

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0609866-5 A2**



* B R P I O 6 0 9 8 6 6 A 2 *

(22) Data de Depósito: 24/04/2006
(43) Data da Publicação: 11/05/2010
(RPI 2053)

(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/4192 (2010.01)
C07D 403/06 (2010.01)
A61P 3/04 (2010.01)
C07D 417/06 (2010.01)

(54) Título: **DERIVADOS DE BENZOTRIAZOL COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTOR CANABINÓIDE**

(30) Prioridade Unionista: 29/04/2005 EP 05 103597.0

(73) Titular(es): JANSSEN PHARMACEUTICA N. V.

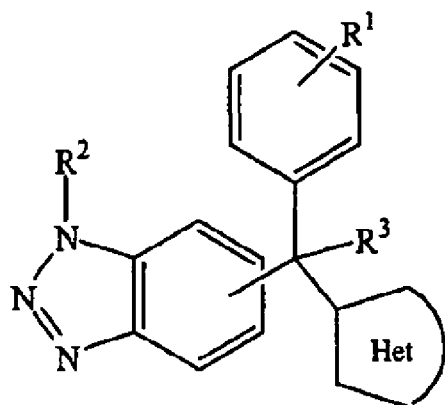
(72) Inventor(es): GEERT MARIA ROBERT VAN HECKE, JOANNES THEODORUS MARIA LINDERS, MONIQUE JENNY MARIE BERWAER, PETER JOHN KING

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006061787 de 24/04/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/117307 de 09/11/2006

(57) **Resumo:** DERIVADOS DE BENZOTRIAZOL COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTOR CANABINOIDE. A presente invenção refere-se a um grupo de derivados de benzotriazol, abaixo, que são potentes moduladores de CB¹ canabinóides (conhecidos como antagonistas ou agonistas inversos), úteis no tratamento de obesidade, distúrbios psiquiátricos e neurológicos, assim como de outras doenças envolvendo a neurotransmissão de CB¹ canabinóide (Current Opinion in Drug Discovery & Development 2004 7(4):498-506), os sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis e suas formas estereoisoméricas, em que R¹ é hidrogênio, halo, trifluorometila, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alquilóxi- ou C₁₋₄ alquilóxi-carbonila; R² é hidrogênio, fenila, C₃₋₇ cicloalquila ou C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída com Ar¹; R³ é hidrogênio, hidroxila ou C₁₋₆ alquila; Ar¹ é fenila ou fenila substituída com até três substituintes de halo; e Het representa um heterociclo, parcialmente saturado ou aromático, de 5 ou 6 membros, monocíclico, selecionado a partir de furanila, tienila, pirrolila, oxazolila, tiazolila, imidazolila, pirazolila, isoxazolila, isotiazolila, oxadiazolila, triazolila, tiadiazolila, pirimidinila, piridinila, pirazinila, triazinila, piridazinila, 2H-piranila ou 4H-piranila, sendo que o heterociclo está opcionalmente substituído com C₁₆alquila.



(I)

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "DERIVADOS DE BENZOTRIAZOL COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTOR CANABINÓIDE".

Antecedentes da Invenção

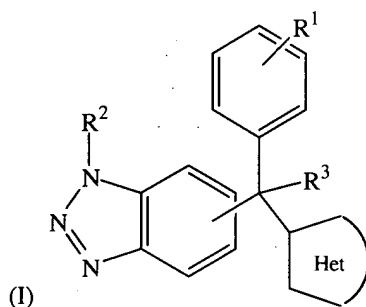
5 A presente invenção refere-se a um grupo de derivados de benzotriazol, a processos para a preparação destes compostos e a composições farmacêuticas contendo um ou mais destes compostos como ingrediente ativo.

Derivados de benzotriazol substituídos com (1H-azol-1-il-metila) foram descritos no documento EP 293 978; Venet M. et al., Actualités de chimie thérapeutique (1997) vol.23 p.239-246 e Lidström P. et al., Nuclear Medicine & Biology (1998) vol.25 p.497-501, como inibidores de aromatase, úteis para o tratamento de doença dependente de estrogênio. Recentemente, derivados de pirazol tricíclicos ou tetracíclicos fundidos foram descritos como antagonistas de CB₁ potenciais (Current Opinion in Drug Discovery & Development 2004 7(4):498-506).

De maneira surpreendente, foi agora constatado que novos e conhecidos derivados de benzotriazol da fórmula (I), assim como os seus sais de adição farmacêuticamente aceitáveis e as suas formas estereoisoméricas, são potentes moduladores de CB₁ canabinóide (conhecidos como antagonistas ou agonistas inversos), e, conseqüentemente, úteis no tratamento de obesidade, distúrbios psiquiátricos e neurológicos, assim como outras doenças envolvendo a neurotransmissão CB₁ canabinóide (Current Opinion in Drug Discovery & Development 2004 7(4):498-506).

25 Descrição da invenção

A presente invenção refere-se a derivados de benzotriazol de fórmula



os seus sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis e as suas formas estereoisoméricas, em que

5 R^1 é hidrogênio, halo, hidroxila, hidróxi-metila, trifluorometila, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi-, C_{1-6} alquilóxi-carbonil-, carboxila, formila, (hidróxi-imino) metila, ciano, amina, mono- e di- $(C_{1-6}$ alquil) amina ou nitro;

10 R^2 é hidrogênio; C_{1-10} alquila opcionalmente substituída com Ar^1 , C_{3-7} cicloalquila, hidroxila ou C_{1-6} alquilóxi; Ar^1 ; C_{2-6} alquenila; C_{2-6} alquinila; C_{3-7} cicloalquila; biciclo [2.2.1] heptan-2-ila; 2,3-dihidro-1H-indenila; 1,2,3,4-tetrahidronaftalenila; hidroxila; C_{2-6} alquenóxi opcionalmente substituído com
 15 Ar^2 ; C_{2-6} alquinilóxi; pirimidinilóxi; di (Ar^2) metóxi; (1- C_{1-4} alquil-4-piperidinil) óxi; ou R^2 é C_{1-10} alquilóxi opcionalmente substituído com halo; hidroxila; C_{1-6} alquilóxi; amina; mono- e di $(C_{1-6}$ alquil) amina; trifluorometila; carboxila; C_{1-6} alquilóxi-carbonila; Ar^1 ; Ar^2-O- ; Ar^2-S- ; C_{3-7} cicloalquila; 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinila; 1H-benzimidazolila; C_{1-4} alquila substituída 1H-benzimidazolila; (1,1'-bifenil)-4-ila ou com 2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazolila;

R^3 é hidrogênio, hidroxila ou C_{1-6} alquila;

20 Ar^1 é fenila, naftalenila, piridinila, aminopiridinila, imidazolila, triazolila, tienila, halotienila, furanila, C_{1-6} alquilfuranila, halofuranila, tiazolila ou fenila substituída com até 3 substituintes cada um independentemente selecionado a partir de halo, hidroxila, hidróxi-metila, trifluorometila, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi-, C_{1-6} alquilóxi-carbonil-, carboxila, formila, (hidróxi-imino) metila, ciano, amina, nitro ou mono- e di- $(C_{1-6}$ alquil) amina;

25 Ar^2 é fenila, piridinila ou fenila substituída com até 3 substituintes cada um independentemente selecionado a partir de halo, hidroxila, hidróxi-metila, trifluorometila, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi-, C_{1-6} alquilóxi-carbonil-, carboxila, formila, (hidróxi-imino) metila, ciano, amina, mono- e di- $(C_{1-6}$ alquil) amina ou nitro; e

30 Het representa um heterociclo, parcialmente saturado ou aromático, de 5 ou 6 membros, monocíclico, selecionado a partir de furanila, tienila, pirrolila, oxazolila, tiazolila, imidazolila, pirazolila, isoxazolila, isotiazolila, oxadiazolila, triazolila, tiadiazolila, pirimidinila, piridinila, pirazinila, triazinila,

piridazinila, 2H-piranila ou 4H-piranila, sendo que o heterociclo está opcionalmente substituído com até 3 substituintes cada um independentemente selecionado a partir de halo, hidroxila, hidróxi-metila, trifluorometila, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alquilóxi-, C₁₋₆alquilóxi-carbonil-, carboxila, formila, (hidróxi-imino) metila, ciano, amina, mono- e di-(C₁₋₆alquil) amina ou nitro; em uma concretização particular o Het está opcionalmente substituído com C₁₋₆alquila.

Em particular, para o uso dos compostos de fórmula (I) como moduladores de receptor de CB₁, úteis na preparação de um medicamento para o tratamento de obesidade, distúrbios psiquiátricos e neurológicos, assim como outras doenças envolvendo a neurotransmissão de CB₁ canabinóide. Antagonistas de receptor de CB₁ têm potencial no tratamento de inúmeras doenças, tais como distúrbios neuro-inflamatórios, distúrbios cognitivos e de memória, obesidade, psicose, distúrbios gastrointestinais e vício (por exemplo, como um auxílio para se parar de fumar). Foi também sugerido que antagonistas de receptor de CB₁ poderiam ser úteis no tratamento de asma, seguindo a constatação dos efeitos mediados por receptor de CB₁ pré-sinápticos sobre a inibição de liberação de noradrenalina em pulmões de porquinhos-da-índia.

Outra doença, na qual tais compostos poderiam ter potencial terapêutico, é a cirrose hepática. Isso segue à observação de uma reversão de baixa pressão sangüínea em ratos tendo cirrose hepática induzida por CCl₄, em conjunto com uma diminuição de fluxo sangüíneo mesentérico e de pressão de veia porta. Conseqüentemente, é um objeto da presente invenção fornecer o uso de compostos de fórmula (I) como moduladores de receptor de CB₁, úteis na preparação de um medicamento para o tratamento de obesidade, distúrbios psiquiátricos e neurológicos, assim como outras doenças envolvendo a neurotransmissão de CB₁ canabinóide, em particular no tratamento de distúrbios neuro-inflamatórios, tais como, por exemplo, Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson, esclerose múltipla, demência do tipo 1 por HIV, demência do lobo frontotemporal, e várias doenças por *prion*; distúrbios cognitivos e de memória, tais como, por exemplo, demência e es-

quizofrenia; obesidade; psicose, vício, tal como um auxílio para se parar de fumar; e distúrbios gastrointestinais, tais como, por exemplo, náusea e vômito, úlceras gástricas, síndrome de intestino irritável, Doença de Chron, diarreia secretória, íleo paralítico e refluxo gastroesofageano.

- 5 Conforme usado nas definições anteriores, o termo halo é geral com relação a flúor, cloro, bromo e iodo; o termo "C₁₋₄alquila" pretende incluir radicais de hidrocarboneto saturados de cadeia linear e ramificada tendo desde 1 a 4 átomos de carbono, tais como, por exemplo, metila, etila, 1-metil-etila, 1,1-dimetil-etila, propila e os similares; "C₁₋₆alquila" pretende incluir radicais C₁₋₄alquila, conforme definidos anteriormente, e os seus homólogos superiores tendo desde 5 a 6 átomos de carbono, tais como, por exemplo, 2-metil-propila, butila, pentila, hexila e os similares; "C₁₋₁₀alquila" pretende incluir radicais C₁₋₆alquila, conforme definidos anteriormente, e os seus homólogos superiores tendo desde 7 a 10 átomos de carbono; o termo
- 10 "C₃₋₇cicloalquila" é geral com relação a ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila e cicloheptila; "C₂₋₆alquenila" define radicais de hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada contendo uma ligação dupla e tendo desde 2 a 6 átomos de carbono, tais como, por exemplo, etenila, 2-propenila, 3-butenila, 2-butenila, 2-pentenila, 3-pentenila, 3-metil-2-butenila e os similares; "C₂₋
- 15 "C₂₋₆alquinila" define radicais de hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada contendo uma ligação tripla e tendo desde 2 a 6 átomos de carbono, tais como, por exemplo, 2-propinila, 2-butinila, 3-butinila, 2-pentinila, 3-pentinila, 4-pentinila e os similares; e quando uma C₂₋₆alquenila ou C₂₋₆alquinila estiver substituída para formar um heteroátomo, então o átomo de carbono da C₂₋
- 20 "C₂₋₆alquenila ou da C₂₋₆alquinila conectado ao heteroátomo, de preferência, será saturado.

Os heterociclos, conforme mencionados nas definições acima e nas partes que se seguem, pretendem incluir todas as suas formas isoméricas possíveis, por exemplo, triazolila também inclui 1,2,4-triazolila e 1,3,4-triazolila; oxadiazolila inclui 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila e 1,3,4-oxadiazolila; tiadiazolila inclui 1,2,3-tiadiazolila, 1,2,4-tiadiazolila, 1,2,5-tiadiazolila e 1,3,4-tiadiazolila.

30

Além disso, os heterociclos, conforme mencionados nas definições acima e nas partes que se seguem, pode estar ligado ao restante da molécula de fórmula (I) por meio de qualquer carbono em anel ou heteroátomo, conforme apropriado. Portanto, por exemplo, quando o heterociclo for imidazolila, ele poderá ser uma 1-imidazolila, 2-imidazolila, 3-imidazolila, 4-imidazolila e 5-imidazolila; quando ele for tiazolila, ele poderá ser 2-tiazolila, 4-tiazolila e 5-tiazolila.

Compostos interessantes dentro da presente invenção são aqueles compostos, nos quais a porção da 1-Het-1-il-metila está substituída ou na posição 5 ou na posição 6 do anel heterocíclico de benzotriazol e nos quais Het é um heterociclo, parcialmente saturado ou aromático, de 5 membros, monocíclico, selecionado a partir de furanila, tienila, pirrolila, oxazolila, tiazolila, imidazolila, pirazolila, isoxazolila, isotiazolila, oxadiazolila, triazolila ou tiadiazolila.

Compostos mais interessantes dentro da invenção são aqueles compostos interessantes de fórmula (I), na qual Het é imidazolila ou 1,2,4-triazolila; R^1 é halo, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alquilóxi ou trifluorometila; e R^2 é fenila, C_{3-7} cicloalquila ou C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com Ar^1 .

