inclui também uma composição farmacêutica ou medicamento compreendendo uma mistura de um composto da fórmula (I), um anticonvulsivo e um veículo farmaceuticamente aceitável opcional.

Tais composições farmacêuticas são particularmente úteis para o tratamento de um indivíduo que sofre de uma síndrome, distúrbio ou doença relacionada com o metabolismo, síndrome, distúrbio ou doença relacionada com o apetite, síndrome, distúrbio ou doença relacionada com a diabetes, síndrome, distúrbio ou doença relacionada com a obesidade ou uma síndrome, distúrbio ou doença relacionada com a aprendizagem, cognição ou memória.

Os anticonvulsivos úteis nos tratamentos e composições da presente invenção, em combinação com um composto da fórmula (I) ou (Ia), incluem, mas não estão limitados a topiramato, análogos de topiramato, carbamazepina, ácido valpróico, lamotrigina, gabapentina, fenitoína e semelhantes e as suas misturas ou sais farmaceuticamente aceitáveis.

O topiramato, sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletilideno)- β -D-fructopirranose, é actualmente comercializado para o tratamento de convulsões em doentes com epilepsia parcial simples e complexa e convulsões em doentes com convulsões generalizados primários ou secundários nos Estados Unidos da América, Europa e muitos outros mercados em todo o mundo. O topiramato está actualmente disponível para administração oral em comprimidos redondos, contendo 25 mg, 100 mg ou 200 mg de agente activo e como cápsulas para mistura de 15 mg e 25 mg para administração oral como cápsulas inteiras ou abertas e misturadas com comida mole. A Patente U.S. N° 4513006, aqui

incorporada por referência, divulga topiramato e análogos de topiramato, sua preparação e utilização para o tratamento de epilepsia. Adicionalmente, o topiramato pode também ser preparado pelo processo divulgado nas Patentes U.S. Nº 5242942 e 5384327, as quais são aqui incorporadas por referência. O termo "análogos de topiramato" como aqui utilizado, refere-se a compostos de sulfamato de fórmula (I) que são divulgados na Patente U.S. Nº 4513006 (ver, e. g., coluna 1, linhas 36-65 do documento U.S. 4513006).

Para utilização nos tratamentos da presente invenção em combinação com um composto da fórmula (I) ou (Ia), o topiramato (ou um análogo de topiramato) pode ser administrado na gama de cerca de 10 a cerca de 1000 mg diariamente, de um modo preferido, na gama de cerca de 10 a cerca de 650 mg diariamente, de um modo mais preferido, na gama de cerca de 15 a cerca de 325 mg, uma ou duas vezes, diariamente.

A carbamazepina, 5H-dibenz[*b,f*]azepina-5-carboxamida, é um anticonvulsivo e analgésico específico para neuralgia trigeminal, disponível para administração oral como comprimidos mastigáveis de 100 mg, comprimidos de 200 mg, comprimidos XR (libertação prolongada) de 100, 200 e 400 mg e como uma suspensão de 100 mg/5 mL (colher de chá); a Patente U.S. Nº 2948718, aqui incorporada por referência na sua totalidade divulga carbamazepina e os seus métodos de utilização.

Para utilização nos tratamentos da presente invenção em combinação com um composto da fórmula (I) ou (Ia), a carbamazepina pode ser administrada na gama de cerca de 200 a cerca de 1200 mg/dia; de um modo preferido, cerca de 400 mg/dia.

O ácido valpróico, ácido 2-propilpentanóico ou ácido dipropilacético, é um agente antiepiléptico disponível comercialmente como cápsulas elásticas moles contendo 250 mg de ácido valpróico e como xarope contendo o equivalente a 250 mg de ácido valpróico por 5 mL como o sal de sódio. O ácido valpróico e vários sais farmacêuticamente aceitáveis são divulgados na Patente U.S. Nº 4699927, a qual é aqui incorporada por referência na sua totalidade.

Para utilização nos tratamentos da presente invenção em combinação com um composto da fórmula (I) ou (Ia), o ácido valpróico pode ser administrado na gama de cerca de 250 a cerca de 2500 mg/dia; de um modo preferido, cerca de 1000 mg/dia.

A lamotrigina, 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina, é um fármaco antiepiléptico disponível comercialmente para administração oral como comprimidos contendo 25 mg, 100 mg, 150 mg e 200 mg de lamotrigina e como comprimidos dispersíveis mastigáveis, contendo 2 mg, 5 mg ou 25 mg de lamotrigina. A lamotrigina e suas utilizações são divulgadas na Patente U.S. Nº 4486354, aqui incorporada por referência na sua totalidade.

Para utilização nos tratamentos da presente invenção em combinação com um composto da fórmula (I) ou (Ia), a lamotrigina pode ser administrada na gama de cerca de 50 a cerca de 600 mg/dia em uma ou duas doses; de um modo preferido, cerca de 200 a cerca de 400 mg/dia; de um modo muito preferido, cerca de 200 mg/dia.

A gabapentina, ácido 1-(aminometil)ciclo-hexaneacético, está disponível comercialmente para o tratamento auxiliar de epilepsia e para a neuralgia pós-terapêutica em adultos, como

cápsulas contendo 100 mg, 300 mg e 400 mg de gabapentina, comprimidos revestidos com película contendo 600 mg e 800 mg de gabapentina uma solução oral contendo 250 mg/5 mL de gabapentina. A gabapentina e seus métodos de utilização são descritos nas Patentes U.S. N° 4024175 e 4087544, aqui incorporadas por referência na sua totalidade.

Para utilização nos tratamentos da presente invenção em combinação com um composto da fórmula (I) ou (Ia), a gabapentina pode ser administrada na gama de cerca de 300 a cerca de 3600 mg/dia, em duas a três doses divididas; de um modo preferido, cerca de 300 a cerca de 1800 mg/dia; de um modo muito preferido, cerca de 900 mg/dia.

A fenitoína de sódio, sal de sódio de 5,5-difenilhidantoína, é um anticonvulsivo que está disponível comercialmente para administração oral como cápsulas contendo 100 mg, 200 mg ou 300 mg de fenitoína de sódio.

Para utilização nos tratamentos da presente invenção em combinação com um composto da fórmula (I) ou (Ia), a fenitoína de sódio pode ser administrada na gama de cerca de 100 a cerca de 500 mg/dia; de um modo preferido, cerca de 300 a cerca de 400 mg/dia; de um modo muito preferido, cerca de 300 mg/dia.

A presente invenção inclui também uma composição farmacêutica ou medicamento compreendendo uma mistura de um composto da fórmula (I) ou (Ia), um ou mais contraceptivos e um veículo farmacêuticamente aceitável.

Os contraceptivos adequados para utilização num produto e/ou terapia de combinação incluem, por exemplo, ORTHO CYCLEN®,

ORTHO TRI-CYCLEN[®], ORTHO TRI-CYCLEN LO[®] e ORTHO EVRA[®], todos disponíveis de Ortho-McNeil Pharmaceutical, Lie Raritan, NJ. Deve ser também entendido que os contraceptivos adequados para utilização na invenção, abrangem os contraceptivos que incluem um componente de ácido fólico.

O fumar e/ou obesidade foram identificados como factores de risco em mulheres que tomam contraceptivos orais. Verificou-se que os antagonistas e agonistas inversos do receptor CB1 são agentes terapêuticos úteis para reduzir a vontade de fumar e para ajudar os doentes com distúrbios alimentares a perder peso.

Consequentemente, a invenção inclui também um composto para utilização num método de redução dos factores de risco associados com o acto de fumar e/ou obesidade para mulheres que tomam contraceptivos por co-administração com um contraceptivo, pelo menos, um de um composto de fórmula (I) ou (Ia) antagonista do receptor CB1 e/ou agonista inverso do receptor CB1.

A utilização de tais compostos ou uma sua composição farmacêutica ou medicamento é para reduzir o desejo de fumar e/ou ajudar na perda de peso de doentes a tomar contraceptivos.

Composições Farmacêuticas

O termo "composição" refere-se a um produto compreendendo os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, bem como qualquer produto que resulte, directamente ou indirectamente, de combinações dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas. A invenção compreende também a mistura de um ou mais dos compostos da invenção e um veículo

farmaceuticamente aceitável; e inclui as composições que resultam de tais processos. Os processos contemplados incluem técnicas farmacêuticas tradicionais e modernas.

As composições farmacêuticas da invenção podem, alternativamente ou além, de um composto da fórmula (I) ou (Ia), compreender um sal farmaceuticamente aceitável de um composto da fórmula (I) ou (Ia) em mistura com um veículo farmaceuticamente aceitável.

O termo “medicamento” refere-se a um produto para utilização no tratamento, melhoria ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por um receptor canabinóide.

O “veículo farmaceuticamente aceitável” significa entidades moleculares e composições que têm pureza e qualidade suficiente para utilização na formulação de uma composição da invenção e que, quando administrado apropriadamente a um animal ou um humano, não produzem uma reacção adversa, alérgica ou outra reacção não desejada.

Uma vez que as utilizações clínicas e veterinárias estão igualmente incluídas no âmbito da presente invenção, uma formulação farmaceuticamente aceitável irá incluir uma composição ou formulação de medicamento para utilização clínica ou veterinária.

A presente invenção inclui um processo para preparar a composição ou medicamento compreendendo misturar qualquer dos presentes compostos e um veículo farmaceuticamente aceitável e inclui as composições ou medicamentos que resultam de tal processo. Os processos contemplados incluem técnicas

farmacêuticas convencionais e não convencionais. Outros exemplos incluem uma composição ou medicamento compreendendo uma mistura de, pelo menos, dois dos presentes compostos em associação com um veículo farmacêuticamente aceitável.

A composição ou medicamento pode ser administrado em uma grande variedade de formas unitárias de dosagem, dependendo do método de administração; em que tais métodos incluem (sem limitação), oral, sublingual, nasal (inalado ou insuflado), transdérmica, rectal, vaginal, tópica (com ou sem oclusão), intravenosa (bolus ou infusão) ou para injeção (intraperitonealmente, subcutaneamente, intramuscularmente, intratumoralmente ou parentericamente) utilizando uma forma de dosagem adequada bem conhecida pelos especialistas na área de administração farmacêutica. Consequentemente, o termo “unidade de dosagem” ou “forma de dosagem” é utilizado alternadamente para referir (sem limitação) um comprimido, pílula, cápsula, solução, xarope, elixir, emulsão, suspensão, supositório, pó, grânulo ou solução, emulsão ou suspensão estéril (para injeção a partir de uma ampola ou utilizando um dispositivo, tal como um auto-injector ou para utilização como um aerossol, spray ou gotas). Além disso, a composição pode ser proporcionada em uma forma adequada para administração semanal ou mensal (e. g., como um sal insolúvel do composto activo (tal como o sal de decanoato) adaptado para proporcionar uma preparação de depósito para injeção intramuscular).