Também de interesse são aqueles compostos, nos quais R^2 é hidrogênio; C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com fenila, naftalenila, tienila, furanila, C_{1-4} alquifuranila, C_{3-7} cicloalquila, hidroxila ou C_{1-4} alquilóxi; fenila; C_{2-6} alquenila; C_{2-6} alquinila; C_{3-7} cicloalquila; biciclo [2.2.1] heptan-2-ila; 2,3-dihidro-1H-indenila; 1,2,3,4-tetrahidronaftalenila; hidroxila; C_{2-6} alquenilóxi opcionalmente substituída com fenila; C_{2-6} alquinilóxi; pirimidinilóxi; di (fenil) metóxi; (1- C_{1-4} alquil-4-piperidinil) óxi; ou C_{1-6} alquilóxi opcionalmente substituída com halo, hidroxila, amina, mono- e di (C_{1-4} alquil) amina, trifluorometila, carboxila, C_{1-6} alquilóxi-carbonila, fenila, tienila, furanila, piridinila, fenóxi, feniltio, C_{3-7} cicloalquila, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinila, 1H-benzimidazolila, C_{1-4} alquila substituída 1H-benzimidazolila, (1,1-bifenil)-4-ila, ou com 2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazolila.

Um grupo particular de compostos são aqueles compostos de fórmula (I), na qual se aplica uma ou mais das seguintes restrições;

- R¹ é hidrogênio, halo, trifluorometila, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alquilóxi ou C₁₋₄alquilóxi-carbonil-; em particular R¹ é halo, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alquilóxi ou trifluorometila;

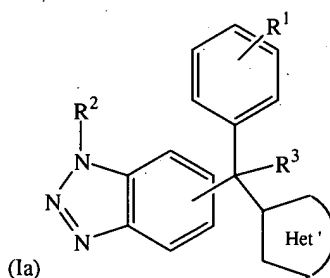
5 - R² é fenila, C₃₋₇cicloalquila ou C₁₋₆alquila opcionalmente substituída com Ar¹; em particular R² é fenila, ciclohexila ou C₁₋₆alquila opcionalmente substituída com Ar¹;

10 - Ar¹ é fenila ou fenila substituída com até 3 substituintes halo; mais particularmente Ar¹ é fenila ou cloro-fenila, na qual o substituinte de cloro está na posição para vis-à-vis a ligação do anel fenila ao restante da molécula;

15 - Het representa um heterociclo, parcialmente saturado ou aromático, de 5 ou 6 membros, monocíclico, selecionado a partir de tiazolila, imidazolila, triazolila, pirimidinila ou piridinila, sendo que o heterociclo está opcionalmente substituído com C₁₋₄alquila; em uma concretização particular, Het representa um heterociclo, parcialmente saturado ou aromático, de 5 membros, monocíclico, selecionado a partir de tiazolila, imidazolila ou triazolila; em uma concretização mais particular Het representa imidazolila ou 1,2,4-triazolila.

20 Um grupo adicional de compostos de fórmula (I), a que se refere doravante como os compostos de fórmula (Ia), são aqueles que diferem dos compostos descritos no documento EP 293 978 e em Lidström P. et al. *supra*, pelo fato de que Het' não representa imidazolila; 1,2,4-triazolila ou 1,3,4-triazolila. Venet M. et al. *supra*, revela dois compostos, quais sejam, 6-[(4-cloro-fenil)-piridin-3-il-metil]-1-metil-1H-benzotriazol e 6-[(4-cloro-fenil)-
25 pirimidin-5-il-metil]-1-metil-1H-benzotriazol, em que Het' representa piridinila e pirimidinila, respectivamente, mas, o artigo é completamente silente sobre o potencial uso destes compostos como antagonistas de CB-1.

Conseqüentemente, é um objetivo da presente invenção fornecer os compostos de fórmula



os seus sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis e as suas formas estereoisoméricas, em que

R^1 é hidrogênio, halo, hidroxila, hidróxi-metila, trifluorometila, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi-, C_{1-6} alquilóxi-carbonil-, carboxila, formila, (hidróxi-imino) metila, ciano, amina, mono- e di- $(C_{1-6}$ alquil) amina ou nitro;

R^2 é hidrogênio; C_{1-10} alquila opcionalmente substituída com Ar^1 , C_{3-7} cicloalquila, hidroxila ou C_{1-6} alquilóxi; Ar^1 ; C_{2-6} alquenila; C_{2-6} alquinila; C_{3-7} cicloalquila; biciclo [2.2.1] heptan-2-ila; 2,3-dihidro-1H-indenila; 1,2,3,4-tetrahidronaftalenila; hidroxila; C_{2-6} alquenóxi opcionalmente substituída com Ar^2 ; C_{2-6} alquinilóxi; pirimidinilóxi; di (Ar^2) metóxi; (1- C_{1-4} alquil-4-piperidinil)óxi; ou R^2 é C_{1-10} alquilóxi opcionalmente substituída com halo; hidroxila; C_{1-6} alquilóxi; amina; mono- e di $(C_{1-6}$ alquil) amina; trifluorometila; carboxila; C_{1-6} alquilóxi-carbonila; Ar^1 ; Ar^2-O- ; Ar^2-S- ; C_{3-7} cicloalquila; 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinila; 1H-benzimidazolila; C_{1-4} alquila substituída 1H-benzimidazolila; (1,1'-bifenil)-4-ila ou com 2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazolila;

R^3 é hidrogênio, hidroxila ou C_{1-6} alquila;

Ar^1 é fenila, naftalenila, piridinila, aminopiridinila, imidazolila, triazolila, tienila, halotienila, furanila, C_{1-6} alquilfuranila, halofuranila, tiazolila ou fenila substituída com até 3 substituintes cada um independentemente selecionado a partir de halo, hidroxila, hidróxi-metila, trifluorometila, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi-, C_{1-6} alquilóxi-carbonil-, carboxila, formila, (hidróxi-imino) metila, ciano, amina, nitro ou mono- e di- $(C_{1-6}$ alquil) amina;

Ar^2 é fenila, piridinila ou fenila substituída com até 3 substituintes cada um independentemente selecionado a partir de halo, hidroxila, hidróxi-metila, trifluorometila, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi-, C_{1-6} alquilóxi-carbonil-, carboxila, formila, (hidróxi-imino) metila, ciano, amina, mono- e di- $(C_{1-6}$ alquil) ami-

na ou nitro; e

Het' representa um heterociclo, parcialmente saturado ou aromá-
tico, de 5 ou 6 membros, monocíclico, selecionado a partir de furanila, tienila,
pirrolila, oxazolila, tiazolila, pirazolila, isoxazolila, isotiazolila, oxadiazolila,
5 tiadiazolila, pirimidinila, piridinila, pirazinila, triazinila, piridazinila, 2H-piranila
ou 4H-piranila, sendo que o heterociclo está opcionalmente substituído com
até 3 substituintes cada um independentemente selecionado a partir de halo,
hidroxila, hidróxi-metila, trifluorometila, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alquilóxi-, C₁₋₆
alquilóxi-carbonil-, carboxila, formila, (hidróxi-imino) metila, ciano, amina,
10 mono- e di-(C₁₋₆alquil) amina ou nitro; em uma concretização particular o Het'
está opcionalmente substituído com C₁₋₆alquila;
contanto que o composto de fórmula (Ia) não represente 6-[(4-cloro-fenil)-
piridin-3-il-metil]-1-metil-1H-benzotriazol ou 6-[(4-cloro-fenil)-pirimidin-5-il-
metil]-1-metil-1H-benzotriazol.

15 Um grupo particular de compostos são aqueles compostos de
fórmula (Ia), na qual nos se aplica uma ou mais das seguintes restrições;

- R¹ é hidrogênio, halo, trifluorometila, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alquilóxi ou
C₁₋₄alquilóxi-carbonil-; em particular R¹ é halo, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alquilóxi ou
trifluorometila;

20 - R² é fenila, C₃₋₇cicloalquila ou C₁₋₆alquila opcionalmente substi-
tuída com Ar¹; em particular R² é fenila, ciclohexila ou C₁₋₆alquila opcional-
mente substituída com Ar¹;

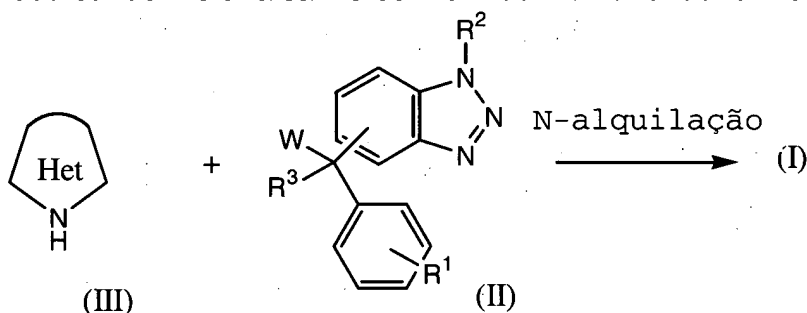
- Ar¹ é fenila ou fenila substituída com até 3 substituintes de ha-
lo; mais em particular Ar¹ é fenila ou cloro-fenila, na qual o substituinte de
25 cloro está na posição para vis-à-vis a ligação do anel fenila ao restante da
molécula;

- Het' representa um heterociclo, parcialmente saturado ou aro-
mático, de 5 ou 6 membros, monocíclico, selecionado a partir de tiazolila,
pirimidinila ou piridinila, sendo que o heterociclo está opcionalmente substitu-
30 ído com C₁₋₄alquila; em uma concretização particular, Het' representa tiazoli-
la;

Conseqüentemente, a presente invenção se refere aos compos-

tos de fórmula (Ia) para uso como um fármaco, em particular, ao uso dos compostos de fórmula (Ia) na preparação de um medicamento para o tratamento de obesidade, distúrbios psiquiátricos e neurológicos, assim como outras doenças envolvendo a neurotransmissão de CB₁ canabinóide. Em particular no tratamento de distúrbios neuro-inflamatórios, tais como, por exemplo, Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson, esclerose múltipla, demência do tipo 1 por HIV, demência do lobo frontotemporal, e várias doenças por *príon*; distúrbios cognitivos e de memória, tais como, por exemplo, demência e esquizofrenia; obesidade; psicose, vício, tal como um auxílio para se parar de fumar; e distúrbios gastrointestinais, tais como, por exemplo, náusea e vômito, úlceras gástricas, síndrome de intestino irritável, Doença de Chron, diarreia secretória, íleo paralítico e refluxo gastroesofageano.

Os compostos de fórmula (I), na qual Het representa um heterociclo compreendendo N, parcialmente saturado ou aromático, monocíclico, de 5 ou 6 membros, em geral, pode ser preparado conforme descrito no documento EP 293 978, isto é, por N-alquilando-se o heterociclo de fórmula (III) ou um seu sal de metal alcalino com um benzotriazol de fórmula (II).



W, conforme usado na reação de (II) com (III), é um grupo de saída apropriado, tal como, por exemplo, halo, por exemplo, cloro, um grupo sulfonilóxi, por exemplo, 4-metil-benzenossulfonilóxi.

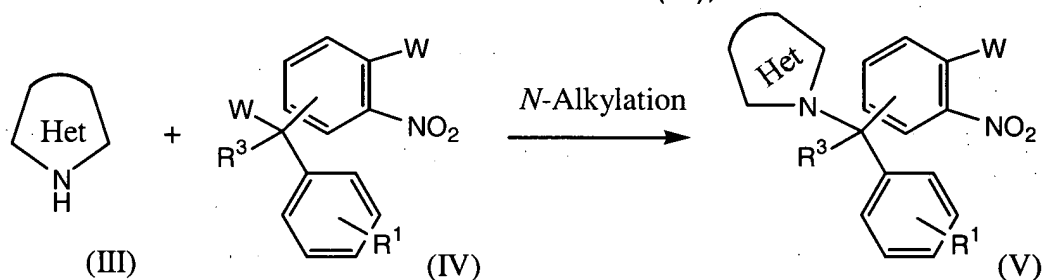
A N-alquilação acima descrita é realizada de maneira convenientemente por agitação dos reagentes na presença de um solvente orgânico adequado, tal como, por exemplo, um hidrocarboneto aromático, por exemplo, metil-benzeno; uma cetona, por exemplo, 4-metil-2-pentanona; um éter, por exemplo, tetraidrofurano; um solvente aprótico polar, por exemplo, N,N-dimetilformamida; e misturas de tais solventes. Temperaturas algo elevadas

podem ser apropriadas para intensificar a velocidade de reação.

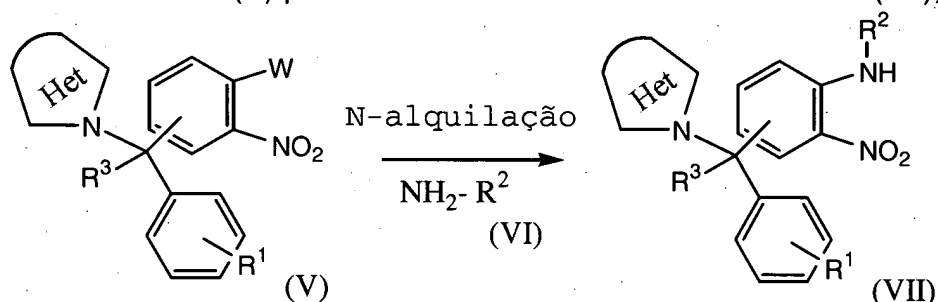
A adição de uma base apropriada, tal como, por exemplo, um carbonato, hidrogenocarbonato, hidróxido, amida ou hidreto de um metal alcalino ou de um metal alcalino-terroso, por exemplo, hidróxido de sódio ou hidreto de sódio; ou uma base orgânica, tal como, por exemplo, piridina ou *N,N*-dietiletanamina, pode ser empregada.

Alternativamente, os compostos de fórmula (I), na qual Het representa um heterociclo compreendendo N, parcialmente saturado ou aromático, monocíclico, de 5 ou 6 membros, pode ser preparado por,

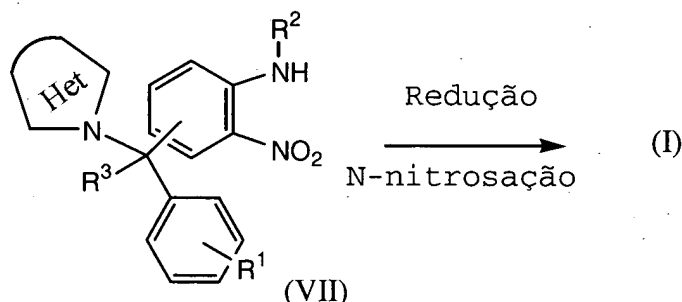
10 i) *N*-alquilação do heterociclo de fórmula (III) ou um seu sal de metal alcalino com uma arilamina de fórmula (IV);



ii) *N*-alquilação de uma amina secundária de fórmula (VI) com o composto de fórmula (V) para fornecer a nitroarilamina de fórmula (VII);



15 iii) seguida por redução e *N*-nitroação para obter os compostos de fórmula (I).