Na preparação de uma forma de dosagem, o principal ingrediente activo (tais como um composto da presente invenção ou seu sal farmacêuticamente aceitável, enantiómero ou diastereómero) é, opcionalmente, misturado com um ou mais veículos farmacêuticos (tais como um amido, açúcar, diluente,

agente de granulação, lubrificante, deslizante, ligante, agente desintegrante e semelhante), um ou mais excipientes farmacêuticos inertes (tais como água, glicóis, óleos, álcoois, agente aromatizantes, conservantes, agentes corantes, xarope e semelhantes), um ou mais ingredientes de comprimidos convencionais (tais como amido de milho, lactose, sacarose, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, fosfato de dicálcio, qualquer de várias gomas e semelhantes) e um diluente (tal como água e semelhantes) para formar uma composição homogênea (na qual o ingrediente activo é disperso ou suspenso homogeneamente por toda a mistura) que pode ser facilmente subdividida em unidades de dosagem contendo quantidades iguais de um composto da presente invenção.

Os ligantes incluem, sem limitação, amido, gelatina, açúcares naturais (tais como glucose, beta-lactose e semelhantes), adoçantes de milho e gomas naturais e sintéticas (tais como acácia, tragacanto, oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de magnésio, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio e semelhantes). Os agentes desintegrantes incluem, sem limitação, amido, metilcelulose, agar, bentonite, goma de xantano e semelhantes.

Devido à facilidade de administração, os comprimidos e cápsulas representam uma forma unitária de dosagem oral vantajosa, em que são empregues veículos farmacêuticos sólidos. Se desejado, os comprimidos podem ser revestidos com açúcar ou película ou podem ser revestidos entericamente por técnicas convencionais. Os comprimidos também podem ser revestidos ou, de outro modo, compostos para proporcionar um efeito terapêutico prolongado. Por exemplo, a forma de dosagem podem compreender um componente de dosagem interno e um componente de dosagem

externo, em que o componente externo tem a forma de um envelope sobre o componente interno. Os dois componentes podem também ser separados por uma camada que resiste à desintegração no estômago (tal como uma camada entérica) que permite que o componente interno passe intacto para o duodeno ou uma camada que retarda ou sustem a libertação. Podem ser utilizados vários materiais de revestimento ou camada entérica ou não entérica (tais como ácidos poliméricos, goma-laca, álcool acetílico, acetato de celulose e semelhantes) ou as suas combinações.

As formas líquidas, nas quais um composto da presente invenção pode ser incorporado para administração oral, incluem (sem limitação) soluções aquosas, xaropes adequadamente aromatizados, suspensões aquosas ou oleosas (utilizando um agente de dispersão ou suspensão de goma natural ou sintética adequado, tais como tragacanto, acácia, alginato, dextrano, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, polivinilpirrolidona, gelatina e semelhantes), emulsões aromatizadas (utilizando um óleo comestível adequado, tais como óleo de semente de algodão, óleo de sésamo, óleo de coco, óleo de amendoim e semelhantes), elixires e outras formas líquidas semelhantes, com vários veículos farmacêuticamente aceitáveis.

Como é também conhecido na técnica, os compostos podem, alternativamente, ser administrados parentericamente via injeção. Para administração parentérica, as soluções estéreis ou suspensões injectáveis podem ser veículos parentéricos, em que são empregues veículos líquidos apropriados, agentes de suspensão e semelhantes. As soluções estéreis são um veículo parentérico preferido. As preparações isotónicas que geralmente contêm conservantes adequados, são empregues quando é desejada a administração intravenosa. Uma formulação parentérica pode

consistir no ingrediente activo dissolvido em ou misturado com um veículo líquido inerte apropriado. Os veículos líquidos aceitáveis compreendem solventes aquosos e semelhantes e outros ingredientes opcionais para ajudar na solubilidade ou conservação. Tais solventes aquosos incluem água estéril, solução de Ringer ou uma solução salina aquosa isotónica. Alternativamente, pode ser empregue um óleo não volátil estéril como um agente solvente. Outros ingredientes opcionais incluem óleos vegetais (tais como óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de sésamo e semelhantes), solventes orgânicos (tais como solketal, glicerol, formilo e semelhantes), conservantes, isotonizadores, solubilizantes, estabilizantes, agentes analgésicos e semelhantes. Uma formulação parentérica é preparada por dissolução ou suspensão do ingrediente activo no veículo líquido, no qual a unidade de dosagem final contém desde 0,005 a 10% em peso do ingrediente activo.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados intranasalmente utilizando um veículo intranasal adequado. Os compostos da presente invenção podem ser administrados topicamente utilizando um veículo transdérmico tópico ou um emplastro transdérmico adequado. A administração via um sistema de distribuição transdérmico necessita de um regime de dosagem contínuo e não intermitente.

Os compostos da presente invenção podem também ser administrados via uma composição de libertação lenta ou dissolução rápida, em que a composição inclui um veículo de libertação lenta ou dissolução rápida biodegradável (tal como um veículo polimérico e semelhantes) e um composto da invenção. Os veículos de dissolução rápida ou libertação lenta são bem conhecidos na técnica e são utilizados para formar complexos que

capturam no seu interior um(ns) composto(s) activo(s) e se degradam/dissolvem rapidamente ou lentamente num ambiente adequado (e. g., aquoso, acídico, básico, etc). Tais partículas são úteis porque se degradam/dissolvem nos fluidos corporais e libertam o(s) composto(s) activo(s) nela(s) contido(s). O tamanho de partícula de um composto da presente invenção, veículo ou qualquer excipiente utilizado em tal composição pode ser ajustado de um modo óptimo, utilizando técnicas conhecidas pelos especialistas na técnica.

A presente invenção inclui uma composição de um presente composto, presente em uma quantidade profilática ou terapêuticamente eficaz, necessária para o alívio sintomático a um indivíduo com tal necessidade. Uma quantidade profilática ou terapêuticamente eficaz de um presente composto pode variar desde cerca de 0,01 ng a cerca de 1 g e pode ser constituída em qualquer forma adequada para o método de administração e regime seleccionado para o indivíduo.

Dependendo do indivíduo e doença a ser tratada, a quantidade profilática ou terapêuticamente eficaz para uma pessoa de peso corporal médio de cerca de 70 kg por dia pode variar desde cerca de 0,01 ng/kg a cerca de 300 mg/kg; de cerca de 0,1 ng/kg a cerca de 200 mg/kg; de cerca de 0,5 ng/kg a cerca de 100 mg/kg; ou desde cerca de 0,1 ng/kg a cerca de 50 mg/kg.

Uma quantidade profilática ou terapêuticamente eficaz e método de administração e regime óptimos podem ser facilmente determinados pelo especialista na técnica e irão variar dependendo de factores associados com o doente particular a ser tratado (idade, peso, dieta e tempo de administração), a gravidade da patologia a ser tratada, o composto e unidade de

dosagem a ser empregue, o modo de administração e a força da preparação.

A(s) unidade(s) de dosagem(ns) podem ser administradas para alcançar a quantidade profilática ou terapeuticamente eficaz num regime de cerca de uma vez por dia a cerca de 5 vezes por dia. A unidade de dosagem preferida para administração oral é um comprimido contendo 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 ou 500 mg do ingrediente activo.

Os compostos representativos para utilização nos métodos terapêuticos e compostos farmacêuticos aqui descritos, incluem os compostos seleccionados de:

Cpt	Nome
1	(1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida do ácido 1-ciclo-hexil-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazole-3-carboxílico,
2	(adamantan-1-ilmetil)-amida do ácido 1-ciclo-hexil-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazole-3-carboxílico,
3	(adamantan-1-ilmetil)-amida do ácido 1-ciclopentil-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazole-3-carboxílico,
4	éster etílico do ácido 2-[(1-ciclo-hexil-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazole-3-carbonil)-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico,
5	(1-adamantan-1-il-etil)-amida do ácido 1-ciclopentil-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazole-3-carboxílico,

- 6 (1-adamantan-1-il-etil)-amida do ácido 1-ciclo-hexil-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazole-3-carboxílico,
- 11 N'-(2,4-dicloro-fenil)-hidrazida do ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-benzilideno)-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazole-3-carboxílico,
- 12 [(1R)-1-fenil-etil]-amida do ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-benzilideno)-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazole-3-carboxílico,
- 13 [(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida do ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-benzilideno)-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazole-3-carboxílico,
- 14 (9E)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-benzilideno)-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazol-3-il]-piperidin-1-il-metanona,
- 15 [(1S)-1-fenil-etil]-amida do ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-benzilideno)-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazole-3-carboxílico,
- 16 [(1S)-1-ciclo-hexil-etil]-amida do ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-benzilideno)-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazole-3-carboxílico,
- 17 [(1R)-1-ciclo-hexil-etil]-amida do ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-benzilideno)-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazole-3-carboxílico,
- 18 (hexa-hidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida do ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-benzilideno)-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazole-3-carboxílico ou
- 19 piperidin-1-ilamida do ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-benzilideno)-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazole-3-carboxílico.

Métodos Sintéticos

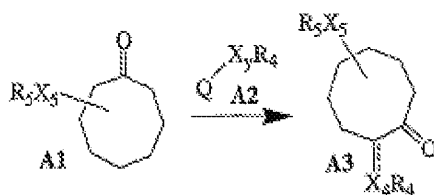
Os compostos representativos da presente invenção podem ser sintetizados de acordo com os esquemas sintéticos gerais abaixo descritos e são ilustrados, de um modo mais particular, nos exemplos sintéticos específicos que se seguem. Os esquemas gerais e exemplos específicos são proporcionados como meio de ilustração; a invenção não deve ser considerada como estando limitada pelas reacções químicas e condições expressas. Os métodos para preparar os vários materiais de partida utilizados nos esquemas e exemplos estão bem dentro das capacidades dos especialistas na técnica. Não foram efectuadas tentativas para otimizar os rendimentos obtidos em qualquer das reacções de exemplo. Um especialista na técnica saberá como aumentar tais rendimentos através de variações de rotina nos tempos reaccionais, temperaturas reaccionais, solventes e/ou reagentes.

Os termos utilizados na descrição da invenção são normalmente utilizados e conhecidos pelos especialistas na técnica. Quando aqui utilizados, as seguintes abreviaturas e fórmulas têm os significados indicados:

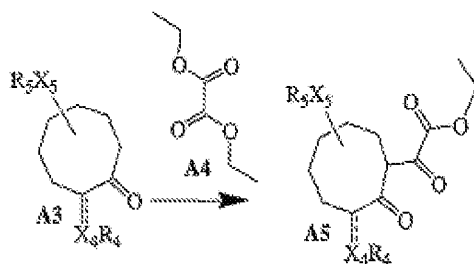
Abreviatura	Significado
Cpt	Composto
EDCI	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
EtOAc	acetato de etilo
Et ₂ O	éter anidro

K_2CO_3	carbonato de potássio
LDA	diisopropilamina de lítio
LHMDS ou LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de lítio
min(s)/h(s)	minuto(s)/hora(s)
N_2	azoto
TA/ta/t.a.	temperatura ambiente
$SOCl_2$	cloreto de tionilo
TEA ou Et_3N	triethylamina
THF	tetra-hidrofurano

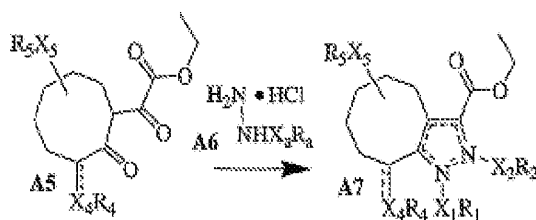
Esquema A



Uma solução do Composto **A1** ciclooctanona (num solvente, tal como THF e semelhantes) é feita reagir com um Composto **A2** (num solvente, tais como THF anidro e semelhantes, em que $Q-X_y$ representa um grupo reaccional adequado e em que certas porções de $Q-X_y$ estão incorporadas em X_4R_4 como um produto da reacção) sob condições básicas, para proporcionar o Composto **A3**.



Uma solução do Composto **A3** (num solvente tal como Et₂O, THF e semelhantes ou uma sua mistura) é adicionada, gota a gota, a uma solução de reagente (tal como LHMDs e semelhantes num solvente, tais como Et₂O ou THF e semelhantes ou uma sua mistura) a -78 °C sob uma atmosfera inerte e agitada a cerca de -78 °C durante cerca de 40 min. Uma solução do Composto **A4** (num solvente, tal como Et₂O e semelhantes) é adicionada, gota a gota, e a mistura é agitada a cerca de -78 °C durante cerca de 1 h, depois deixada a aquecer até à t.a. durante um período de cerca de 2 h, para proporcionar o Composto **A5** como um produto em bruto utilizado sem purificação posterior no passo seguinte.



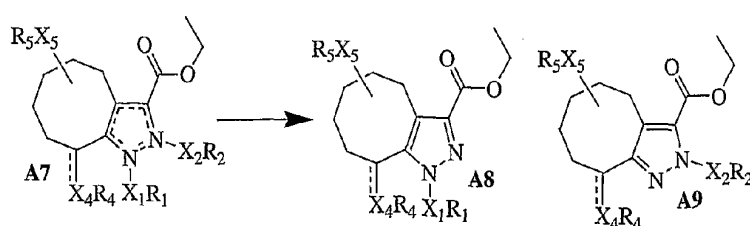
Um reagente (tal como K₂CO₃ e semelhantes) e um Composto **A6** mono ou dicloridrato de hidrazina substituída são adicionados a uma solução do Composto **A5** (num solvente, tal como um ou mais de MeOH, EtOH, CH₂Cl₂ e semelhantes) a uma temperatura de cerca de 0 °C, sob uma atmosfera inerte. A mistura foi agitada de um dia para o outro, com aquecimento até à t.a., para proporcionar, após processamento, o Composto **A7**.

A porção substituinte X_aR_a no Composto **A6** representa a possibilidade que, após separação do isómero, o grupo amina substituída pode ser encontrada na posição N¹ como X₁R₁ ou na posição N² como X₂R₂. O Composto **A7** representa uma mistura de isómero, em que está presente a mistura dos isómeros X₁R₁ e X₂R₂.

O cloridrato ou dicloridrato de hidrazina do Composto **A6** pode ser convertido na base livre por métodos conhecidos pelos especialistas na técnica. Nos exemplos da presente invenção, a base livre é preparada *in situ* (como apresentado, com o objectivo de ilustração neste Esquema) ou separadamente (depois adicionado à mistura reaccional) por reacção com K_2CO_3 .

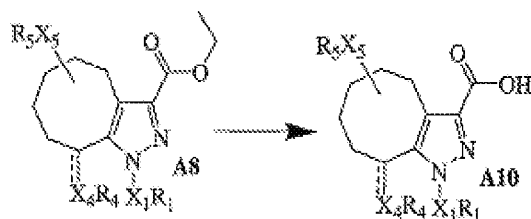
Como ilustrado neste Esquema, o Composto **A6** pode também ser substituído com vários substituintes X_aR_a (como anteriormente aqui definido). Em muitos casos, a hidrazina substituída do Composto **A6** está disponível comercialmente. Quando não está disponível comercialmente, um Composto **A6** particularmente substituído pode ser preparado por métodos conhecidos na técnica.

Mais especificamente, uma porção substituinte de X_aR_a halogenada é feita reagir com uma solução de hidrato de hidrazina a refluxo e utilizada sem purificação posterior em vez do Composto **A6**.

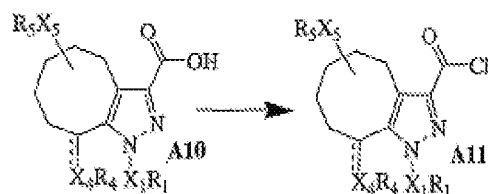


A mistura isomérica do Composto **A7** é separada via cromatografia flash (eluída com uma mistura de solventes adequada, tal como desde cerca de 20% a cerca de 30% de EtOAc e semelhantes em hexano e semelhantes) para proporcionar um isómero principal purificado do Composto **A8** e um isómero menos purificado do Composto **A9**.

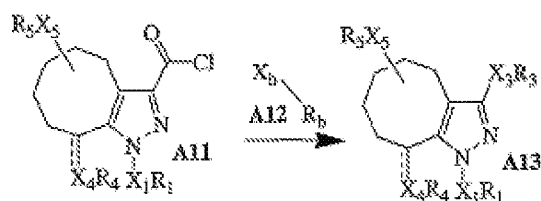
O isômero principal do Composto **A8** é substituído na posição N^1 com X_1R_1 (X_2R_2 está necessariamente ausente). O isômero menor do Composto **A9** é substituído na posição N^2 com X_2R_2 (em que X_1R_1 está ausente).



O isômero principal do Composto **A8** separado é tratado com uma solução de reagente (tais como uma mistura de NaOH ou LiOH num solvente, tais como água, MeOH, THF e semelhantes ou uma sua mistura) e agitado de um dia para o outro para proporcionar o Composto **A10**, após processamento.



Uma solução de reagente (tal como SOCl_2 e semelhantes num solvente, tal como CH_2Cl_2 e semelhantes) é adicionada ao Composto **A10** à temperatura ambiente sob uma atmosfera de azoto inerte. A mistura reaccional é agitada à temperatura de refluxo durante cerca de 15 min, para proporcionar o Composto **A11**, após processamento.



Uma solução do Composto **A11** (opcionalmente misturado com TEA e semelhantes) é adicionada a uma solução de uma amina substituída do Composto **A12** (num solvente, tal como CH_2Cl_2 e semelhantes) à temperatura ambiente sob uma atmosfera de azoto inerte. A mistura é agitada à t.a. durante um período de tempo para proporcionar o Composto **A13**, após processamento.

Para os objectivos deste Esquema, a porção X_b do Composto **A12** é uma porção amino, opcionalmente, substituída, em que a porção substituinte X_3R_3 do Composto **A13** incorpora a porção $\text{C}(\text{O})$ do substituinte C^3 do Composto **A11** e a porção X_b de X_bR_b do Composto **A12**.

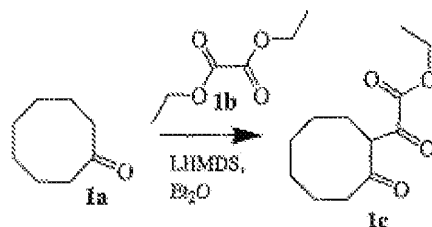
No geral, o Composto **A12** é uma amina substituída disponível comercialmente. Quando não está disponível comercialmente, um Composto **A12** particularmente substituído pode ser preparado por métodos conhecidos pelos especialistas na técnica, adequados para reacção com um Composto **A11** adequadamente preparado.

Por exemplo, as transformações do grupo funcional, conhecidas pelos especialistas na técnica, podem ser utilizadas para preparar o Composto **A10** para a reacção com um Composto **A12** particularmente substituído, em que X_bR_b é uma porção alquilsulfonilamino ou uma porção alquilcarbamoílo, cada também substituída na porção amino.

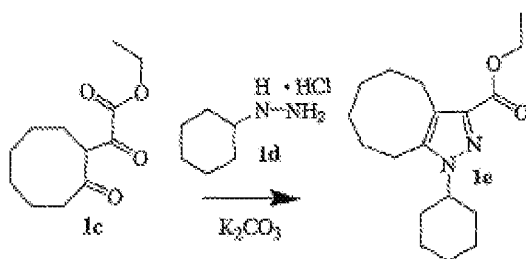
Os exemplos sintéticos que aqui se seguem descrevem, mais completamente, a preparação de compostos particulares incluídos no âmbito da presente invenção.

Exemplo 1

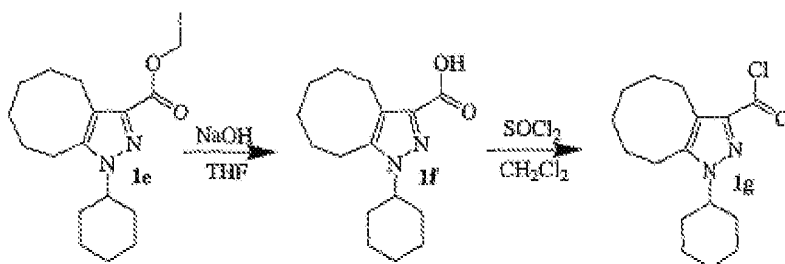
(1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida do ácido 1-ciclo-hexil-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazole-3-carboxílico (Cpt **1**)



Uma solução de Composto **1a** de ciclooctanona (25,0 g, 0,20 Mol) em Et₂O (100 mL) foi adicionada, gota a gota, a uma solução de LHMDS (0,33 L, 0,20 Mol) em Et₂O anidro (200 mL) a -78 °C sob uma atmosfera de N₂. A mistura foi mantida a -78 °C e agitada durante 60 min. O Composto **1b** (29,2 g, 0,20 Mol) em Et₂O anidro (100 mL) foi adicionado, gota a gota, e a mistura foi agitada a -78 °C durante 1 h, depois deixada a aquecer até à t.a. durante 3 h e agitada durante 1 h. A mistura reaccional foi rapidamente arrefecida com água (100 mL) e diluída com EtOAc (300 mL), depois a camada orgânica separada foi lavada com solução salina saturada, seca com sulfato de sódio anidro, depois filtrada e concentrada *in vacuo*. O produto em bruto resultante foi purificado por cromatografia flash (eluída com 20% de EtOAc em hexano) para proporcionar o Composto **1c** (36 g, 80%).