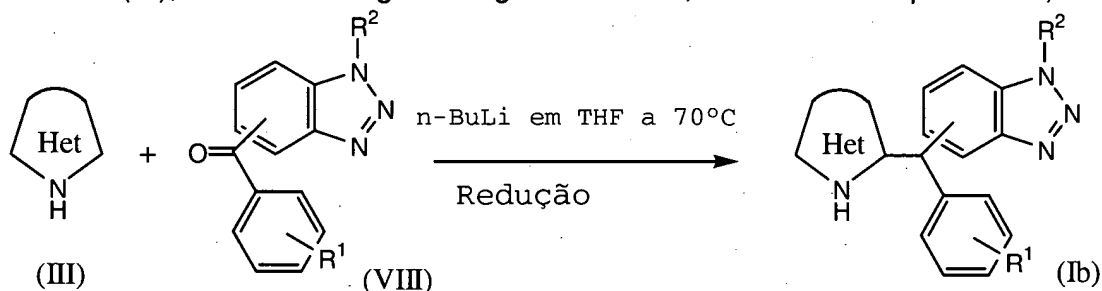
O uso de W nas etapas i) e ii), acima, se refere a um grupo de

saída apropriado, tal como, por exemplo, halo, por exemplo, cloro, um grupo sulfonilóxi, por exemplo, 4-metil-benzenossulfonilóxi. A *N*-alquilação nas etapas i) e ii), acima, é realizada de maneira conveniente, conforme descrito anteriormente.

5 A redução do nitro-composto aromático (VII) é realizada de maneira conveniente usando-se agentes redutores conhecidos na técnica, tais como, por exemplo, descritos em *Advanced Organic Chemistry – Jerry March – terceira edição - seção 9-48*. Muitos agentes redutores têm sido usado para reduzir nitro-compostos aromáticos, dentre eles, Zn, Sn ou Fe e ácido; 10 hidrogenação catalítica, tal como Pt/C 5%; $\text{AlH}_3\text{-AlCl}_3$; hidrazina e um catalisador; dodecacarboniltri-ferro $[\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}]$ -metanol; TiCl_3 ; parafina líquida quente; ácido fórmico e Pd/C; e sulfetos, tais como NaHS, $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ ou polisulfetos. Conforme descritos nos exemplos mais adiante, a reação de redução preferida é uma hidrogenação catalítica usando-se Pt/C 5%.

15 A reação de *N*-nitrosação é feita usando-se procedimentos conhecidos na técnica, tais como, por exemplo, descritos em *Advanced Organic Chemistry – Jerry March – terceira edição – seção 2-50*. Tipicamente, a reação é realizada com ácido nitroso gerado *in situ* a partir de nitrito de sódio em uma solução de ácido clorídrico aquosa ou em ácido acético.

20 Os compostos de fórmula (I), na qual o heterociclo (Het) compreendendo N, parcialmente saturado ou aromático, monocíclico, de 5 ou 6 membros, não está ligado via o átomo de N ao restante, aos quais se refere, doravante, como os compostos de fórmula (Ib), em geral, podem ser preparados por alquilação do benzotriazol de fórmula (VIII) com o heterociclo de 25 fórmula (III), como um reagente organometálico, em baixas temperaturas;

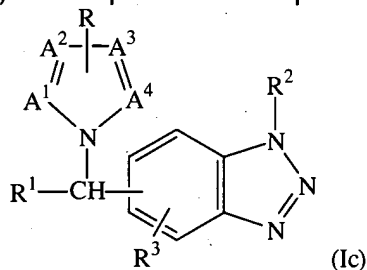


A alquilação descrita acima é realizada de maneira conveniente por conversão do heterociclo, em uma primeira etapa, ao reagente de alquil-

lítio, por adição de butil-lítio ao heterociclo, em uma baixa temperatura, tipicamente -70°C , na presença de um solvente orgânico adequado, tal como um éter, por exemplo, tetraidrofurano. Na etapa subsequente, o reagente organometálico assim obtido é agitado com o benzotriazol de fórmula (VIII), em uma baixa temperatura, tipicamente -70°C , no mesmo solvente orgânico adequado, durante 1 – 6 horas, tipicamente 2 horas.

O triarilcarbonol assim obtido pode ser facilmente reduzido com um agente de hidrogenação, tal como $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$; NaBH_4 em F_3CCOOH ; diiodometil-silano (Me_2SiI_2), $\text{Fe}(\text{CO})_5$, P_2I_4 ; ou estanho e ácido clorídrico. Conforme fornecido nos exemplos mais adiante, o triarilcarbonol é, tipicamente, reduzido usando-se SnCl_2 e HCl (12N).

O documento EP 293.978 fornece adicionalmente a preparação, formulação e propriedades farmacêuticas de inibidores de aromatase, úteis para tratamento de doença dependente de estrogênio, de fórmula (Ic). Os compostos de fórmula (Ic) são representados por



os seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis ou uma sua forma estereoisomérica, em que $\text{A}^1=\text{A}^2-\text{A}^3=\text{A}^4$ é um radical bivalente tendo a fórmula

-CH=N-CH=CH- (a-1),

-CH=N-CH=N- (a2), ou

-CH=N-N=CH- (a3);

R é hidrogênio ou C_{1-6} alquila;

R^1 é hidrogênio, C_{1-10} alquila, C_{3-7} cicloalquila, Ar^1 , $\text{Ar}^2\text{-C}_{1-6}$ alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila;

R^2 é hidrogênio; C_{1-10} alquila opcionalmente substituída com Ar^1 ,

C_{3-7} cicloalquila, hidroxila ou C_{1-6} alquilóxi; Ar^1 ; C_{2-6} alquenila; C_{2-6} alquinila; C_{3-7} cicloalquila; biciclo [2.2.1] heptan-2-ila; 2,3-dihidro-1H-indenila; 1,2,3,4-

tetrahidronaftalenila; hidroxila; C₂₋₆alquenóxi opcionalmente substituído com Ar²; C₂₋₆alquinilóxi; pirimidinilóxi; di (Ar²) metóxi; (1-C₁₋₄alquil-4-piperidinil) óxi; ou R² é C₁₋₁₀alquilóxi opcionalmente substituído com halo; hidroxila; C₁₋₆alquilóxi; amina; mono- e di (C₁₋₆alquil) amina; trifluorometila; carboxila; C₁₋₆alquilóxi-carbonila; Ar¹; Ar²-O-; Ar²-S-; C₃₋₇cicloalquila; 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinila; 1H-benzimidazolila; C₁₋₄alquila substituída 1H-benzimidazolila; (1,1-bifenil)-4-ila ou com 2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazolila;

R³ é hidrogênio, nitro, amina, mono- e di (C₁₋₆alquil) amina, halo, C₁₋₆alquila, hidroxila ou C₁₋₆alquilóxi;

Ar¹ é fenila, fenila substituída, naftalenila, piridinila, aminopiridinila, imidazolila, triazolila, tienila, halotienila, furanila, C₁₋₆alquifuranila, halófurana ou tiazolila; e

Ar² é fenila, piridinila ou fenila substituída com até 3 substituintes cada um independentemente selecionado a partir de halo, hidroxila, hidróxi-metila, trifluorometila, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alquilóxi-, C₁₋₆alquilóxi-carbonil-, carboxila, formila, (hidróxi-imino) metila, ciano, amina, nitro ou mono- e di-(C₁₋₆alquil) amina;

Inesperadamente, constatou-se que os inibidores de aromatase identificados acima, aos quais pode-se referir, doravante, como compostos de acordo com a presente invenção, são potentes moduladores de CB₁ de canabinóide (conhecidos como antagonistas ou agonistas inversos), úteis no tratamento de obesidade, distúrbios psiquiátricos e neurológicos, assim como outras doenças envolvendo a neurotransmissão de CB₁ canabinóide. Em particular, no tratamento de distúrbios neuro-inflamatórios, tais como, por exemplo, Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson, esclerose múltipla, demência do tipo 1 por HIV, demência do lobo frontotemporal, e várias doenças por *príon*; distúrbios cognitivos e de memória, tais como, por exemplo demência e esquizofrenia; obesidade; psicose, vício, tal como um auxílio para se parar de fumar; e distúrbios gastrointestinais, tais como, por exemplo, náusea e vômito, úlceras gástricas, síndrome de intestino irritável, Doença de Chron, diarreia secretória, íleo paralítico e refluxo gastroesofagea-

no.

Para um dos compostos descritos no documento EP 293 978, isto é, o racemato de 1H-benzotriazol, 6-[(4-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il-metil]-1-ciclo-hexil-, foi agora constatado de maneira surpreendente que somente um dos enantiômeros, isto é, 1H-benzotriazol, (-)-6-[(4-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il-metil]-1-ciclo-hexil-, é ativo como um modulador de CB₁. Conseqüentemente, é um objetivo dessa invenção fornecer um composto de acordo com a fórmula (Ic), na qual o composto consiste no enantiômero *1H-Benzotriazol, (-)-6-[(4-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il-metil]-1-ciclohexil-*; em particular o composto para uso como um fármaco, ainda mais particularmente para uso na preparação de um medicamento para tratamento de obesidade, distúrbios psiquiátricos e neurológicos, assim como outras doenças envolvendo a neurotransmissão de CB₁ canabinóide. Conseqüentemente, a presente invenção se refere ao uso de compostos de fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic) na preparação de um medicamento para o tratamento de obesidade, distúrbios psiquiátricos e neurológicos, assim como outras doenças envolvendo a neurotransmissão de CB₁ canabinóide, conforme identificado acima.

A invenção inclui adicionalmente um método de tratamento de obesidade, distúrbios psiquiátricos e neurológicos, assim como outras doenças envolvendo a neurotransmissão de CB₁ canabinóide, em um mamífero, incluindo um ser humano, por administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de acordo com a presente invenção.

Esta invenção inclui adicionalmente um método para a prevenção de obesidade, distúrbios psiquiátricos e neurológicos, assim como outras doenças envolvendo a neurotransmissão de CB₁ canabinóide, em um mamífero, incluindo um ser humano, por administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de acordo com a presente invenção.

Em particular, a presente invenção se refere ao uso de um inibidor de aromatase para a preparação de uma composição farmacêutica para tratamento de doença inflamatória do intestino, sendo que o inibidor de aromatase é um derivado de benzotriazol substituído com (1H-azol-1-il-metila)

de fórmula (I).

Os compostos de fórmula (I), e alguns dos intermediários nessa invenção, podem ter um átomo de carbono assimétrico em sua estrutura. Esse centro quiral pode estar presente em uma configuração R e uma configuração S.

Formas isoméricas estereoquimicamente puras, dos compostos desta invenção, podem ser obtidas pela aplicação de procedimentos conhecidos na técnica. Diastereoisômeros podem ser separados por métodos de separação físicos, tais como cristalização seletiva e técnicas cromatográficas, por exemplo, distribuição em contracorrente, e enantiômeros podem ser separados um dos outros pela cristalização seletiva de sais diastereomérico com ácidos opticamente ativos. Eles também podem ser derivados a partir das formas isoméricas estereoquimicamente puras correspondentes dos materiais de partida apropriados, contanto que a reação ocorra estereoespecificamente.

Os compostos de fórmula (I), os seus sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis e suas formas isoméricas estereoquimicamente possíveis, têm propriedades farmacológicas muito interessantes. Eles modulam a ação do receptor de CB₁ canabinóide.

Os receptores canabinóides pertencem aos receptores acoplados à proteína de classe G e desencadeia a estimulação funcional de CB₁, via ativação de proteínas G_{i/o}, aqueles eventos de sinalização que estão normalmente a estes receptores acoplados à proteína G (GPCRs), isto é:

(i) inibição de adenilato ciclase induzida por estímulo e defeito subsequente de efeitos de curto e de longo prazos mediados por cAMP / proteína quinase A;

(ii) estímulo de sinalização de proteína quinase ativada por mitógeno;

(iii) inibição de canais de Ca²⁺ de tipo P, Q e N, controlados por voltagem, e estimulação de canais de K⁺ acoplados à proteína G retificantes de maneira dirigida para dentro e

(iv) estimulação de fosfatidilinositol-3-quinase e de mobilização

de Ca^{+2} intracelular, aparentemente por meio de ativação de PLC- γ , pelas subunidades $\beta\gamma$ de proteínas $G_{i/o}$.

É com base nesses efeitos de sinalização intracelular que a modulação do receptor de CB_1 pode ser avaliada *in vitro*, por exemplo, por medição da produção de cAMP em células que expressem o receptor de CB_1 , tais como, por exemplo, usando-se um ensaio de fluorescência resolvido no tempo, no qual cAMP contido em amostras compete com um sistema conjugado anti-cAMP criptato / cAMP-XL665. Alternativamente, possíveis moduladores de receptor de CB_1 podem ser identificados usando-se ensaios de ligação a receptor ou em preparação de membrana ou *in situ* em seções cerebrais de animais de laboratório, tais como, por exemplo, fornecidos nos exemplos mais adiante. O efeito *in vivo* dos moduladores de receptor de CB_1 , por exemplo, pode ser demonstrado por medição do efeito dos compostos em uma doseresposta aguda sobre a assimilação no sangue em ratos Sprague Dawley machos. O ensaio com cAMP *in vitro* e os ensaios de ligação a CB_1 e o experimento de alimentação *in vivo* fornecido nos exemplos mais adiante, ilustram a capacidade dos compostos de fórmula (I) para modular a atividade de receptor de CB_1 .

Em vista de suas propriedades farmacológicas úteis, os compostos em questão podem ser formulados em várias formas farmacêuticas, para finalidades de administração.