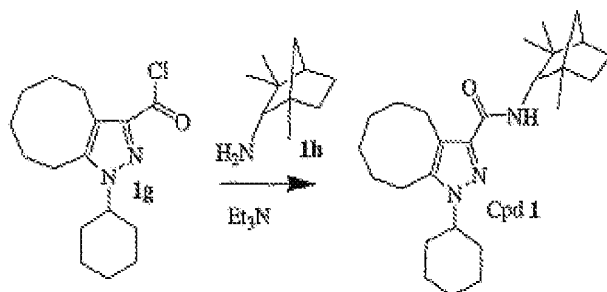
O cloridrato de ciclo-hexil-hidrazina do Composto **1d** (2,5 g, 16,7 mMol) e K_2CO_3 (2,31 g, 16,7 mMol) foram adicionados a uma solução de Composto **1c** (3,7 g, 16,7 mMol) em EtOH (50 mL) à temperatura ambiente, sob uma atmosfera de N_2 . A mistura reaccional foi agitada de um dia para o outro, depois rapidamente arrefecida com água (25 mL) e diluída com EtOAc (500 mL). A camada orgânica foi separada, lavada com solução salina saturada e seca sob sulfato de sódio anidro, depois filtrada e concentrada *in vacuo* para proporcionar o Composto **1e** (5 g), que foi utilizado no passo seguinte sem purificação posterior.



Foi adicionado NaOH 1 N (50 mL) ao Composto **1e** (5 g, 16,4 mMol) em THF (25 mL). A mistura foi agitada durante 30 horas, acidificada para pH 2 com HCl 1 N e extraída com EtOAc (100 mL). A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada, seca sob sulfato de sódio, depois filtrada e

concentrada *in vacuo* para proporcionar o Composto **1f** como um sólido branco.

Foi adicionado cloreto de tionilo (5,87 g, 49,3 mMol) a uma solução de Composto **1f** em CH₂Cl₂ (50 mL) à temperatura ambiente, sob uma atmosfera de N₂. A reacção foi agitada durante 3 h e concentrada *in vacuo* para proporcionar o Composto **1g** (4,5 g, 91%) como um sólido castanho claro.



Uma solução do Composto **1g** (0,130 g, 0,46 mMol) em DCM (5 mL) foi adicionada, gota a gota, a uma solução de 1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilamina, Composto **1h** (0,87 g, 0,46 mMol) e Et₃N (0,10 g, 0,98 mMol) em CH₂Cl₂ (10 mL) à temperatura ambiente, sob uma atmosfera de N₂.

A mistura reaccional foi agitada à t.a. durante 3 h, depois diluída com água (10 mL) e CH₂Cl₂ (50 mL). A camada orgânica foi separada e seca com sulfato de sódio anidro, depois filtrada e concentrada *in vacuo*. O óleo em bruto resultante foi purificado por cromatografia flash utilizando 20% de EtOAc em hexano para proporcionar o Composto **1** (0,115 g, 63%) como um sólido branco. MS *m/z* 412 (M⁺).

Seguindo o processo do Exemplo 1, substituindo os materiais de partida, reagentes e solventes apropriados, foram preparados os seguintes compostos:

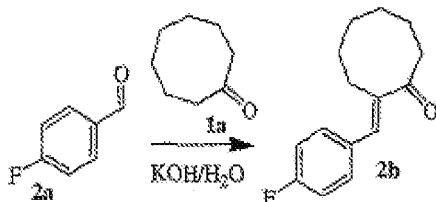
Cpt	Nome	MS
2	(adamantan-1-ilmetil)-amida do ácido 1-ciclo-hexil-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazole-3-carboxílico	424
3	(adamantan-1-ilmetil)-amida do ácido 1-ciclopentil-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazole-3-carboxílico	410
4	éster etílico do ácido 2-[(1-ciclo-hexil-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazole-3-carbonil)-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico	442
5	(1-adamantan-1-il-etil)-amida do ácido 1-ciclopentil-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazole-3-carboxílico	424
6	(1-adamantan-1-il-etil)-amida do ácido 1-ciclo-hexil-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazole-3-carboxílico	438
7	(1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida do ácido 1-ciclopentil-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazole-3-carboxílico	398
8	(1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida do ácido 1-ciclobutil-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazole-3-carboxílico	384

(continuação)

Cpt	Nome	MS
9	(adamantan-1-ilmetil)-amida do ácido 1- ciclobutil-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H- ciclooctapirazole-3-carboxílico	396
10	(1-adamantan-1-il-etil)-amida do ácido 1- ciclobutil-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H- ciclooctapirazole-3-carboxílico	410

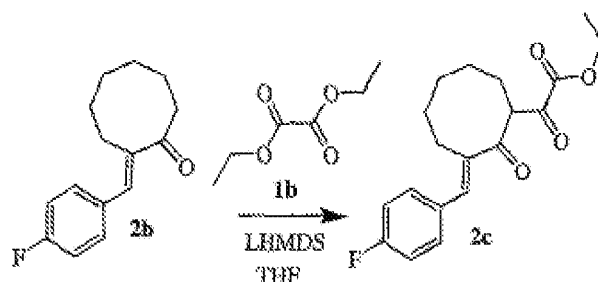
Exemplo 2

[(1S)-1-fenil-etil]-amida do ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-benzilidene)-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazole-3-carboxílico (Cpt **15**)

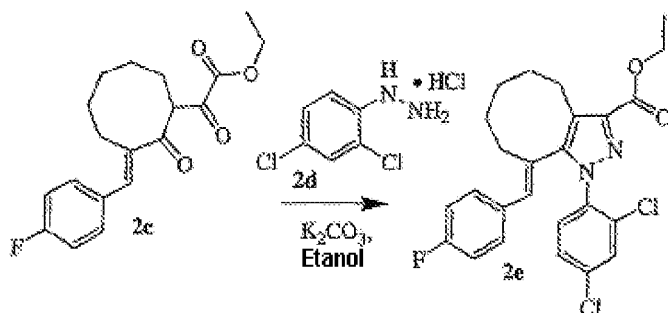


Uma solução de KOH (0,25 g, 4,46 mMol) em água (4,4 mL), foi adicionada a 4-fluoro-benzaldeído Composto **2a** (1,07 mL, 10 mMol) e a mistura foi aquecida para 65 °C. A ciclooctanona Composto **1a** (1,26 g, 10 mMol) foi adicionada, gota a gota, durante um período de 15 min. A mistura foi submetida a refluxo durante 5 h, depois deixada a agitar de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi acidificada com HCl 1 N (26 mL) e extraída com EtOAc (100 mL). A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada, seca sob Na₂SO₄, depois filtrada e concentrada. O resíduo amarelo resultante foi

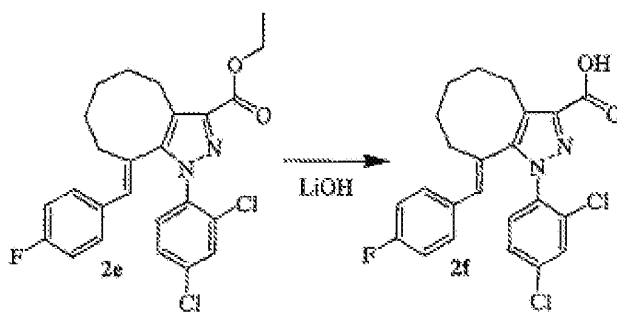
purificado em coluna de sílica gel com 3% de EtOAc/Hexano, para proporcionar (2*E*)-2-(4-fluoro-benzilideno)-ciclooctanona Composto **2b** (1,04 g, 44,8%).



Uma solução do Composto **2b** (1,04 g, 4,48 mMol) em THF (5 mL) foi adicionada, gota a gota, a uma solução de LHMDS (5,4 mL, solução 1 M em THF) a -78 °C. A mistura resultante foi agitada a -78 °C durante 1 h, depois foi adicionado, gota a gota, éster dietílico do ácido oxálico Composto **1b** (0,61 mL, 4,48 mmol). A mistura foi agitada a -78 °C durante 1 h, depois deixada a aquecer gradualmente até à temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi acidificada com HCl 1 N e extraída com EtOAc (150 mL). A camada orgânica foi lavada com HCl 1 N (1x) e água (2x) e seca sob Na₂SO₄, depois filtrada e concentrada para proporcionar o éster etílico do ácido (3*E*)-[3-(4-fluoro-benzilideno)-2-oxo-ciclooctil]-oxo-acético Composto **2c**, como um óleo amarelo que foi utilizado no passo seguinte sem purificação posterior.

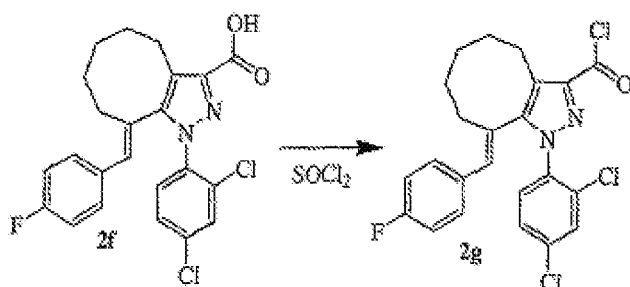


K_2CO_3 (0,62g, 4,48 mmol) e cloridrato de (2,4-dicloro-fenil)-hidrazina Composto **2d** (0,96 g, 4,50 mmol) foram adicionados a uma solução de Composto **2c** (4,48 mMol) em etanol (30 mL) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura reaccional foi filtrada e lavada com etanol (20 mL). O filtrado foi concentrado e purificado em uma coluna de sílica gel com 15% de EtOAc/Hexano, para proporcionar o éster etílico do ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-benzilideno)-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazole-3-carboxílico Composto **2e** (0,37 g, 17,5% para os 2 últimos passos).

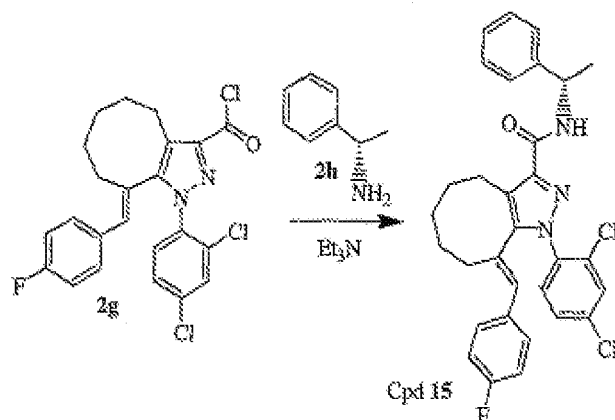


Uma solução de LiOH (43 mg, 1,8 mMol) em água (2 mL) foi adicionada a uma solução de Composto **2e** (0,17g, 0,36 mMol) em uma mistura de THF (6 mL) e etanol (1 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, depois concentrada e acidificada com HCl 1 N (10 mL). A solução aquosa

foi extraída com EtOAc (100 mL). A camada orgânica foi lavada com solução salina saturada e seca sob Na_2SO_4 , depois filtrada e concentrada para proporcionar o ácido (9*E*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-benzilideno)-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1*H*-ciclooctapirazole-3-carboxílico Composto **2f** (0,15 g, 93,6%) como um sólido amarelo.



Foi adicionado SOCl_2 (0,3 mL, 4,1 mMol) a uma solução de Composto **2f** (0,15 g, 0,34 mMol) em DCM (2 mL). A mistura foi submetida a refluxo durante 3 h, depois concentrada sob vácuo elevado, para proporcionar cloreto de (9*E*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-benzilideno)-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1*H*-ciclooctapirazole-3-carbonilo Composto **2g** (0,15 g, 95,3%) como um sólido amarelo.



Uma solução de (1S)-1-fenil-etilamina (0,013 g, 0,11 mMol) e TEA (0,03 ml, 0,22 mmol) foi adicionada a uma solução de Composto **2g** (30 mg, 0,065 mMol) em DCM (2 mL). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h, diluída com DCM e lavada com HCl 1 N. A camada orgânica foi lavada com água e seca sob Na₂SO₄, depois filtrada e concentrada. O resíduo amarelo resultante foi purificado em uma placa preparativa de sílica gel com 20% de EtOAc/Hexano, para proporcionar o Composto 15 (30 mg, 84,2%) como um pó amarelo pálido. MS *m/z* 548 (M⁺).

Seguindo o processo do Exemplo 2, substituindo os materiais de partida, reagentes e solventes apropriados, foram preparados os seguintes compostos:

Cpt	Nome	EM
11	N'-(2,4-dicloro-fenil)-hidrazida do ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-benzilideno)-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazole-3-carboxílico	603
12	[(1R)-1-fenil-etil]-amida do ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-benzilideno)-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazole-3-carboxílico	548
13	[(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida do ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-benzilideno)-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazole-3-carboxílico	549

(continuação)

Cpt	Nome	EM
14	(9E)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-benzilideno)-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazol-3-il]-piperidin-1-il-metanona	512
16	[(1S)-1-ciclo-hexil-etil]-amida do ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-benzilideno)-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazole-3-carboxílico	554
17	[(1R)-1-ciclo-hexil-etil]-amida do ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-benzilideno)-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazole-3-carboxílico	554
18	(hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida do ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-benzilideno)-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazole-3-carboxílico	553
19	piperidin-1-ilamida do ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-benzilideno)-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazole-3-carboxílico	527

Podem ser preparados compostos adicionais, de acordo com os métodos sintéticos aqui divulgados, por especialistas na técnica, diferindo apenas nos materiais de partida, reagentes e condições possíveis, utilizados nos presentes métodos.

Exemplos Biológicos

Os seguintes exemplos ilustram que os compostos da presente invenção são moduladores do receptor CB úteis para o tratamento, melhoria ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença

mediada por receptor canabinóide, num indivíduo com tal necessidade.

Exemplo 1

Ensaio de Ligação para Agonistas ou Agonistas Inversos do CB1 ou CB2

Os receptores CB1 e CB2 humanos foram expressos de um modo estável em células SK-N-MC transfectadas com pcADN3 CB1 (humanos) ou pcADN3 CB-2 (humano). As células foram cultivadas em frascos de cultura de células T-180, sob condições de cultura de células convencionais a 37 °C em uma atmosfera de CO₂ a 5%. As células foram recolhidas por tripsinização e homogeneização num tampão de homogeneização (Tris 10 mM, MgCl₂ 0,2 mM, KCl 5 mM, com os inibidores de protease aprotinina, leupeptina, pepstatina A e bacitracina) e centrifugadas (2000 g). O sobrenadante foi depois centrifugado em sacarose 2 M (31300 g) para produzir um sedimento membranar semi-purificado. O sedimento foi ressuspenso em homogeneização e armazenado a -80 °C.

No dia do ensaio, o sedimento foi descongelado em gelo e diluído em tampão de ensaio (Tris-HCl 50 mM, MgCl₂ 5 mM, EDTA 2,5 mM, albumina de soro bovino livre de ácido gordo 0,5 mg/mL, pH 7,5). O sedimento membranar diluído foi adicionado com tampão com um composto de teste ou com padrão de veículo, e o radioligando [H]³⁺-CP-55,940 (0,2 nM), aos poços de uma placa de polipropileno com 96 poços. A ligação não específica foi determinada em poços contendo WIN 55,212 (10 µM). A placa foi coberta e incubada durante 90 minutos a 30 °C. Os conteúdos foram depois aspirados para uma placa com fundo de filtro

Packard Unifilter GF/C pré-ensopado com 0,5% de polietilenoimina. Os poços da placa de polipropileno foram enxaguados e aspirados sete vezes com uma solução salina a 0,9%-Tween 20 a 0,5%. A placa Unifilter foi seca, foi adicionado cocktail de cintilação a cada poço e as contagens representando a ligação foram quantificadas num contador de cintilações TopCount.

Resultados de Ligação ao Receptor CB1 e CB2

Para os compostos testados, foi obtido um valor de ligação IC_{50} a partir dos estudos de inibição percentual, nos quais foram utilizadas várias concentrações de teste. O valor de ligação foi calculado por regressão linear.

Para os compostos sem um valor de ligação IC_{50} , a percentagem de inibição (%) foi obtida a uma concentração de teste de ⁽¹⁾10 μ M, ⁽²⁾1 μ M, ⁽³⁾0,2 μ M, ⁽⁴⁾0,003 μ M, ⁽⁵⁾representa um valor médio.

Tabela 1

Ligação ao Receptor Canabinóide CB1, IC₅₀ (μM)

Cpt	IC ₅₀	Cpt	IC ₅₀	Cpt	IC ₅₀
1	0,04	6	0,3, ⁽²⁾ 86%	15	⁽⁵⁾ 50%
2	0,04, 0,5, 0,3, 0,2 2,1	11	⁽³⁾ 56%	16	⁽⁵⁾ 59%
3	⁽¹⁾ 45%	12	0,008, ⁽³⁾ 89%	17	0,01, ⁽³⁾ 86%
4	0,06	13	0,008, ⁽³⁾ 90%	18	0,05, ⁽⁵⁾ 73%
5	⁽¹⁾ 47%	14	⁽³⁾ 50%	19	⁽⁵⁾ 65%

Tabela 2

Ligação ao Receptor Canabinóide CB2, IC₅₀ (μM)

Cpt	IC ₅₀	Cpt	IC ₅₀	Cpt	IC ₅₀
1	0,0001, 0,00009	6	0,0006, 0,0007, ⁽²⁾ 91%	15	⁽⁵⁾ 25%
2	0,001, 0,006, 0,01, ⁽⁴⁾ 86%	11	⁽³⁾ 30%	16	⁽⁵⁾ 20%
3	0,02	12	⁽³⁾ 18%	17	⁽³⁾ 25%
4	⁽⁴⁾ 74%	13	⁽³⁾ 11%	18	⁽⁵⁾ 44%
5	0,1	14	⁽³⁾ 28%	19	⁽⁵⁾ 33%

Exemplo 2

Ensaio Funcional Baseado em Células para os Efeitos de Agonista e Agonista Inverso de CB1 e CB2 na Actividade da Adenilato Ciclase Intracelular

Os receptores CB1 e CB2 são receptores associados à proteína G (GPCR) que influenciam a função celular via a proteína Gi. Estes receptores modulam a actividade da adenilato ciclase intracelular que, por sua vez, produz o mensageiro de sinal intracelular AMP-cíclico (AMPC).

Na linha de base, ou durante condições de ligação sem ligando, estes receptores estão activos de um modo constitutivo e suprimem tonicamente a actividade da adenilato ciclase. A ligação de um agonista provoca também a activação do receptor e produz supressão adicional da adenilato ciclase. A ligação de um agonista inverso inibe a actividade constitutiva dos receptores e resulta num aumento na actividade da adenilato ciclase.

Ao monitorizar a actividade da adenilato ciclase intracelular, pode ser determinada a capacidade dos compostos para actuar como agonistas ou agonistas inversos.

Ensaio

Os compostos de teste foram avaliados em células SK-N-MC que, utilizando processos de transfecção convencionais, foram transfectadas, de um modo estável, com ADNc para pcADN3-CRE β -gal e pcADN3 receptor CB1 (humano) ou pcADN3 receptor CB2

(humano). Ao expressar CRE β -gal, as células produziram β -galactosidase em resposta à activação do promotor CRE pelo AMPc. As células que expressam o CRE β -gal e o receptor CB1 ou CB2 humano irão produzir menos β -galactosidase quando tratadas com um agonista CB1/CB2 e irão produzir mais β -galactosidase quando tratadas com um agonista inverso CB1/CB2.

Crescimento Celular

As células foram crescidas em placas de 96 poços sob condições de cultura celular convencionais a 37 °C, em uma atmosfera de CO₂ a 5%. Após 3 dias, o meio foi removido e foi adicionado um composto de teste em meio (em que o meio foi suplementado com L-glutamina 2 mM, piruvato de sódio 1 M, FBS (soro bovino fetal) com baixo teor em ácido gordo a 0,1% e antibióticos) à célula. As placas foram incubadas durante 30 minutos a 37 °C e as placas celulares foram depois tratadas com forskolina durante um período de 4-6 horas, depois lavadas e lisadas. A actividade da β -galactosidase foi quantificada utilizando os reagentes do kit disponível comercialmente (Promega Corp. Madison, WI) e um Leitor de Placas Vmax (Molecular Devices, Inc).

Alteração Mediada pelo Receptor CB1 na Expressão de CRE β -gal

Para as células que expressam CRE β -gal e o receptor CB1, os agonistas CB1 reduziram a actividade da β -galactosidase de um modo dependente da dose e os agonistas inversos do CB1

aumentaram a actividade da β -galactosidase de um modo dependente da dose.

A alteração na actividade da β -galactosidase foi determinada ao estabelecer um valor de actividade da célula tratada com veículo a 100% e expressando a actividade da β -galactosidase determinada em uma célula tratada com o composto correspondente como uma percentagem da actividade da células tratada com veículo.

Resultados do Receptor CB1

O valor EC_{50} para a actividade funcional para os compostos testados foi calculado por regressão linear e foi obtido a partir de estudos, nos quais foi utilizada a variação das concentrações do composto. Os dados proporcionados para determinados compostos são representados por variação da percentagem (%) na actividade funcional em uma única concentração de teste: ⁽¹⁾10 μ M e ⁽²⁾1 μ M.