Para preparar as composições farmacêuticas desta invenção, uma quantidade eficaz do composto particular, em forma de sal de adição de ácido, como o ingrediente ativo, é combinada em adição sob mistura íntima com um veículo farmacêuticamente aceitável, veículo este que pode assumir uma ampla variedade de formas, dependendo da forma de preparação desejada para administração. Estas composições farmacêuticas estão, desejavelmente, em forma de dosagem unitária adequada, de preferência, para administração oralmente, retalmente, percutaneamente ou por injeção parenteral. Por exemplo, na preparação das composições em forma de dosagem oral, quaisquer meios farmacêuticos usuais podem ser empregados, tais como, por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois e os similares, no caso

de preparações líquidas orais, tais como, suspensões, xaropes, elixires e soluções, ou veículos sólidos, tais como amidos, açúcares, caulim, lubrificantes, aglutinantes, agentes desintegrantes e os similares, no caso de pós, pílulas, cápsulas e comprimidos. Por causa de sua facilidade de administração, comprimidos e cápsulas representam a forma de unidade de dosagem oral mais vantajosa, em cujo caso veículos farmacêuticos sólidos são obviamente empregados. Para composições parenterais, o veículo usualmente compreenderá água estéril, pelo menos em grande parte, embora outros ingredientes possam estar incluídos, por exemplo, para auxiliar a solubilidade. Por exemplo, podem ser preparadas soluções injetáveis, nas quais o veículo compreende solução salina, solução de glicose ou uma mistura de soluções salina e de glicose. Também podem ser preparadas suspensões injetáveis, em cujo caso podem ser empregados veículos líquidos apropriados, agentes de suspensão e os similares.

Os exemplos seguintes pretendem ilustrar e não limitar o escopo da invenção. A menos se afirmado de outra maneira, todas as partes aqui são em peso.

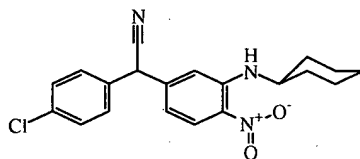
Parte Experimental

Doravante, o termo 'PF' significa ponto de fusão, 'THF' significa tetraidrofurano, 'EtOAc' significa acetato de etila, 'DIPE' significa diisopropil éter, 'MgSO₄' significa sulfato de magnésio, 'CH₂Cl₂' significa diclorometano, 'DMA' significa dimetilacetamida, 'DMSO' significa sulfóxido de dimetila, 'NaBH₄' significa tetraidroborato de sódio (-1).

A. Preparação dos intermediários

Exemplo A1

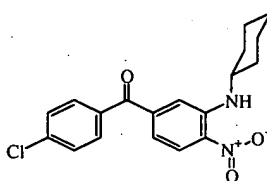
a) Preparação do intermediário 1



5-Cloro-*N*-ciclohexil-2-nitrobenzenamina (0,244 mol) foi agitada in THF (400 mL). A seguir, 4-cloro-benzeno-acetonitrila (0,244 mol), uma solução a 10 N de hidróxido de sódio (78,8 mL) e cloreto de *N,N,N*-triethyl-

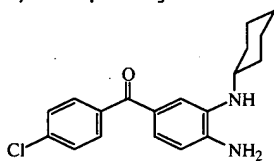
benzeno-metanamínio (6,4 g) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada durante 48 horas, a 50°C. A mistura de reação foi vertida em água, então, ela foi extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica separada foi secada (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente: CH₂Cl₂). As frações desejadas foram coletadas e o solvente foi evaporado, resultando 45 g (49,9%) do intermediário 1.

b) Preparação do intermediário 2



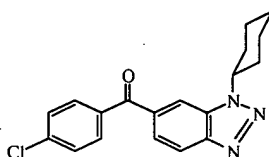
O intermediário 1 (0,07 mol) foi agitado em DMA (250 mL). Cloreto de *N,N,N*-trietil-benzeno-metanamínio (1,3 g) foi adicionado, seguido por carbonato de potássio (13 g). Ar comprimido foi deixado borbulhar através durante 48 horas, à temperatura ambiente. A mistura de reação foi vertida em água. A goma resultante foi removida por filtração, lavada com água, então, recristalizada a partir de metanol. O precipitado foi removido por filtração e secado, resultando 20,5 g (81,3%) do intermediário 2.

c) Preparação do intermediário 3



Uma mistura do intermediário 2 (0,07 mol) em metanol (250 mL) foi hidrogenada, à temperatura ambiente, com Níquel de Raney (25 g) como um catalisador. Depois de absorção de H₂ (3 equivalentes, pressão: 0,3 mPa (3 bar)), o catalisador foi removido por filtração sobre Celite e o filtrado foi evaporado, resultando 23 g de intermediário 3.

d) Preparação de intermediário 4

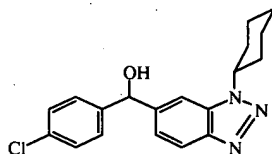


O intermediário 3 (0,07 mol) foi agitado em uma solução a 6 N

de HCl (250 mL) e resfriado para 0°C. Uma solução de nitrito de sódio (0,104 mol) em água (20 mL) foi adicionada gota a gota (em 0°C) e a mistura de reação resultante foi agitada durante 2 horas, à 0°C. A mistura foi alcalinizada com amônia concentrada, então, extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica separada foi lavada com água, secada (MgSO₄), filtrada e o solvente é

5 evaporado, resultando 20 g (84%, óleo) do intermediário 4.

e) Preparação do intermediário 5

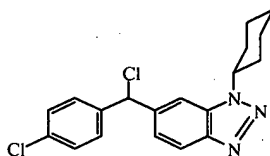


Uma solução do intermediário 4 (0,059 mol) em metanol (200 mL) foi agitada, a 0°C. Uma solução de NaBH₄ (0,06 mol) em água (20 mL)

10 foi adicionada e a mistura de reação resultante foi agitada durante uma hora, a 10°C. A mistura foi vertida em água e extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica separada foi secada, filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (13 g de óleo) foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel (e-luente: CH₂Cl₂ / metanol 98/2). As frações de produto foram coletadas e o

15 solvente foi evaporado, resultando 8 g (40%) do intermediário 5.

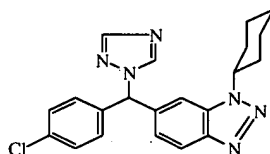
f) Preparação do intermediário 6



Cloreto de tionila (8 mL) foi adicionado ao intermediário 5 (0,023 mol) em CH₂CH₂ (100 mL), agitados a 0°C. A mistura de reação foi agitada durante 12 horas, em temperatura ambiente. O solvente foi evaporado, re-

20 sultando 8,5 g do intermediário 6.

g) Preparação do intermediário 7



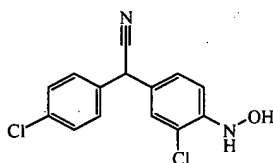
Uma mistura do intermediário 6 (0,023 mol), 1H-1,2,4-triazol (0,117 mol) e carbonato de potássio (0,117 mol) em acetonitrila (200 mL) foi agitada e refluxada durante 12 horas. O solvente foi evaporada até a secura.

O resíduo foi absorvido em água, então, extraído com CH_2Cl_2 . A camada orgânica separada foi lavada com água, secada (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo (10 g, óleo) foi purificado por cromatografia líquida de alto desempenho sobre sílica-gel (eluente: CH_2Cl_2 / metanol 98/2).

- 5 Várias frações de produto foram coletadas e o solvente foi evaporado. Uma fração resultou em 2,4 g e foi recristalizada a partir de dietil éter, removida por filtração e secada, resultando em 1,8 g (20%; PF: 154°C) do intermediário 7.

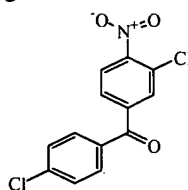
Exemplo A2

- 10 a) Preparação do intermediário 8



- Hidróxido de potássio (300 g) foi agitado em metanol (1.500 mL) (elevação de temperatura exotérmica para 70°C). A mistura foi deixada resfriar para 55°C : 4-Cloro-benzono-acetonitrila (1,38 mol) foi adicionada e a mistura foi agitada durante 15 min. Uma solução de 1-cloro-2-nitro-benzeno (1,25 mol) em metanol (250 mL) foi adicionada (elevação de temperatura exotérmica para 50°C). Água (2.000 mL) foi adicionada e a mistura foi agitada até que ela se tornasse uma suspensão homogênea. A suspensão foi vertida em uma mistura de gelo (1.250 g) e ácido acético glacial (545 mL). A mistura foi agitada durante uma noite. O precipitado resultante foi removido por filtração e cristalizado a partir de 2-propanol. O precipitado foi removido por filtração e, então, agitado em DIPE, removido por filtração e secado, resultando 80,5 g (22,0%, PF: $181,6^\circ\text{C}$; (E+Z)) do intermediário 8.

- b) Preparação do intermediário 9

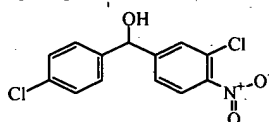


- 25 Uma mistura do intermediário 8 (0,172 mol), hidróxido de potássio (120 g) e metanol (400 mL) em água (1.200 mL) foi agitada até que fosse formada uma suspensão vermelha homogênea. Uma solução de peróxido de

hidrogênio (240 g) a 30% foi adicionada e a mistura de reação foi agitada durante 4 horas, a 30-35°C. O precipitado amarelo foi removido por filtração, lavado com água, então, cristalizado a partir de etanol. O precipitado foi removido por filtração e secado, resultando 22 g (43,2%; PF: 120°C) do intermediário 9.

5

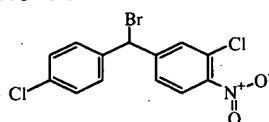
c) Preparação do intermediário 10



Uma mistura do intermediário 9 (0,1 mol) em metanol (250 mL) foi agitada a 10°C. NaBH₄ (0,05 mol) foi adicionado em porções. A mistura foi agitada durante 1 hora, a 10°C, levada à temperatura ambiente e ácido acético (3 mL) em água (20 mL) foi adicionado gota a gota. A mistura foi evaporada, água (50 mL) foi adicionada e o produto foi extraído com DIPE. A camada orgânica foi secada (MgSO₄) e evaporada, resultando : 27 g (90%) do intermediário 10.

10

d) Preparação do intermediário 11

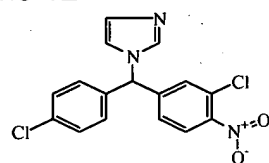


15

Uma solução de HBr (250 mL) aquosa à 48% foi agitada e o intermediário 10 (0,1 mol) foi adicionado em porções. A mistura foi refluxada durante 2 horas e resfriada. O produto foi extraído com tolueno e lavado com água. A camada orgânica foi secada (MgSO₄) e evaporada, resultando 24 g (70%) do intermediário 11.

20

e) Preparação do intermediário 12

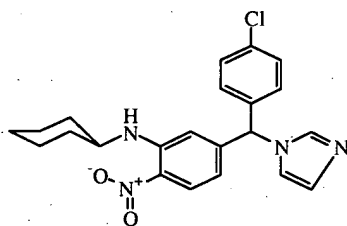


25

Uma mistura do intermediário 11 (0,0735 mol) e 1H-imidazol (0,397 mol) em acetonitrila (250 mL) foi agitada e refluxada durante 8 horas. A mistura foi evaporada, água (200 mL) foi agitada e extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi extraída duas vezes com a HCl 1 N. A camada aquosa foi alcalinizada com hidróxido de amônio, enquanto se resfriava. O produto

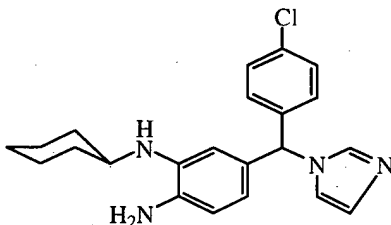
foi extraído com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi secada (MgSO_4) e evaporada. O resíduo de base livre foi convertido no sal de ácido etanodióico (1:1) em 2-propanona. O precipitado foi removido por filtração e secado, resultando 15 g (58%; $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ (1:1)) do intermediário 12.

5 f) Preparação do intermediário 13



Uma mistura da base livre (0,047 mol) do intermediário 12 e ciclohexanamina (0,25 mol) em DMSO (62,5 mL) foi agitada à 80°C, durante 24 horas. Água foi agitada e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi secada (MgSO_4) e evaporada. O resíduo (28,8 g) foi purificado em um filtro de vidro sobre sílica-gel e por cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente: metanol / triclorometano 2/98). As frações puras foram coletadas e evaporadas. O resíduo foi evaporado novamente com tolueno. O resíduo obtido (2,0 g) foi convertido no sal de ácido etanodióico (1:1) em 2-propanol. O produto foi precipitado com DIPE e removido por decantação. O resíduo foi cristalizado a partir de 2-propanona. O precipitado foi removido por filtração, lavado com 2-propanona e secado no vácuo, a 50°C, resultando 0,2 g (PF: 114.4°C; $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ (1:1)) do intermediário 13.

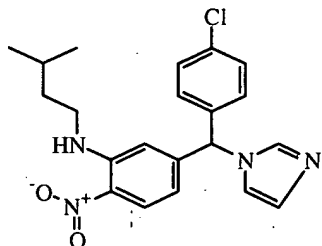
g) Preparação do intermediário 14



Uma mistura da base livre (0,026 mol) do intermediário 13 em uma solução de tiofeno à 4% (2 mL) e metanol (250 mL) foi hidrogenada à temperatura ambiente com Pt/C (5%) (2 g) como um catalisador. Depois da absorção de H_2 (3 equivalentes), o catalisador foi removido por filtração e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi evaporado novamente com tolueno, resultando 7,9 g (77%) do intermediário 14.

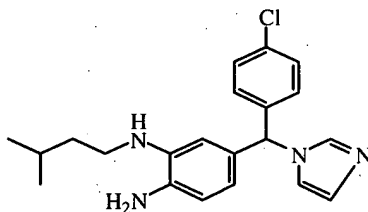
Exemplo A3

a) Preparação do intermediário 15



Uma mistura da base livre (0,047 mol) do intermediário 12 e 3-metil-1-butanamina (0,24 mol) em DMSO (62,5 mL) foi agitada à 80°C, durante 24 horas. Água foi adicionada e extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi secada (MgSO₄) e evaporada. O resíduo (25,5 g) foi purificado em um filtro de vidro sobre sílica-gel (eluente: triclorometano). As frações puras foram coletadas e evaporadas. O resíduo (15,9 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente: metanol / triclorometano 2/98). As frações puras foram coletadas e evaporadas. O resíduo obtido (2,8 g) foi convertido no sal de ácido nítrico (1:1) em EtOAc (10 mL). O produto foi precipitado com DIPE e removido por decantação. O resíduo foi cristalizado a partir de EtOAc (15 mL). O precipitado foi removido por filtração, lavado com EtOAc, DIPE e secado no vácuo, a 60°C, resultando 2,1 g (69%; PF: 150,5°C; .HNO₃ (1:1)) do intermediário 15.