Tabela 3

Actividade Funcional do Receptor CB1, EC_{50} (μ M)

Cpt	EC_{50}	Cpt	EC_{50}	Cpt	EC_{50}
1	⁽¹⁾ -78%	4	⁽²⁾ -71%	13	0,002
2	⁽²⁾ -71%	5	⁽¹⁾ 10%	17	0,04
3	⁽¹⁾ -6%	12	0,01	18	0,02

Alteração Mediada pelo Receptor CB2 na Expressão de CRE β -gal

Para as células que expressam CRE β -gal e o receptor CB2, os agonistas CB2 reduziram a actividade da β -galactosidase, de um modo dependente, da dose e os agonistas inversos do CB2 aumentaram a actividade da β -galactosidase de um modo dependente da dose.

A alteração na actividade da β -galactosidase foi determinada ao estabelecer um valor de actividade das células tratadas com veículo a 100% e expressando a actividade da β -galactosidase determinada em uma célula tratada com o composto correspondente como uma percentagem da actividade da células tratadas com veículo.

Resultados do Receptor CB2

O valor EC_{50} para a actividade funcional para os compostos testados foi calculado por regressão linear e foi obtido a partir de estudos, nos quais foi utilizada a variação das concentrações do composto.

O valor de 29% para o Composto 5 representa a alteração na actividade funcional e foi obtido a partir de um estudo, no qual foi utilizada uma concentração de composto.

Tabela 4

Actividade Funcional do Receptor CB2, EC₅₀ (µM)

Cpt	EC ₅₀	Cpt	EC ₅₀	Cpt	EC ₅₀
1	0,0016	3	0,2	6	0,029
2	0,0066				

Exemplo 4

Modelo de Colite Induzido por Óleo de Mostarda

No cólon distal, o modelo de colite induzido por óleo de mostarda é caracterizado por um padrão descontínuo de danos epiteliais na mucosa, edema submucosal, infiltração de células inflamatórias (induzindo macrófagos, neutrófilos e linfócitos) na mucosa e submucosa, aumento do peso húmido do cólon, redução do comprimento do cólon, diarreia e inflamação aparente (ver, Kimball E.S., Palmer J.M., D'Andrea M.R., Hornby P.J. e Wade P.R., Acute colitis induction by oil of mustard results in later development of an IBS-like accelerated upper GI transit in mice, *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol*, **2005**, 288: G1266-1273).

Indução da Colite

Foram utilizados murganhos CD-1 machos (Charles River Laboratories, Kingston, NC) (9-11 semanas de idade) e óleo fresco de mostarda (OM) (isotiocianato de alilo, 98% de pureza, Sigma-Aldrich St. Louis, MO).

Os murganhos (9 por grupo de tratamento) foram anestesiados por pouco tempo com cetamina/xilasina (Sigma, St. Louis, MO) e foi administrada intracolonicamente uma solução de OM a 0,5% em etanol a 30% (50 µL) (a uma profundidade de 4 cm) via seringa (equipada com uma agulha de calibre 22G com ponta romba).

Um composto de teste foi administrado oralmente um dia antes da indução da colite para avaliar um regime profilático ou um dia após indução para avaliar um regime terapêutico. Um composto de teste foi administrado oralmente, todos os dias depois disso. Dois dias após a administração do OM, foi administrada a última dose do composto de teste.

Três dias após a administração do OM, os animais foram sacrificados. Os cólons foram removidos, examinados para sinais de inflamação, pesados após remoção dos conteúdos fecais e foi determinado o comprimento da extremidade aboral do cego até ao ânus. Os conteúdos fecais foram examinados para sinais de diarreia. O cólon distal entre o 1º e o 4º centímetro foi removido e colocado em formalina tamponada neutra a 10% para análise histológica.

Observações e Critérios Macroscópicos

Às observações macroscópicas da inflamação do cólon (uma medida dos danos do cólon), peso e comprimento do cólon e consistência e aparência das fezes foi atribuída uma classificação e utilizada para avaliar a gravidade da colite.

As quatro classificações das observações para cada cólon foram combinadas, pelas quais uma classificação combinada de 0 representa um cólon normal e uma classificação combinada de 15 representa um cólon afectado de um modo máximo. As análises estatísticas foram efectuadas no Graphpad Prism 4.0 utilizando ANOVA.

		Classificação do Peso				
		0	1	2	3	4
Aumento de	Peso	<5%	5-14%	15-24%	25-35%	>35%
		Classificação do Comprimento				
		0	1	2	3	4
Redução do	comprimento	<5%	5-14%	15-24%	25-35%	>35%
		Classificação das Fezes				
		0	1	2	3	4
Formação de	normal	forma	amorfas,	diarreia		
Sedimentos	(bem	solta,	húmidas,			
Fecais	formadas)	húmidas	pegajosas			
		Classificação dos Danos				
		0	1	2	3	4
Inflamação	não	moderados,	moderados,	graves,	úlceras	
	observados	eritema	eritema	eritema	penetrantes,	
		localizado	distribuídos	distribuído	lesões	
			de um modo	generalizado	hemorrágicas	
			mais amplo			

Avaliação Microscópica (Histológica)

As análises histológicas de tecidos consistiram em secções de tecido embebidas em parafina coradas com o corante hematoxilina-eosina. Os tecidos foram examinados, utilizando

microscopia óptica por um investigador que desconhece os grupos de amostra.

Observações e Critérios Histológicos

Às observações microscópicas dos danos epiteliais, inflamação celular e danos e alterações na arquitectura do músculo liso (uma medida dos danos musculares) foi atribuída uma classificação e utilizada para avaliar a gravidade da colite.

As classificações para cada cólon foram combinadas, pelas quais uma classificação combinada de 0 representa um cólon normal e uma classificação combinada de 9 representa um cólon afectado de um modo máximo. As análises estatísticas foram efectuadas no Graphpad Prism 4.0 utilizando ANOVA.

Critérios e Observações

	Classificação dos Danos Epiteliais			
	0	1	2	3
Perda de Epitélio	intacto	perda $\leq 1/3$	perda de $>1/3$ a $2/3$	perda $> 2/3$
	Classificação da Infiltração Celular			
	0	1	2	3
Áreas Focais de Infiltração	nenhuma	1-2 áreas focais	>2 áreas focais	N/A
Presença de Células Infiltradas	nenhuma	$\leq 1/3$ do comprimento total do cólon	$\leq 2/3$ do comprimento total do cólon	$\geq 2/3$ do comprimento total do cólon
	Classificação da Arquitetura			
	0	1	2	3
Danos Musculares (qualquer evidência de edema, hiperplasia ou perda da arquitetura)	Sem danos observados	$\leq 1/3$ do comprimento total do cólon	$\leq 2/3$ do comprimento total do cólon	$\geq 2/3$ do comprimento total do cólon

Resultados dos Regimes de Tratamento Profilático e Terapêutico da Colite

Os resultados da Classificação Macroscópica e da Classificação Microscópica para cada grupo de tratamento nos regimes terapêuticos e profiláticos foram combinados em uma classificação média e expressa como % de inibição da colite (% de Inib). Teste (nº) representa o número de experiências a cada nível de dose.

Tabela 1

Regime Profilático

Cpt	Dose (mg/kg)	Teste (nº)	% de Inib (Macro)	% de Inib (Micro)
2	5	1	42,3 ± 12,6	74,4 ± 3,8

Tabela 2

Regime Terapêutico

Cpt	Dose (mg/kg)	Teste (nº)	% de Inib (Macro)	Teste (nº)	% de Inib (Micro)
2	5	3	38,7 ± 9,1	1	66,0 ± 9,8

Exemplo 5

Modelo de Colite Induzido por Dextrano-Sulfato de Sódio

No cólon distal, o modelo de colite DSS é caracterizado por um padrão descontínuo de danos epiteliais da mucosa, infiltração de células inflamatórias (incluindo macrófagos, neutrófilos e linfócitos) na mucosa e submucosa, diminuição do peso húmido do cólon, redução do comprimento do cólon e diarreia (ver, Blumberg R.S., Saubermann L.J. e Strober W., Animal models of mucosal inflammation e their relation to human inflammatory bowel disease, *Current Opinion in Immunology*, **1999**, Vol. 11: 648-656; Egger B., Bajaj-Elliott M., MacDonald T.T., Inglin R., Eysselein, V.E. e Buchler M.W., Characterization of acute murine dextran

sodium sulphate colitis: Cytokine profile e dose dependency, *Digestion*, **2000**, Vol. 62: 240- 248; Stevceva L., Pavli P., Husband AJ. e Doe, W.F., The inflammatory infiltrate in the acute stage of the dextran sulphate sodium induced colitis: B cell response differs depending on the percentage of DSS used to induce it, *BMC Clinical Pathology*, **2001**, Vol 1: 3-13; e Diaz-Granados, Howe K., Lu J. e McKay D.M., Dextran sulfate sodium-induced colonic histopathology, but not altered epithelial ion transport, is reduced by inhibition of phosphodiesterase activity, *Amer. J. Pathology*, **2000**, Vol. 156: 2169-2177).

Indução de Colite

Os murganhos Balb/c fêmeas (Taconic Farms, Germantown, NY) (10-13 semanas de idade) foram proporcionados com uma solução de DSS a 5% (45 kD de peso molecular, ICN chemicals, Newport, CA) em água canalizada, *ad libitum*, durante um período de 7 dias. A solução de DSS foi renovada diariamente e foi determinada a quantidade de água consumida.

Aos murganhos (10 por grupo de tratamento) foi administrado oralmente um composto de teste no dia da indução da colite e, depois disso, diariamente.

Seis dias após a administração inicial do DSS, foi administrada a última dose de composto de teste.

Sete dias após a administração inicial de DSS, os animais foram sacrificados. Os cólons foram removidos, examinados para sinais de inflamação, pesados após remoção dos conteúdos fecais

e foi determinado o comprimento da extremidade aboral do cego até ao ânus. Os conteúdos fecais foram examinados para sinais de diarreia. O cólon distal entre o 1º e o 4º centímetro foi removido e colocado em formalina tamponada neutra a 10% para análise histológica.

Observações e Critérios Macroscópicos

Às observações macroscópicas da inflamação do cólon (uma medida dos danos no cólon), comprimento do cólon e aparência e consistência das fezes foi atribuída uma classificação e utilizada para avaliar a gravidade da colite.

As três classificações das observações para cada cólon foram combinadas, pelas quais uma classificação combinada de 0 representa um cólon normal e uma classificação combinada de 11 representa um cólon afectado de um modo máximo. As análises estatísticas foram efectuadas no Graphpad Prism 4.0 utilizando ANOVA.

Classificação do Peso					
	0	1	2	3	4
Aumento de Peso	<5%	5-14%	15-24%	25-35%	>35%
Classificação do Comprimento					
	0	1	2	3	4
Redução do comprimento	<5%	5-14%	15-24%	25-35%	>35%
Classificação das Fezes					
	0	1	2	3	4
Formação de Sedimentos Fecais	normal (bem formadas)	forma solta, húmidas	amorfas, húmidas, pegajosas	diarreia grave	
Classificação dos Danos					
	0	1	2	3	4
Inflamação	não observados	moderados, eritema localizado	moderados, eritema distribuídos de um modo mais amplo	graves, eritema distribuído generalizado	úlceras penetrantes, lesões hemorrágicas

Avaliação Microscópica (Histológica)

As análises histológicas de tecidos consistiram em secções de tecido embebidas em parafina coradas com o corante hematoxilina-eosina. Os tecidos foram examinados utilizando microscopia óptica por um investigador que desconhece os grupos de amostra.

Observações e Critérios Histológicos

Às observações microscópicas dos danos epiteliais, infiltração celular e danos ou alterações na arquitectura do

músculo liso (uma medida dos danos musculares) foi atribuída uma classificação e utilizada para avaliar a gravidade da colite.

As classificações para cada cólon foram combinadas, pelas quais uma classificação combinada de 0 representa um cólon normal e uma classificação combinada de 9 representa um cólon afectado de um modo máximo. As análises estatísticas foram efectuadas no Graphpad Prism 4.0 utilizando ANOVA.

Classificação dos Danos Epiteliais				
	0	1	2	3
Perda de Epitélio	intacto	perda $\leq 1/3$	perda de $>1/3$ a $2/3$	perda $> 2/3$
Classificação da Infiltração Celular				
	0	1	2	3
Áreas Focais de Infiltração	nenhuma	1-2 áreas focais	>2 áreas focais	N/A
Presença de Células Infiltradas	nenhuma	$\leq 1/3$ do comprimento total do cólon	$\leq 2/3$ do comprimento total do cólon	$\geq 2/3$ do comprimento total do cólon
Classificação da Arquitectura				
	0	1	2	3
Danos Musculares (qualquer evidência de edema, hiperplasia ou perda da arquitectura)	Sem danos observados	$\leq 1/3$ do comprimento total do cólon	$\leq 2/3$ do comprimento total do cólon	$\geq 2/3$ do comprimento total do cólon

Resultados dos Regimes de Tratamento de Colite

Os resultados da Classificação Macroscópica e da Classificação Microscópica para cada grupo de tratamento foram

combinados em uma classificação média e expressa como % de inibição da colite (% de Inib). Teste (nº) representa o número de experiências a cada nível de dose. ND representa Não Determinado.

Tabela 1

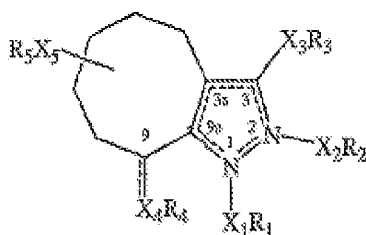
Regime Profilático

Cpt	Dose (mg/kg)	Teste (nº)	% de Inib (Macro)	% de Inib (Micro)
2	1	1	-4,3 ± 12,9	ND
2	5	1	21,9 ± 15,2	75,7 ± 8,9
2	10	1	50,5 ± 9,0	ND
2	20	1	31,6 ± 8,5	ND

Lisboa, 16 de Março de 2010

REIVINDICAÇÕES

1. Composto com a estrutura de acordo com a fórmula (I):



ou um seu sal, isômero ou polimorfo, em que

as linhas a tracejado entre as posições 2-3 e posições 3a-9a na fórmula (I) representam as localizações para cada das duas ligações duplas presentes quando X_1R_1 está presente;

as linhas a tracejado entre as posições 3-3a e posições 9a-1 na fórmula (I) representam as localizações para cada das duas ligações duplas presentes quando X_2R_2 está presente;

a linha a tracejado entre a posição 9 e X_4R_4 na fórmula (I) representa a localização para uma ligação dupla;

X_1 está ausente ou é alquilenos inferior;

X_2 está ausente ou é alquilenos inferior;

em que está presente apenas um de X_1R_1 e X_2R_2 ;

X_3 está ausente, ou é alquilenos inferior, alquilideno inferior ou -NH-;

quando a linha a tracejado entre a posição 9 e X_4R_4 está ausente, X_4 está ausente ou é alquilenos inferior;

quando a linha a tracejado entre a posição 9 e X_4R_4 está presente, X_4 está ausente;

X_5 está ausente ou é alquilenos inferior;

R_1 é seleccionado de hidrogénio, alquilo (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo, hidroxilo ou alcoxilo inferior), alquilo-sulfonilo inferior, arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} ou heterociclilo, em que arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} ou heterociclilo, cada, opcionalmente, substituído em uma ou mais posições com halogéneo, aminossulfonilo, alquil-aminossulfonilo inferior, alquilo (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo, hidroxilo ou alcoxilo inferior), hidroxilo ou alcoxilo (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo ou hidroxilo);

R_2 é seleccionado de hidrogénio, alquilo (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo, hidroxilo ou alcoxilo inferior), alquil-sulfonilo inferior, arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} ou heterociclilo, em que arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} ou heterociclilo é cada, opcionalmente, substituído em uma ou mais posições com

halogéneo, aminossulfonilo, alquil-aminossulfonilo inferior, alquilo (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo, hidroxilo ou alcoxilo inferior), hidroxilo ou alcoxilo (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo ou hidroxilo);

R_3 é $-C(O)-Z_1(R_6)$, $-SO_2-NR_7-Z_2(R_8)$ ou $-C(O)-NR_9-Z_3(R_{10})$;

quando a linha a tracejado entre a posição 9 e X_4R_4 está ausente, X_4 está ausente ou é alquilenos inferior e R_4 é hidrogénio, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, halogéneo, arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} ou heterociclilo, em que arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} ou heterociclilo é cada, opcionalmente, substituído em uma ou mais posições com hidroxilo, oxo, alquilo inferior (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo, hidroxilo ou alcoxilo inferior), alcoxilo inferior (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo ou hidroxilo) ou halogéneo;

quando a linha a tracejado entre a posição 9 e X_4R_4 está presente, X_4 está ausente e R_4 é CH-arilo ou CH-heterociclilo, em que arilo ou heterociclilo é cada, opcionalmente, substituído em uma ou mais posições com hidroxilo, oxo, alquilo inferior, alcoxilo inferior ou halogéneo;

R_5 está ausente, hidroxilo, halogéneo, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo, hidroxilo ou alcoxilo inferior), alcoxilo (opcionalmente substituído em uma ou mais

posições com halogéneo ou hidroxilo), carboxilo, carbonilalcoxilo, carbamoílo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxilo, arilalcoxilo ou heterociclilo;

R₆ é arilo, cicloalquiloC₃-C₁₂ ou heterociclilo, em que arilo, cicloalquiloC₃-C₁₂ ou heterociclilo é cada, opcionalmente, substituído com um ou mais hidroxilo, oxo, halogéneo, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo, hidroxilo ou alcoxilo inferior), alcoxilo (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo ou hidroxilo), carboxilo, carbonilalcoxilo, carbamoílo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxilo, arilalcoxilo ou heterociclilo;

R₇ é hidrogénio ou alquilo inferior;

R₈ é arilo, cicloalquiloC₃-C₁₂ ou heterociclilo, em que arilo, cicloalquiloC₃-C₁₂ ou heterociclilo é cada, opcionalmente, substituído com um ou mais hidroxilo, oxo, halogéneo, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo, hidroxilo ou alcoxilo inferior), alcoxilo (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo ou hidroxilo), carboxilo, carbonilalcoxilo, carbamoílo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxilo, arilalcoxilo ou heterociclilo;

R₉ é hidrogénio ou alquilo inferior;

R₁₀ é arilo, cicloalquiloC₃-C₁₂ ou heterociclilo, em que arilo, cicloalquiloC₃-C₁₂ ou heterociclilo é cada,

opcionalmente, substituído com um ou mais hidroxilo, oxo, halogéneo, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo, hidroxilo ou alcoxilo inferior), alcoxilo (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo ou hidroxilo), carboxilo, carbonilalcoxilo, carbamoílo, carbamoilalquilo, aminossulfonilo, alquil-aminossulfonilo inferior, arilo, ariloxilo, arilalcoxilo ou heterociclilo;

Z₁ e Z₂ estão, cada, ausentes ou são alquilo; e,

Z₃ está ausente, -NH-, -SO₂- ou alquilo (em que alquilo é, opcionalmente, substituído em uma ou mais posições com halogéneo, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, carboxilo ou carbonilalcoxilo);

em que o termo "alquilo inferior" significa um radical alquilo com até 4 átomos de carbono; em que o termo "alquileno inferior" significa um grupo de ligação alquileno com até 4 átomos de carbono; em que o termo "alquilideno inferior" significa um grupo alquilideno com 1 a 4 átomos de carbono; em que "alcoxilo inferior" significa um alcoxilo com até 4 átomos de carbono.

2. Composto da reivindicação 1 ou um seu sal, isómero ou polimorfo, em que X₁ está ausente ou é alquileno inferior; e R₁ é seleccionado de hidrogénio, alquilo (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo, hidroxilo ou alcoxilo inferior), arilo, cicloalquiloC₃-C₁₂ ou heterociclilo, em que arilo, cicloalquiloC₃-C₁₂ ou heterociclilo é cada, opcionalmente, substituído em uma ou

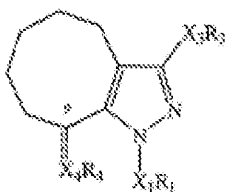
mais posições com halogéneo, alquilo (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo, hidroxilo ou alcoxilo inferior), hidroxilo ou alcoxilo (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo ou hidroxilo).

3. Composto da reivindicação 1 ou um seu sal, isómero ou polimorfo, em que X_1 está ausente; e R_1 é seleccionado de arilo ou cicloalquilo C_3-C_{12} , em que arilo é, opcionalmente, substituído em uma ou mais posições com halogéneo.
4. Composto da reivindicação 1 ou um seu sal, isómero ou polimorfo, em que R_3 é $-C(O)-Z_1(R_6)$, $-SO_2-NH-Z_2(R_8)$ ou $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$.
5. Composto da reivindicação 1 ou um seu sal, isómero ou polimorfo, em que R_3 é $-C(O)-Z_1(Re)$; X_3 está ausente, ou é alquilenos inferior, alquilideno inferior ou $-NH-$; Z_1 está ausente ou é alquilo; e R_6 é arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} ou heterociclilo, em que arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} ou heterociclilo é cada, opcionalmente, substituído com um ou mais hidroxilo, oxo, halogéneo, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo, hidroxilo ou alcoxilo inferior), alcoxilo (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo ou hidroxilo), carboxilo, carbonilalcoxilo, carbamoílo, carbamoilalquilo, arilo, ariloxilo, arilalcoxilo ou heterociclilo.
6. Composto da reivindicação 1 ou um seu sal, isómero ou polimorfo, em que R_3 é $-C(O)-Z_1(R_6)$; X_3 está ausente; Z_1 está ausente; e R_6 é heterociclilo.