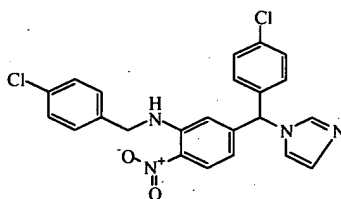
b) Preparação do intermediário 16



Uma mistura da base livre (0,015 mol) do intermediário 15 em uma solução de tiofeno à 4% (1 mL), metanol (200 mL) e NH₃/metanol (50 mL) foi hidrogenado, à temperatura ambiente, com Pt/C (5%) (1 g), como um catalisador. Depois da absorção de H₂ (3 equivalentes), o catalisador foi removido por filtração e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi evaporado novamente com tolueno, resultando 9,6 g (100%) do intermediário 16.

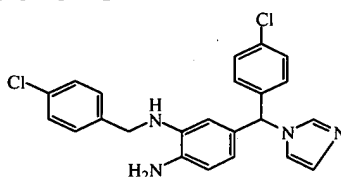
Exemplo A4

a) Preparação do intermediário 17



Uma mistura da base livre (0,047 mol) do intermediário 12 e 4-cloro-benzeno-metanamina (0,21 mol) em DMSO (62,5 mL) foi agitada a 80°C, durante 24 horas. Água foi adicionada e extraiu-se com CH₂Cl₂. A camada orgânica combinada foi secada (MgSO₄) e evaporada. O resíduo foi purificado em um filtro de vidro sobre sílica-gel (eluente 1: tricloro-metano) (eluente 2: (metanol/NH₃) / triclorometano 2,5 / 97,5). As frações puras foram coletadas e evaporadas. O resíduo foi evaporado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente: (metanol/NH₃) / triclorometano 1 / 99). As frações puras foram coletadas e evaporadas, resultando 16,5 g (78%) do intermediário 17.

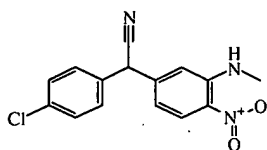
b) Preparação do intermediário 18



Água (250 mL) em hidrossulfito de sódio (0,18 mol) foi adicionada a uma mistura em agitação do intermediário 17 (0,036 mol) em etanol (600 mL), à temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 2 horas e evaporada. O resíduo foi agitado em água e alcalinizado com carbonato de sódio. O produto foi extraído com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi secada (MgSO₄) e evaporada, resultando 7,8 g (50%) do intermediário 18.

Exemplo A5

a) Preparação do intermediário 19

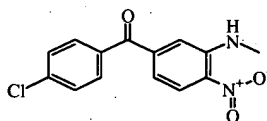


4-Cloro-benzeno-acetonitrila (0,562 mol) foi adicionada a 5-cloro-N-metil-2-nitrobenzenamina (0,536 mol) em THF (620 mL). Cloreto de N,N,N-trietil-benzeno-metanamínio (14 g) foi adicionado. Hidróxido de sódio

10 N (173,2 mL) foi adicionado e a mistura de reação resultante foi agitada durante 48 horas, à 50°C. A mistura foi vertida em água, acidificada com ácido clorídrico concentrado, então, extraída com EtOAc. A camada orgânica separada foi lavada com água, secada (MgSO₄), filtrada e o solvente foi e-

5 vaporado. O resíduo foi agitado em DIPE, removido por filtração, lavado com DIPE, então, secado, resultando 108 g (66,8%) do intermediário 19.

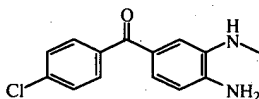
b) Preparação do intermediário 20



O intermediário 19 (0,358 mol) foi agitado em DMA (800 mL). Carbonato de potássio (54 g) e cloreto de *N,N,N*-tri-*tert*-butilbenzeno-metanamínio

10 (5,4 g) foram adicionados. Ar comprimido (O₂) foi deixado borbulhar através da mistura durante 48 horas, à temperatura ambiente. A mistura foi vertida em água. O conjunto foi filtrado e o resíduo do filtro foi lavado com água, então, absorvido em DIPE (3 x), removido por filtração e secado, resultando 100 g (97%) do intermediário 20.

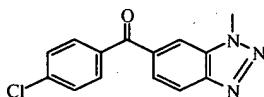
15 c) Preparação do intermediário 21



A mistura do intermediário 20 (0,206 mol) em metanol (500 ml) foi hidrogenado durante 2 horas com Níquel de Raney (50 g), como um catalisador. Depois da absorção de H₂ (3 equivalentes), o catalisador foi removido por filtração e o filtrado foi evaporado, resultando 38 g (70,6%) do inter-

20 mediário 21.

d) Preparação do intermediário 22

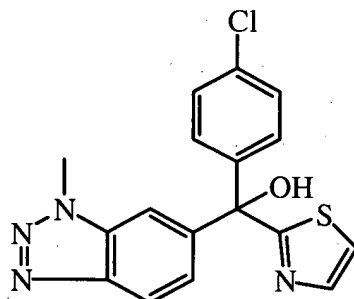


O intermediário 21 (0,146 mol) foi agitado em HCl 6 N (400 mL) e resfriado para 5°C. Uma solução de nitrito de sódio (0,218 mol) em água (q.s.p.) foi adicionado, enquanto a temperatura foi mantida em 5°C. Então, a

25 mistura de reação foi agitada durante 6 horas, à temperatura ambiente. O precipitado foi removido por filtração e secado, resultando 32 g (80,8%; PF:

169,9°C) do intermediário 22.

e) Preparação do intermediário 23

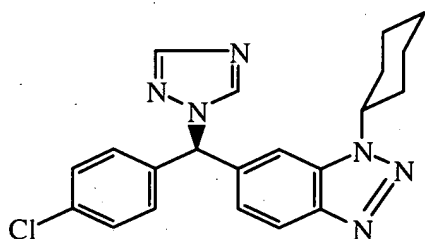


n-Butil-lítio (29,3 mL) foi adicionado gota a gota a uma solução de tiazol (0,0375 mol) em THF, à -70°C , sob N_2 , e a mistura foi agitada à -70°C durante 1 hora. Uma solução do intermediário 22 (0,0312 mol) em THF foi adicionada gota a gota e a mistura foi agitada à -70°C , durante 2 horas. A mistura foi submetida a *quenching* com água e extraída com dietil éter. A camada orgânica foi secada (MgSO_4), removida por filtração e evaporada. O resíduo (11,3 g) foi cristalizado a partir de CH_2Cl_2 , resultado 10,88 g (98%; PF: $162,1^{\circ}\text{C}$) do intermediário 23.

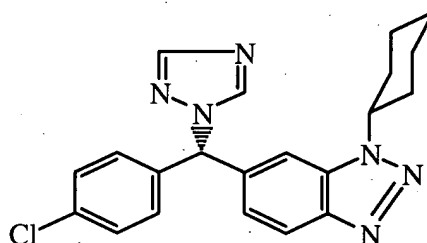
B. Preparação dos compostos

Exemplo B1

Preparação dos compostos 1 e 2



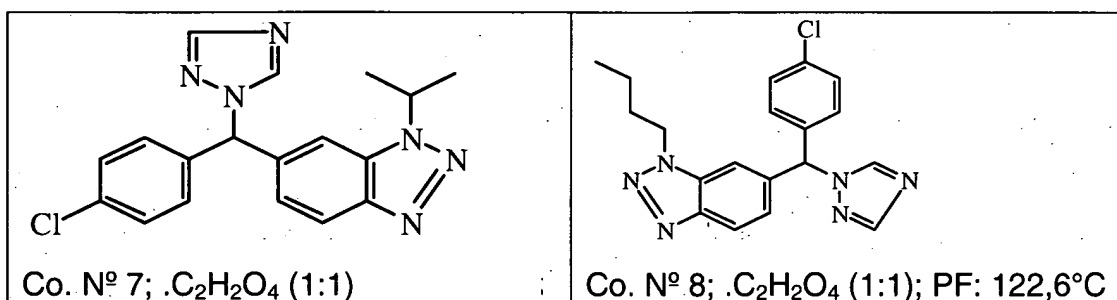
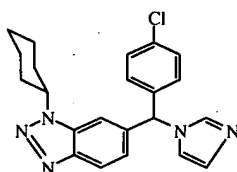
composto 1



composto 2

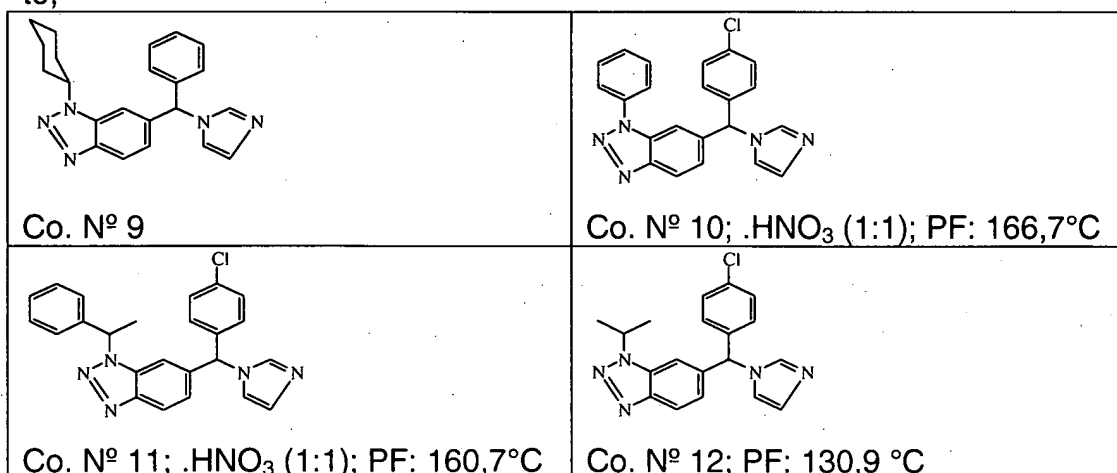
O intermediário 7 (0,350 g, 0,00089 moles) foi separado e purificado por cromatografia em coluna quiral sobre ChiralPak AD (500 g, eluente: 100 % etanol; escoamento: 110 mL/min). Dois grupos de fração de produtos foram coletados e seu solvente foi evaporado, resultando 0,120 g ($[\alpha]_{365}^{20^{\circ}\text{C}} = +15$ (c: 1 mg/mL, metanol)) de composto 1 e 0,120 g ($[\alpha]_{365}^{20^{\circ}\text{C}} = -17$ (c: 1 mg/mL, metanol)) de composto 2.

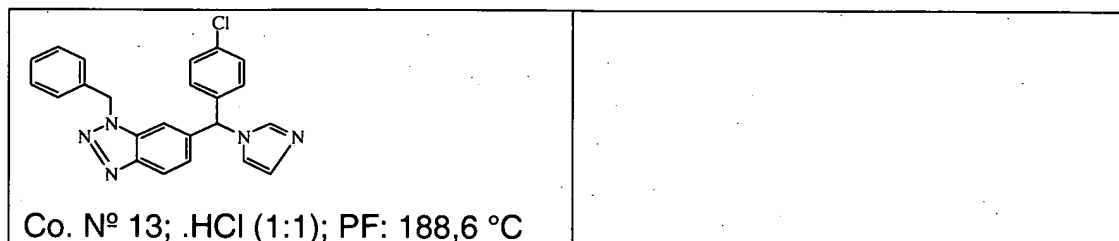
Os seguintes compostos foram preparados de maneira correspondente,

**Exemplo B2****Preparação do composto 3**

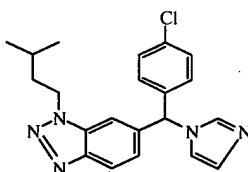
- O intermediário 14 (0,021 mol) em HCl 5 N (100 mL) foi agitado à 0 - 5°C. Nitrito de sódio (0,105 mol) em água (20 mL) foi adicionado gota a gota e a mistura foi agitada à temperatura ambiente, durante 3 horas. A mistura foi vertida em gelo e alcalinizada com carbonato de sódio. O produto foi extraído com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi secada (MgSO₄) e evaporado. O resíduo (8,9 g) foi purificado duas vezes em um filtro de vidro sobre sílica-gel (eluente 1: metanol / triclorometano 2/98) (eluente 2: (metanol-NH₃) / triclorometano 1/99). As frações puras foram coletadas e evaporadas. O resíduo (7,2 g) foi cristalizado a partir de EtOAc (40 mL). O precipitado foi removido por filtração, lavado com EtOAc, DIPE e secado no vácuo à 50°C, resultando 4,8 g (59%; PF: 162,0°C) do composto 3.

- Os seguintes compostos foram feitos de maneira correspondente,



**Exemplo B3**

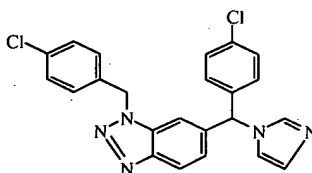
Preparação do composto 4



- O intermediário 16 (0,026 mol) em HCl 5 N (100 mL) foi agitado
- 5 à 0 - 5°C. Nitrito de sódio (0,13 mol) em água (20 mL) foi adicionado gota a gota e a mistura foi agitada à temperatura ambiente, durante uma noite. A mistura foi vertida em gelo e alcalinizada com carbonato de sódio. O produto foi extraído com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi secada (MgSO₄) e evaporada. O resíduo (8,4 g) foi purificado em um filtro de vidro sobre sílica-gel (eluente: metanol / triclorometano 2 / 98). As frações puras foram coletadas e evaporadas. O resíduo (7,4 g) foi convertido no sal de ácido clorídrico (1:1) em EtOAc (20 mL). O produto foi precipitado com DIPE e decantado. O resíduo foi cristalizado a partir de 2-propanona (15 mL). O precipitado foi removido por filtração, lavado com 2-propanona, DIPE e secado no vácuo à 50°C,
- 10
- 15 para dar 4,5 g (41,5%; PF: 163,8°C; .HCl (1:1)) do composto 4.

Exemplo B4

Preparação do composto 5

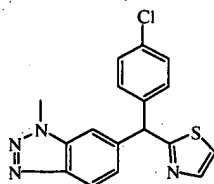


- O intermediário 18 (0,0185 mol) em HCl 5 N (100 mL) e ácido acético (35 mL) foi agitado à 0 - 5°C. Nitrito de sódio (0,0204 mol) em água
- 20 (20 mL) foi adicionado gota a gota e a mistura foi agitada à temperatura ambiente, durante 2 horas. A mistura foi vertida em gelo e alcalinizada com carbonato de sódio. O produto foi extraído com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi secada (MgSO₄) e evaporada. O resíduo (7,2 g) foi purificado duas vezes

por cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente 1: metanol / CH₂Cl₂ 5 / 95) (eluente 2: (metanol / NH₃) / EtOAc 2,5 / 97,5). As frações foram coletadas e evaporadas. O resíduo (4,5 g) foi purificado em um filtro de vidro sobre sílica-gel (eluente: (metanol / NH₃) / EtOAc 2,5 / 97,5). As frações puras foram coletadas e evaporadas. O resíduo (4 g) foi convertido no sal de ácido nítrico (1:1) em EtOAc (20 mL). O produto foi precipitado com DIPE e removido por decantação. O resíduo foi cristalizado a partir de 2-propanona (25 mL). O precipitado foi removido por filtração, lavado com DIPE e secado no vácuo, à 60°C, resultando 3,5 g (38%; PF: 185,9°C; .HNO₃ (1:1)) do composto 5.

Exemplo B5

Preparação do composto 6



Uma mistura do intermediário 23 (0,0248 mol) e cloreto de estanho (28,25 g) em ácido acético (40 mL) e HCl 12 N (40 mL) foi agitada e refluxada durante uma noite. A mistura foi resfriada, vertida em água e basificada com hidróxido de amônio. A mistura foi filtrada através de celite e extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi lavada com uma solução de carbonato de potássio à 10% e água, secada (MgSO₄), removida por filtração e evaporada. O resíduo (6,45 g) foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica-gel (eluente : CH₂Cl₂ / metanol / hidróxido de amônio 99,25 / 0,75 / 0,1) (15 - 40 µm). As frações puras foram coletadas e evaporadas. O resíduo (4,21 g) foi convertido no sal de ácido nítrico (1:1) e recristalizado a partir de metanol / dietil éter, resultando: 2,54 g (50%; PF: 113,3°C; .HNO₃ (1:1)) do composto 6.

25 C. Exemplos Farmacológicos

A capacidade dos compostos da presente invenção de modular a atividade de receptor de CB₁, pode ser demonstrada nos seguintes procedimentos de teste.

Reagentes

CP-55,940 [Cadeia lateral 2,3,4(N)-³H]- (168 Ci/mmol) e [³H]-microescalas foram adquiridos a partir de PerkinElmer Life Sciences, Inc. (Boston, MA, EUA) e Amersham Biosciences Europe GmbH (Benelux, Roosendaal, Holanda), respectivamente. CP55,940, JWH133, Anandamida foram adquiridos a partir de Tocris Cookson (Bristol, RU). Rimonabant da Sanofi e compostos de JNJ foram obtidos 'em-casa' a partir da farmácia central. Todos os outros reagentes eram de elevada pureza e foram obtidos a partir da Merck (Darmstadt, Alemanha) ou da Sigma-Aldrich NV/SA (Bornem, Bélgica).

10 *Células*

Células CHO-K1 transfectadas com Cb-1 humano (Euroscreen; N° Cat. ES-110-C; hCB₁-D1; n° de acesso Swissprot X54937) foram mantidas conforme previamente descrito (Felder et al., 1995 & 1998). Para a preparação de membrana, as células foram cultivadas em meio DMEM/Ham's F12 contendo 10 % (v/v) de FCS inativado por calor, 100 U/mL de penicilina e 100 µg/mL de estreptomicina, 100 µg/mL de piruvato e 292 µg/mL de L-glutamina sob 5% de CO₂, à 37°C, em frascos rolantes, com meio trocado 3 vezes por semana. Quando ocorreu 90% de confluência, as células foram coletadas por tripsinização e reinoculadas em diluições de 1:10 ou de 1:20 em frascos rolantes frescos. Para a medição da formação de cAMP, as células foram cultivadas até 90% de confluência em frascos Falcon T175.

Preparação de membrana

Antes da preparação de membrana, células confluentes foram tratadas com butirato 5 mM, durante 24 horas. O meio foi aspirado e as células foram raspadas dos frascos em 50 mL de tampão de homogenização consistindo em Tris-HCl 15 mM, pH 7,4, contendo MgCl₂ 2 mM, EDTA 0,3 mM e EGTA 1 mM. As células foram, então, centrifugadas durante 10 minutos à 1.700 × g, à 4°C, e homogenizadas em 20 mL do mesmo tampão com um Ultra Turrax. O pélete de membranas bruto foi coletado por duas etapas de centrifugação consecutivas à 20.000 × g, durante 10 min, e durante 20 min, à 25.000 × g, respectivamente, separadas por uma etapa de lavagem / homogenização em 10 mL de tampão de homogenização. Os péletes de

células finais foram resuspenso em um volume de 6 mL/frasco rolante, em tampão de estoque consistindo em Tris-HCl 7,5 mM, pH 7,4, contendo MgCl₂ 12,5 mM, EDTA 0,3 mM, EGTA 1 mM e sacarose 250 mM. O teor em proteína foi verificado pelo método BioRad (Bradford, 1976).

5 *Animais*

Ratos Sprague Dawley machos (pesando 250 - 300 g no momento do experimento) foram obtidos a partir de Charles River (Sulzfeld, Kisslegg, Alemanha). Camundongos C57Bl/6J Rj machos (pesando 25 - 30 g no momento dos experimentos) foram obtidos a partir de Janvier (Le Genest-St-Isle, França). Todos os animais tinham livre acesso à água e foram abrigados individualmente sob ciclo de claro : escuro de 12 h (luzes ligadas às 22:00 h) e em uma temperatura de 19 - 22°C e 35 - 40% de umidade, em gaiolas Techniplast IVC adaptadas para se ajustarem aos alimentadores externos. Os ratos e os camundongos foram alimentados com uma dieta purificada padrão contendo 10% kcal de gordura (Dyets, Inc. Bethlehem, EUA; ou dietas de pesquisa, New Brunswick, NJ, EUA). Todos os experimentos foram realizados de acordo com as Diretivas do Conselho da Comunidade Europeia (86/609/EEC) e foram aprovados pelo comitê ético local.

20 Exemplo C1: Ligação a receptor por competição por Cb-1 em membranas de células

Ensaio de ligação por competição foram realizados em triplicata em um volume final de 0,5 mL contendo tampão de incubação (Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, contendo EDTA 2,5 mM e 0,5 % (p/v) de BSA), 50 µl de ³H-CP55,940 (0,5 nM final), 0,4 mL de proteínas de membrana de CHO-K1 transfetadas (60 µg/mL) na presença ou na ausência do composto de teste. A ligação não específica foi determinada usando-se CP55,940 1 µM. As amostras foram incubadas durante 1 hora, à 25 °C, sendo terminada por filtração rápida em filtros GF/C pré-umedecidos em polietilenimina à 0,1%, usando-se um Unifilter-96 Harvester (PerkinElmer N.V./S.A. Bélgica). Os filtros foram lavados 6 vezes com tampão de lavagem frio (Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, contendo BSA à 0,1%), as placas foram secadas ao ar durante uma noite antes da ligação [³H]CP55,940 foi medida por contagem por cintilação

líquida usando-se um contador de cintilação em microplaca TopCount NXT (Packard BioScience/ PerkinElmer N.V./S.A. Bélgica). Valores de CI_{50} foram determinados por uma equação de ligação a sítio único (GraphPad Prism, San Diego, CA, EUA).

5 Exemplo C2: Acumulação de AMP cíclico

Usando-se o ensaio com cAMP de fluorescência resolvido quanto ao tempo homogêneo dinâmico, comercialmente disponível, as medições de cAMP foram realizadas em células, CHO-K1 que expressam de maneira estável o receptor de Cb-1. As células foram descoladas dos frascos usando-se 3 mL de EDTA (0,04% (p/v) em PBS) e resuspensas em PBS (sem Ca^{2+} e Mg^{2+}) e centrifugadas em $500 \times g$, durante 5 min. O pélete de células foi ressuspenso em tampão de estimulação (meio HBSS contendo IBMX 1 mM, Hepes 5 mM, $MgCl_2$ 10 mM e 0,1% (p/v) de BSA) e foi colocado em uma placa de 96 cavidades negra, em uma densidade de células de 20.000 células por cavidade. Depois de 30 minutos, à $25^\circ C$, um volume igual de tampão de estimulação, contendo forskolina e CP55940 (agonista) e/ou um antagonista de Cb-1, foi adicionado às células. Depois de incubação por 30 minutos, à $25^\circ C$, a detecção de cAMP foi realizada por adição de um volume igual de conjugados de cAMP-XL665 e anti-cAMP-criptato. A placa foi incubada durante um adicional de 60 minutos, à $25^\circ C$, e, então, medidas com Discovery (PerkinElmer N.V./S.A. Bélgica).

15 Exemplo C3: Experimentos de alimentação

Foi realizada uma análise de dose-resposta aguda para cada composto. Todos os ratos e camundongos foram designados aleatoriamente e dosados oralmente com cada veículo (ciclodextrano à 10% contendo salina 0,9% (p/v)) ou veículo contendo uma única concentração do composto (0,16, 0,63, 2,50, 10,0, 40,0 mg/Kg à 10 mL/kg), de modo que a latência média a partir do tempo de administração de droga e desligamento de luz foi de 45 minutos, com 6 animais por grupo. A ingestão de alimento foi medida 1, 2, 4, 6 e 24 horas depois do desligamento da luz.

25 Exemplo C4: Experimentos de ocupação do receptor

Em experimentos complementares, para determinação da ocu-

pância de receptores de Cb-1 por vários compostos em diferentes regiões do cérebro, os ratos e os camundongos foram tratados com cinco doses, variando desde 0,6 a 40 mg/Kg, sob as mesmas condições conforme previamente descrito. Os animais foram mortos por decapitação 1 ou 2 horas depois do desligamento da luz. Os cérebros foram removidos rapidamente e congelados em 2-metil-butano resfriado em gelo seco (entre -30 e -40°C). Seções coronais ($10\ \mu\text{m}$ de espessura) foram cortadas usando-se um micrótomo criostático Reichert Jung 2800R (Cambridge Instruments, Cambridge, RU) foram cortadas no nível do *striatum* / *nucleus accumbens*, hipotálamo anterior e hipotálamo médio ($0,70$, $-1,80$, $3,30\text{mm}$ rostral com relação a Bregma, respectivamente) usando-se o atlas estereotáxico (Paxinos & Watson, 1998) para referência anatômica, e degelo-montados em lâminas de microscópio revestidas com poli-lisina (StarFrost, Knittel Gläser, Alemanha). As seções foram armazenadas à -80°C até o uso.

15 *Ligação de receptor in vitro*

Esse método foi descrito previamente (Glass et al, 1997; Adams et al., 1998; Harrold et al., 2002). Experimentos de saturação e de associação foram realizados primeiramente para determinar a K_d de [^3H]CP55,940. Seções coronais contendo o *nucleus accumbens* e o putâmen caudato ($0,70$ a partir de Bregma) foram usados para análise de Scatchard a partir de animais não tratados. Brevemente, as lâminas foram deixadas alcançar a temperatura ambiente e foram incubadas com $200\ \mu\text{l}$ de tampão de ligação (Tris-HCl $50\ \text{mM}$, 5% (p/v) de BSA, pH $7,4$, contendo PMSF $50\ \mu\text{M}$) contendo várias concentrações de [^3H]CP55,940 ($0,01$, $0,1$, 1 , 10 , $100\ \text{nM}$) na ausência (ligação total) ou $10\ \mu\text{M}$ CP55,940 (ligação não específica) à temperatura ambiente durante 120 minutos. Depois de incubação, o ligante não ligado foi removido por enxágüe duas vezes em tampão de lavagem (Tris-HCl $50\ \text{mM}$, 1% (p/v) de BSA, pH $7,4$) à 4°C , durante 10 minutos por lavagem, seguido por uma rápida imersão em água deionizada fria (4°C), para remover sais. Seções foram, então, ou raspadas das lâminas com filtros Whatman GF/C, colocadas em frascos de cintilação com $3\ \text{mL}$ de coquetel de cintilação (Ultra Gold, PerkinElmer N.V./S.A. Bélgica) e contadas por cinti-

lação líquida (analisador de cintilação líquida Tri-Carb 1900CA, Packard/PerkinElmer N.V./S.A. Bélgica). Alternativamente, seções foram processadas como para [³H]CP55,940 auto-radiografia (ver abaixo). A transformação de dados e cálculo dos valores de K_d foram determinados por uma equação de ligação a sítio único (GraphPad Prism, San Diego, CA, EUA).

Exemplo C5: Ligação de receptor por competição em seções do cérebro Cb-

1

Para experimentos de ligação por competição, tampões de reação em conjunto com os tempos / temperaturas de incubação e de lavagem foram idênticos àqueles do ensaio de ligação *in-situ*, descritos previamente. Seções coronais contendo o *nucleus accumbens* e o putâmen cuadato (0,70 a partir Bregma) foram usadas a partir de animais não tratados. Sete concentrações de cada composto variando desde 10 pM a 10 μ M foram testadas, com ligação não específica determinada usando-se CP55,940 10 μ M, e a ligação total foi determinada usando-se [³H]CP55,940 10 nM. Cada experimento foi repetido três vezes. Valores CI_{50} foram determinados usando-se programa de computador GraphPad Prism (San Diego, CA, EUA).

Ligação a receptor ex-vivo em seções do cérebro

Três seções do cérebro adjacentes, a partir do mesmo animal tratado (ver *Experimentos de alimentação e de ocupação do receptor*) foram coletadas por lâmina através de três planos diferentes (0,70, -1.80, 3.30 mm rostral com relação a Bregma). Tampões de reação e temperaturas / tempos de lavagem foram idênticos àqueles do ensaio de ligação *in-situ*, descritos previamente. A incubação foi restrita a 20 minutos, à temperatura ambiente, para minimizar a dissociação de fármaco a partir do receptor. A marcação de receptor *ex-vivo* receptor foi expressa como a percentagem de marcação de receptor em regiões do cérebro correspondentes de animais tratados com salina. Como somente receptores não ocupados permanecem disponíveis para o rádio-ligante, a marcação de receptor *ex-vivo* é inversamente proporcional à ocupação do receptor pelo fármaco administrado *in-vivo*. As percentagens de ocupância de receptor pelo fármaco administrado aos animais correspondem a 100% menos a percentagem de marcação de receptor no

animal tratado. A percentagem de ocupação de receptor foi lançada em gráfico contra a dosagem, e a curva de melhor ajuste de dose-efeito log sigmoide foi calculada usando-se análise de regressão não linear usando-se o programa de computador GraphPad Prism (San Diego, CA, EUA).