7. Composto da reivindicação 1 ou um seu sal, isómero ou polimorfo, em que R_3 é $-C(O)-NR_9-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente, ou é alquilenos inferior, alquilideno inferior ou $-NH-$; R_9 é hidrogénio ou alquilo inferior; Z_3 está ausente, ou é $-NH-$, $-SO_2-$ ou alquilo (em que alquilo é, opcionalmente, substituído em uma ou mais posições com halogénio, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, carboxilo ou carbonilalcoxilo); e R_{10} é arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} ou heterociclilo, cada, opcionalmente, substituído com um ou mais hidroxilo, oxo, halogénio, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogénio, hidroxilo ou alcoxilo inferior), alcoxilo (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogénio ou hidroxilo), carboxilo, carbonilalcoxilo, carbamoilo, carbamoilalquilo, aminossulfonilo, alquil-aminossulfonilo inferior, arilo, ariloxilo, arilalcoxilo ou heterociclilo.
8. Composto da reivindicação 1 ou um seu sal, isómero ou polimorfo, em que R_3 é $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente; Z_3 está ausente, ou é $-NH-$ ou alquilo (em que alquilo é, opcionalmente, substituído em uma ou mais posições com halogénio, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, carboxilo ou carbonilalcoxilo); e R_{10} é arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} ou heterociclilo, cada, opcionalmente, substituído com um ou mais hidroxilo, oxo, halogénio, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogénio, hidroxilo ou alcoxilo inferior), alcoxilo, carboxilo, carbonilalcoxilo, arilo ou heterociclilo.

9. Composto da reivindicação 1 ou um seu sal, isómero ou polimorfo, em que R_3 é $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente; Z_3 está ausente ou é alquilo; e R_{10} é cicloalquilo C_3-C_{12} , opcionalmente, substituído com um ou mais hidroxilo, oxo, halogéneo, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo, hidroxilo ou alcoxilo inferior), alcoxilo, carboxilo, carbonilalcoxilo, arilo ou heterociclilo.
10. Composto da reivindicação 1 ou um seu sal, isómero ou polimorfo, em que R_3 é $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente; Z_3 está ausente ou é alquilo; e R_{10} é cicloalquilo C_3-C_{12} , opcionalmente, substituído com um ou mais alquilo ou carbonilalcoxilo.
11. Composto da reivindicação 1 ou um seu sal, isómero ou polimorfo, em que R_3 é $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente; Z_3 está ausente, ou é $-NH-$ ou alquilo (em que alquilo é, opcionalmente, substituído em uma ou mais posições com halogéneo, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, carboxilo ou carbonilalcoxilo); e R_{10} é arilo, opcionalmente, substituído com um ou mais hidroxilo, oxo, halogéneo, amino, aminoalquilo, alquilo (opcionalmente substituído em uma ou mais posições com halogéneo, hidroxilo ou alcoxilo inferior), alcoxilo, carboxilo, carbonilalcoxilo, arilo ou heterociclilo.
12. Composto da reivindicação 1 ou um seu sal, isómero ou polimorfo, em que R_3 é $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente; Z_3 está ausente, ou é $-NH-$ ou alquilo; e R_{10} é arilo, opcionalmente, substituído com um ou mais halogéneos.

13. Composto da reivindicação 1 ou um seu sal, isómero ou polimorfo, em que R_3 é $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente; Z_3 está ausente ou é alquilo (em que alquilo é, opcionalmente, substituído em uma ou mais posições com halogéneo, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, carboxilo ou carbonilalcoxilo); e R_{10} é heterociclilo, opcionalmente, substituído com um ou mais alquilos.
14. Composto da reivindicação 1 ou um seu sal, isómero ou polimorfo, em que a linha a tracejado entre a posição 9 e X_4R_4 está ausente; X_4 está ausente; e R_4 é hidrogénio.
15. Composto da reivindicação 1 ou um seu sal, isómero ou polimorfo, em que a linha a tracejado entre a posição 9 e X_4R_4 está presente, X_4 está ausente e R_4 é CH-arilo, opcionalmente, substituído no arilo, em uma ou mais posições com halogéneo.
16. Composto da reivindicação 1 ou um seu sal, isómero ou polimorfo, em que X_5 está ausente e R_5 está ausente.
17. Composto de fórmula (Ia) de acordo com a reivindicação 1:



ou um seu sal, isómero ou polimorfo, em que X_1 está ausente; X_3 está ausente; quando a linha a tracejado entre a posição 9 e X_4R_4 está ausente, X_4 está ausente e R_4 é hidrogénio; quando a linha a tracejado entre a posição 9 e X_4R_4 está

presente, X_4 está ausente e R_4 é CH-arilo, em que arilo é, opcionalmente, substituído em uma ou mais posições com halogéneo; R_1 é seleccionado de arilo ou cicloalquilo C_3-C_{12} , em que arilo é, opcionalmente, substituído em uma ou mais posições com halogéneo; R_3 é $-C(O)-Z_1(R_6)$ ou $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; R_6 é heterociclilo; R_{10} é arilo, cicloalquilo C_3-C_{12} ou heterociclilo, em que arilo ou C_3-Q_2 cicloalquilo é cada, opcionalmente, substituído com um ou mais halogéneos, alquilos ou carbonilalcoxilos; Z_1 está ausente; e Z_3 está ausente, ou é $-NH-$ ou alquilo.

18. Composto da reivindicação 1 ou um seu sal, isómero ou polimorfo seleccionado de:

(1,3,3-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida do ácido 1-ciclo-hexil-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazole-3-carboxílico,

(adamantan-1-ilmetil)-amida do ácido 1-ciclo-hexil-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazole-3-carboxílico,

(adamantan-1-ilmetil)-amida do ácido 1-ciclopentil-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazole-3-carboxílico,

éster etílico do ácido 2-[(1-ciclo-hexil-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazole-3-carbonil)-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico,

(1-adamantan-1-il-etil)-amida do ácido 1-ciclopentil-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazole-3-carboxílico,

(1-adamantan-1-il-etil)-amida do ácido 1-ciclo-hexil-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazole-3-carboxílico,

N'-(2,4-dicloro-fenil)-hidrazida do ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-benzilideno)-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazole-3-carboxílico,

[(1R)-1-fenil-etil]-amida do ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-benzilideno)-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazole-3-carboxílico,

[(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida do ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-benzilideno)-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazole-3-carboxílico,

(9E)-[1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-benzilideno)-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazol-3-il]-piperidin-1-il-metanona,

[(1S)-1-fenil-etil]-amida do ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-benzilideno)-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazole-3-carboxílico,

[(1S)-1-ciclo-hexil-etil]-amida do ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-benzilideno)-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazole-3-carboxílico,

[(1R)-1-ciclo-hexil-etil]-amida do ácido (9E)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-benzilideno)-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazole-3-carboxílico,

(hexa-hidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida do ácido
(9*E*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-(4-fluoro-benzilideno)-
4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-ciclooctapirazole-3-carboxílico,
ou

piperidin-1-ilamida do ácido (9*E*)-1-(2,4-dicloro-fenil)-9-
(4-fluoro-benzilideno)-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-1H-
ciclooctapirazole-3-carboxílico.

19. Composto da reivindicação 1 para utilização num método para o tratamento, melhoria ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por um receptor canabinóide, num indivíduo com tal necessidade, tal método compreendendo o passo de administrar ao indivíduo, uma quantidade eficaz de um composto da reivindicação 1.
20. Composto da reivindicação 19, em que o receptor canabinóide é um receptor CB1 ou CB2 e o composto da reivindicação 1 é um agonista, antagonista ou agonista inverso do receptor.
21. Composto de acordo com a reivindicação 19, em que a síndrome, distúrbio ou doença está relacionada com o apetite, metabolismo, diabetes, pressão intra-ocular associada com o glaucoma, distúrbios sociais e de humor, convulsões, abuso de substâncias, aprendizagem, cognição ou memória, contracção de órgãos ou espamos musculares, distúrbios intestinais, distúrbios respiratórios, distúrbios da actividade locomotora ou movimento, distúrbios imunitários e inflamatórios, crescimento celular não regulado, gestão da dor ou neuroprotecção.

22. Composto da reivindicação 19, em que a quantidade eficaz do composto da reivindicação 1 é desde cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 300 mg/kg/dia.
23. Composto da reivindicação 19, em que o referido método compreende também o tratamento, melhoria ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença relacionada com o metabolismo, relacionada com a obesidade ou relacionada com o apetite, mediada por agonista inverso do receptor CB1, num indivíduo com tal necessidade, tal método compreendendo o passo de administrar ao indivíduo, uma quantidade eficaz de um composto agonista inverso de CB1 da reivindicação 1.
24. Composto da reivindicação 23, em que a quantidade eficaz do composto da reivindicação 1 é desde cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 300 mg/kg/dia.
25. Composto da reivindicação 19, em que o referido método compreende também o passo de administrar, ao indivíduo, um produto e/ou terapia de combinação compreendendo uma quantidade eficaz de um composto da reivindicação 1 e um agente terapêutico.
26. Composto da reivindicação 25, em que o agente terapêutico é um anticonvulsivo ou um agente contraceptivo.
27. Composto da reivindicação 26, em que o anticonvulsivo é topiramato, análogos de topiramato, carbamazepina, ácido valpróico, lamotrigina, gabapentina, fenitoína e semelhantes, e as suas misturas ou sais farmacologicamente aceitáveis.

28. Composto da reivindicação 26, em que o agente contraceptivo é um contraceptivo de apenas progestina, um contraceptivo que inclui um componente de progestina e um componente de estrogénio ou um contraceptivo oral incluindo, opcionalmente, um componente de ácido fólico.
29. Composição para utilização num método de contracepção num indivíduo, o referido método compreendendo o passo de administrar, ao indivíduo, uma composição, em que a composição compreende um contraceptivo e um composto agonista inverso ou antagonista do receptor CB1 da reivindicação 1, em que a composição reduz a vontade de fumar do indivíduo e/ou ajuda o indivíduo a perder peso.
30. Utilização do composto da reivindicação 1 na preparação de um medicamento para o tratamento, melhoria ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada pelo receptor canabinóide.

Lisboa, 16 de Março de 2010