5 *Auto-radiografia com [³H]CP55,940*

Depois de lavagem, as seções foram, então, rapidamente secadas sob uma corrente de ar morno, antes de serem colocadas em cassetes de raios X, com padrões de micro-escala de trítio montados em lâminas (RPA 501 e RPA 505; Amersham) e expostas a trítio-Hyperfilm (RPN 535B) durante 10 semanas. Os filmes foram, então, revelados em Kodak D19 durante 3 minutos, à temperatura ambiente, lavados e fixados. Todos os autoradiogramas foram analisados densitometria por computador (AIS system, Imaging Research Inc., Brock University, St. Catherines, Ontario, Canadá). As densidades ópticas nas regiões anatômicas de interesse foram transformadas em níveis de radioatividade ligada (fmol/mg de tecido equivalente) gerados pelas ³H-microescalas.

Valores de pCl50 para ambos os experimentos de ligação a receptor competitivos por CB₁ e o ensaio de cAMP estão fornecido na Tabela I, *supra*. Os resultados nessa tabela não são dados para a finalidade de limitação da invenção a eles, mas, somente, para exemplificar as propriedades farmacológicas úteis de todos os compostos dentro do escopo da fórmula (I).

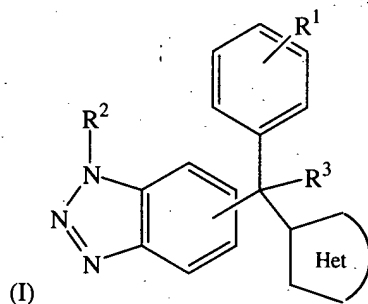
Tabela I

Composto	Exemplo C1 Ligação pIC50	Exemplo C2 cAMP (antagonismo) pIC50	Exemplo C3 Ingestão de alimento em 1 h ED50 (mg/Kg)
2	6,85		2,69
3	6,8	6,75	
7	6,69	6,9	
Intermediário 7	6,54	7,44	3,28
8	6,45	6,62	
10	6,28	6,38	

Composto	Exemplo C1 Ligação pIC50	Exemplo C2 cAMP (anta- gonismo) pIC50	Exemplo C3 Ingestão de alimento em 1 h ED50 (mg/Kg)
5	6,08	6,02	
9	6,05	5,79	
4	6,03	6,47	
11	5,67		
13	5,61		
12	5,53		
6	5,27		
1	5,05		>100

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um composto de fórmula (I) abaixo, na preparação de um medicamento para o tratamento de obesidade, distúrbios psiquiátricos e neurológicos, assim como de outras doenças envolvendo a neurotransmissão de CB₁ canabinóide,



um seu sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável e sua forma estereoquimicamente isomérica, em que

- R¹ é hidrogênio, halo, hidroxila, hidróxi-metila, trifluorometila, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alquilóxi-, C₁₋₆alquilóxi-carbonil-, carboxila, formila, (hidróxi-imino) metila, ciano, amina, mono- e di-(C₁₋₆alquil) amina ou nitro;

- R² é hidrogênio; C₁₋₁₀alquila opcionalmente substituída com Ar¹, C₃₋₇cicloalquila, hidroxila ou C₁₋₆alquilóxi; Ar¹; C₂₋₆alquenila; C₂₋₆alquinila; C₃₋₇cicloalquila; biciclo [2.2.1] heptan-2-ila; 2,3-dihidro-1H-indenila; 1,2,3,4-tetrahidronaftalenila; hidroxila; C₂₋₆alquenóxi opcionalmente substituído com Ar²; C₂₋₆alquilóxi; pirimidinilóxi; di (Ar²) metóxi; (1-C₁₋₄alquil-4-piperidinil) óxi; ou R² é C₁₋₁₀alquilóxi opcionalmente substituído com halo; hidroxila; C₁₋₆alquilóxi; amina; mono- e di (C₁₋₆alquil) amina; trifluorometila; carboxila; C₁₋₆alquilóxi-carbonila; Ar¹; Ar²-O-; Ar²-S-; C₃₋₇cicloalquila; 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinila; 1H-benzimidazolila; C₁₋₄alquila substituída 1H-benzimidazolila; (1,1'-bifenil)-4-ila ou com 2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazolila;

R³ é hidrogênio, hidroxila ou C₁₋₆alquila;

- Ar¹ é fenila, naftalenila, piridinila, aminopiridinila, imidazolila, triazolila, tienila, halotienila, furanila, C₁₋₆alquilfuranila, halofuranila, tiazolila ou fenila substituída com até 3 substituintes cada um independentemente selecionado a partir de halo, hidroxila, hidróxi-metila, trifluorometila, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alquilóxi-, C₁₋₆alquilóxi-carbonil-, carboxila, formila, (hidróxi-imino) metila,

ciano, amina, nitro ou mono- e di-(C₁₋₆alquil) amina;

Ar² é fenila, piridinila ou fenila substituída com até 3 substituintes cada um independentemente selecionado a partir de halo, hidroxila, hidróxi-
metila, trifluorometila, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alquilóxi-, C₁₋₆alquilóxi-carbonil-, carboxila, formila, (hidróxi-imino) metila, ciano, amina, mono- e di-(C₁₋₆alquil) amina ou nitro; e

Het representa um heterociclo, parcialmente saturado ou aromático, de 5 ou 6 membros, monocíclico, selecionado a partir de furanila, tienila, pirrolila, oxazolila, tiazolila, imidazolila, pirazolila, isoxazolila, isotiazolila, oxadiazolila, triazolila, tiadiazolila, pirimidinila, piridinila, pirazinila, triazinila, piridazinila, 2H-piranila ou 4H-piranila, sendo que o heterociclo está opcionalmente substituído com até 3 substituintes cada um independentemente selecionado a partir de halo, hidroxila, hidróxi-metila, trifluorometila, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alquilóxi-, C₁₋₆alquilóxi-carbonil-, carboxila, formila, (hidróxi-imino) metila, ciano, amina, mono- e di-(C₁₋₆alquil) amina ou nitro.

2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, no qual, para o composto de fórmula (I),

R¹ é hidrogênio, halo, trifluorometila, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alquilóxi- ou C₁₋₄alquilóxi-carbonila-;

R² é fenila, C₃₋₇cicloalquila ou C₁₋₆alquila opcionalmente substituída com Ar¹;

Ar¹ é fenila ou fenila substituída com até três substituintes de halo;

Het representa um heterociclo, parcialmente saturado ou aromático, de 5 ou 6 membros, monocíclico, selecionado a partir de tiazolila, imidazolila, triazolila, pirimidinila ou piridinila, sendo que heterociclo está opcionalmente substituído com C₁₋₄alquila.

3. Uso, de acordo com as reivindicações 1 ou 2, no qual, para o composto de fórmula (I),

Het é imidazolila ou 1,2,4-triazolila;

R¹ é halo, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alquilóxi- ou trifluorometila; e

R² é fenila, C₃₋₇cicloalquila ou C₁₋₆alquila opcionalmente substituída

ída com Ar¹.

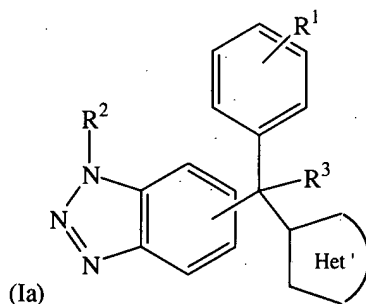
4. Uso, de acordo com a reivindicação 1, no qual o composto é selecionado a partir do grupo consistindo em;

- 1H-Benzotriazol, (-)-6-[(4-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il-metil]-1-ciclo-hexil-;
- 5 1H-Benzotriazol, 6-[(4-clorofenil)-1H-imidazol-1-il-metil]-1-ciclo-hexil-;
- 1H-Benzotriazol, 6-[(4-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il-metil]-1-(1-metil-etil)-;
- 1H-Benzotriazol, 6-[(4-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il-metil]-1-ciclo-hexil-;
- 1H-Benzotriazol, 1-butil-6-[(4-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il-metil]-;
- 1H-Benzotriazol, 6-[(4-clorofenil)-1H-imidazol-1-il-metil]-1-fenil-;
- 10 1H-Benzotriazol, 6-[(4-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il-metil]-1-((4-clorofenil) metil)-;
- 1H-Benzotriazol, 6-[fenil-1H-imidazol-1-il-metil]-1-ciclo-hexil-;
- 1H-Benzotriazol, 6-[(4-clorofenil)-1H-imidazol-1-il-metil]-1-(3-metil-butil)-;
- 1H-Benzotriazol, 6-[(4-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il-metil]-1-(fenil-etil)-;
- 15 1H-Benzotriazol, 6-[(4-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il-metil]-1-(fenil-metil)-;
- 1H-Benzotriazol, 6-[(4-clorofenil)-1H-imidazol-1-il-metil]-1-(1-metil-etil)-; e
- 1H-Benzotriazol, 6-[(4-clorofenil)-2-tiazolil-metil]-1-metil-; uma sua forma estereoisomérica ou uma sua forma estereoisomérica ou seu sal de adição de ácido ou de base farmacologicamente aceitável.

- 20 5. Método de tratamento de doenças envolvendo a neurotransmissão de CB₁ canabinóide em um mamífero, compreendendo a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um modulador de receptor de CB₁, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ao mamífero.

- 25 6. Método de prevenção de doenças envolvendo a neurotransmissão de CB₁ canabinóide em um mamífero, compreendendo a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um modulador de receptor de CB₁, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ao mamífero.

- 30 7. Composto de fórmula (Ia)



os seus sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis e as suas formas estereoisoméricas, em que

R^1 é hidrogênio, halo, hidroxila, hidróxi-metila, trifluorometila, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi-, C_{1-6} alquilóxi-carbonil-, carboxila, formila, (hidróxi-imino) metila, ciano, amina, mono- e di- $(C_{1-6}$ alquil) amina ou nitro;

R^2 é hidrogênio; C_{1-10} alquila opcionalmente substituída com Ar^1 , C_{3-7} cicloalquila, hidroxila ou C_{1-6} alquilóxi; Ar^1 ; C_{2-6} alquenila; C_{2-6} alquinila; C_{3-7} cicloalquila; biciclo [2.2.1] heptan-2-ila; 2,3-dihidro-1H-indenila; 1,2,3,4-tetrahidronaftalenila; hidroxila; C_{2-6} alquenóxi opcionalmente substituída com Ar^2 ; C_{2-6} alquinoxilóxi; pirimidinilóxi; di (Ar^2) metóxi; (1- C_{1-4} alquil-4-piperidinil) óxi; ou R^2 é C_{1-10} alquilóxi opcionalmente substituída com halo; hidroxila; C_{1-6} alquilóxi; amina; mono- e di $(C_{1-6}$ alquil) amina; trifluorometila; carboxila; C_{1-6} alquilóxi-carbonila; Ar^1 ; Ar^2-O- ; Ar^2-S- ; C_{3-7} cicloalquila; 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinila; 1H-benzimidazolila; C_{1-4} alquila substituída 1H-benzimidazolila; (1,1'-bifenil)-4-ila ou com 2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazolila;

R^3 é hidrogênio, hidroxila ou C_{1-6} alquila;

Ar^1 é fenila, naftalenila, piridinila, aminopiridinila, imidazolila, triazolila, tienila, halotienila, furanila, C_{1-6} alquilfuranila, halofuranila, tiazolila ou fenila substituída com até 3 substituintes cada um independentemente selecionado a partir de halo, hidroxila, hidróxi-metila, trifluorometila, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi-, C_{1-6} alquilóxi-carbonil-, carboxila, formila, (hidróxi-imino) metila, ciano, amina, nitro ou mono- e di- $(C_{1-6}$ alquil) amina;

Ar^2 é fenila, piridinila ou fenila substituída com até 3 substituintes cada um independentemente selecionado a partir de halo, hidroxila, hidróxi-metila, trifluorometila, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi-, C_{1-6} alquilóxi-carbonil-, carboxila, formila, (hidróxi-imino) metila, ciano, amina, mono- e di- $(C_{1-6}$ alquil) ami-

na ou nitro; e

Het' representa um heterociclo, parcialmente saturado ou aromático, de 5 ou 6 membros, monocíclico, selecionado a partir de furanila, tienila, pirrolila, oxazolila, tiazolila, pirazolila, isoxazolila, isotiazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, pirimidinila, piridinila, pirazinila, triazinila, piridazinila, 2H-piranila ou 4H-piranila, sendo que o heterociclo está opcionalmente substituído com até 3 substituintes cada um independentemente selecionado a partir de halo, hidroxila, hidróxi-metila, trifluorometila, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alquilóxi-, C₁₋₆alquilóxi-carbonil-, carboxila, formila, (hidróxi-imino) metila, ciano, amina, mono- e di-(C₁₋₆alquil) amina ou nitro; contanto que o composto de fórmula (Ia) não represente 6-[(4-cloro-fenil)-piridin-3-il-metil]-1-metil-1H-benzotriazol ou 6-[(4-cloro-fenil)-pirimidin-5-il-metil]-1-metil-1H-benzotriazol.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 7, no qual:
R¹ é hidrogênio, halo, trifluorometila, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alquilóxi- ou C₁₋₄alquilóxi-carbonila;

R² é fenila, C₃₋₇cicloalquila ou C₁₋₆alquila opcionalmente substituída com Ar¹;

Ar¹ é fenila ou fenila substituída com até 3 substituintes de halo;

Het' representa um heterociclo, parcialmente saturado ou aromático, de 5 ou 6 membros, monocíclico, selecionado a partir de tiazolila, pirimidinila ou piridinila, sendo que o heterociclo está opcionalmente substituído com C₁₋₄alquila.

9. Composto, de acordo com a reivindicações 7 ou 8, no qual:
Het é tiazolila;

R¹ é halo, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alquilóxi- ou trifluorometila; e

R² é fenila, C₃₋₇cicloalquila ou C₁₋₆alquila opcionalmente substituída com Ar¹.

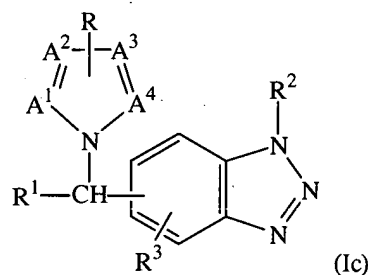
10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 9, para uso como um fármaco.

11. Método de tratamento de doenças envolvendo a neurotransmissão de CB₁ canabinóide em um mamífero, compreendendo a admi-

nistração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um modulador de receptor de CB₁, conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 7 a 9, ao mamífero.

5 12. Método de prevenção de doenças envolvendo a neurotransmissão de CB₁ canabinóide em um mamífero, compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um modulador de receptor de CB₁, conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 7 a 9, ao mamífero.

10 14. Uso de um composto de fórmula (Ic) abaixo, na preparação de um medicamento para o tratamento de obesidade, distúrbios psiquiátricos e neurológicos; assim como de outras doenças envolvendo a neurotransmissão de CB₁ canabinóide,



os seus sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis ou uma sua forma estereoisomérica, em que A¹=A²-A³=A⁴ é um radical bivalente tendo a
15 fórmula

-CH=N-CH=CH- (a-1),

-CH=N-CH=N- (a2), ou

-CH=N-N=CH- (a3);

R é hidrogênio ou C₁₋₆alquila;

20 R¹ é hidrogênio, C₁₋₁₀alquila, C₃₋₇cicloalquila, Ar¹, Ar²-C₁₋₆alquila, C₂₋₆alquenila ou C₂₋₆alquinila;

R² é hidrogênio; C₁₋₁₀alquila opcionalmente substituída com Ar¹, C₃₋₇cicloalquila, hidroxila ou C₁₋₆alquilóxi; Ar¹; C₂₋₆alquenila; C₂₋₆alquinila; C₃₋₇cicloalquila; biciclo [2.2.1] heptan-2-ila; 2,3-dihidro-1H-indenila; 1,2,3,4-tetra-
25 hidronaftalenila; hidroxila; C₂₋₆alquenóxi opcionalmente substituída com Ar²; C₂₋₆alquinilóxi; pirimidinilóxi; di (Ar²) metóxi; (1-C₁₋₄alquil-4-piperidinil) óxi; ou R² é C₁₋₁₀alquilóxi opcionalmente substituído com halo; hidroxila; C₁₋

6alquilóxi; amina; mono- e di (C₁₋₆alquil) amina; trifluorometila; carboxila; C₁₋₆alquilóxi-carbonila; Ar¹; Ar²-O-; Ar²-S-; C₃₋₇cicloalquila; 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinila; 1H-benzimidazolila; C₁₋₄alquila substituída 1H-benzimidazolila; (1,1-bifenil)-4-ila ou com 2,3-dihidro-2-oxo-1H-
5 benzimidazolila;

R³ é hidrogênio, nitro, amina, mono- e di (C₁₋₆alquil) amina, halo, C₁₋₆alquila, hidroxila ou C₁₋₆alquilóxi;

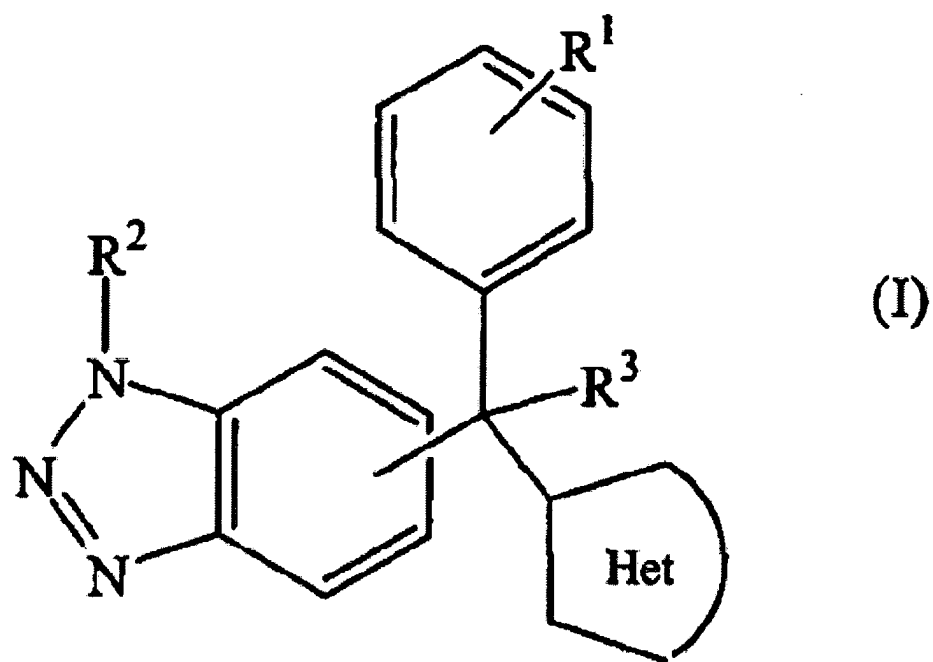
Ar¹ é fenila, fenila substituída, naftalenila, piridinila, aminopiridinila, imidazolila, triazolila, tienila, halotienila, furanila, C₁₋₆alquilfuranila, halofuranila ou tiazolila; e
10

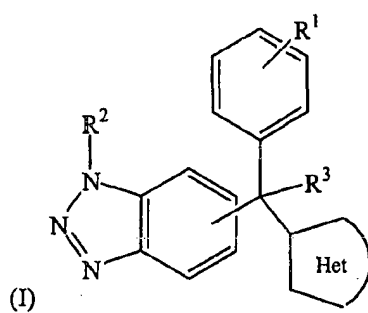
Ar² é fenila, piridinila ou fenila substituída com até 3 substituintes cada um independentemente selecionado a partir de halo, hidroxila, hidróxi-metila, trifluorometila, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alquilóxi-, C₁₋₆alquilóxi-carbonil-, carboxila, formila, (hidróxi-imino) metila, ciano, amina, nitro ou mono- e di-(C₁₋₆alquil) amina;
15

15. Composto, de acordo com a fórmula (Ic), sendo que o composto consiste no enantiômero 1H-Benzotriazol, (-)-6-[(4-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il-metil]-1-ciclo-hexil-

16. 1H-Benzotriazol, (-)-6-[(4-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il-metil]-1-ciclo-hexil- para uso como um fármaco.
20

17. Uso de 1H-Benzotriazol, (-)-6-[(4-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il-metil]-1-ciclo-hexil- na preparação de um medicamento para o tratamento de obesidade, distúrbios psiquiátricos e neurológicos, assim como de outras doenças envolvendo a neurotransmissão de CB₁ canabinóide.

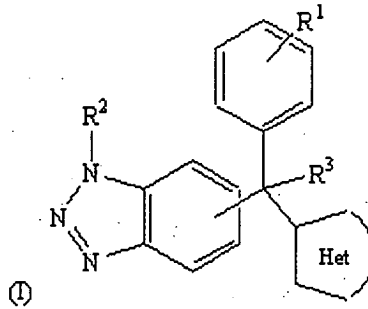


**Fig.1**

RESUMO

Patente de Invenção: "DERIVADOS DE BENZOTRIAZOL COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTOR CANNABINÓIDE"

5 A presente invenção refere-se a um grupo de derivados de benzotriazol, abaixo,



que são potentes moduladores de CB₁ canabinóides (conhecidos como antagonistas ou agonistas inversos), úteis no tratamento de obesidade, distúrbios psiquiátricos e neurológicos, assim como de outras doenças envolvendo a neurotransmissão de CB₁ canabinóide (Current Opinion in Drug Discovery & Development 2004 7(4):498-506), os sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis e suas formas estereoisoméricas, em que R¹ é hidrogênio, halo, trifluorometila, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alquilóxi- ou C₁₋₄alquilóxi-carbonila; R² é hidrogênio, fenila, C₃₋₇cicloalquila ou C₁₋₆alquila opcionalmente substituída com Ar¹; R³ é hidrogênio, hidroxila ou C₁₋₆alquila; Ar¹ é fenila ou fenila substituída com até três substituintes de halo; e Het representa um heterociclo, parcialmente saturado ou aromático, de 5 ou 6 membros, monocíclico, selecionado a partir de furanila, tienila, pirrolila, oxazolila, tiazolila, imidazolila, pirazolila, isoxazolila, isotiazolila, oxadiazolila, triazolila, tiadiazolila, pirimidinila, piridinila, pirazinila, triazinila, piridazinila, 2H-piranila ou 4H-piranila, sendo que o heterociclo está opcionalmente substituído com C₁₋₆alquila.

10

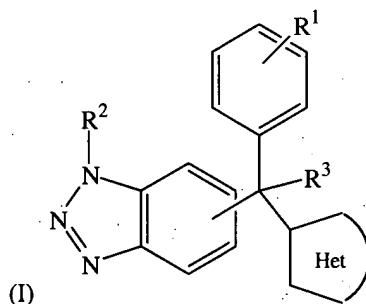
15

20

Novo quadro reivindicatório (total de 15 reivindicações) para processamento na fase nacional brasileira.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um composto de fórmula (I) abaixo, na preparação de um medicamento para o tratamento de obesidade, distúrbios psiquiátricos e neurológicos, assim como de outras doenças envolvendo a neurotransmissão de CB₁ canabinóide,



um sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável e forma estereoquimicamente isomérica do mesmo, em que

- R¹ é hidrogênio, halo, hidroxila, hidróxi-metila, trifluorometila, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alquilóxi-, C₁₋₆alquilóxi-carbonil-, carboxila, formila, (hidróxi-imino) metila, ciano, amina, mono- e di-(C₁₋₆alquil) amina ou nitro;

- R² é hidrogênio; C₁₋₁₀alquila opcionalmente substituída com Ar¹, C₃₋₇cicloalquila, hidroxila ou C₁₋₆alquilóxi; Ar¹; C₂₋₆alquenila; C₂₋₆alquinila; C₃₋₇cicloalquila; biciclo [2.2.1] heptan-2-ila; 2,3-dihidro-1H-indenila; 1,2,3,4-tetrahidronaftalenila; hidroxila; C₂₋₆alquenóxi opcionalmente substituído com Ar²; C₂₋₆alquinilóxi; pirimidinilóxi; di (Ar²) metóxi; (1-C₁₋₄alquil-4-piperidinil) óxi; ou R² é C₁₋₁₀alquilóxi opcionalmente substituído com halo; hidroxila; C₁₋₆alquilóxi; amina; mono- e di (C₁₋₆alquil) amina; trifluorometila; carboxila; C₁₋₆alquilóxi-carbonila; Ar¹; Ar²-O-; Ar²-S-; C₃₋₇cicloalquila; 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinila; 1H-benzimidazolila; C₁₋₄alquila substituída 1H-benzimidazolila; (1,1'-bifenil)-4-ila ou com 2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazolila;

R³ é hidrogênio, hidroxila ou C₁₋₆alquila;

- Ar¹ é fenila, naftalenila, piridinila, aminopiridinila, imidazolila, triazolila, tienila, halotienila, furanila, C₁₋₆alquilfuranila, halofuranila, tiazolila ou fenila substituída com até 3 substituintes cada um independentemente selecionado a partir de halo, hidroxila, hidróxi-metila, trifluorometila, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alquilóxi-, C₁₋₆alquilóxi-carbonil-, carboxila, formila, (hidróxi-imino) metila,

ciano, amina, nitro ou mono- e di-(C₁₋₆alquil) amina;

Ar² é fenila, piridinila ou fenila substituída com até 3 substituintes cada um independentemente selecionado a partir de halo, hidroxila, hidróxi-metila, trifluorometila, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alquilóxi-, C₁₋₆alquilóxi-carbonil-, carboxila, formila, (hidróxi-imino) metila, ciano, amina, mono- e di-(C₁₋₆alquil) amina ou nitro; e

Het representa um heterociclo, parcialmente saturado ou aromático, de 5 ou 6 membros, monocíclico, selecionado a partir de furanila, tienila, pirrolila, oxazolila, tiazolila, imidazolila, pirazolila, isoxazolila, isotiazolila, oxadiazolila, triazolila, tiadiazolila, pirimidinila, piridinila, pirazinila, triazinila, piridazinila, 2H-piranila ou 4H-piranila, sendo que o heterociclo está opcionalmente substituído com até 3 substituintes cada um independentemente selecionado a partir de halo, hidroxila, hidróxi-metila, trifluorometila, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alquilóxi-, C₁₋₆alquilóxi-carbonil-, carboxila, formila, (hidróxi-imino) metila, ciano, amina, mono- e di-(C₁₋₆alquil) amina ou nitro.

2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, no qual, para o composto de fórmula (I),

R¹ é hidrogênio, halo, trifluorometila, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alquilóxi- ou C₁₋₄alquilóxi-carbonila-;

R² é fenila, C₃₋₇cicloalquila ou C₁₋₆alquila opcionalmente substituída com Ar¹;

Ar¹ é fenila ou fenila substituída com até três substituintes de halo;

Het representa um heterociclo, parcialmente saturado ou aromático, de 5 ou 6 membros, monocíclico, selecionado a partir de tiazolila, imidazolila, triazolila, pirimidinila ou piridinila, sendo que heterociclo está opcionalmente substituído com C₁₋₄alquila.

3. Uso, de acordo com as reivindicações 1 ou 2, no qual, para o composto de fórmula (I),

Het é imidazolila ou 1,2,4-triazolila;

R¹ é halo, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alquilóxi- ou trifluorometila; e

R² é fenila, C₃₋₇cicloalquila ou C₁₋₆alquila opcionalmente substituída

ída com Ar¹.

4. Uso, de acordo com a reivindicação 1, no qual o composto é selecionado a partir do grupo consistindo em;

1H-Benzotriazol, (-)-6-[(4-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il-metil]-1-ciclo-hexil-;

5 1H-Benzotriazol, 6-[(4-clorofenil)-1H-imidazol-1-il-metil]-1-ciclo-hexil-;

1H-Benzotriazol, 6-[(4-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il-metil]-1-(1-metil-etil)-;

1H-Benzotriazol, 6-[(4-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il-metil]-1-ciclo-hexil-;

1H-Benzotriazol, 1-butil-6-[(4-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il-metil]-;

1H-Benzotriazol, 6-[(4-clorofenil)-1H-imidazol-1-il-metil]-1-fenil-;

10 1H-Benzotriazol, 6-[(4-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il-metil]-1-((4-clorofenil)metil)-;

1H-Benzotriazol, 6-[fenil-1H-imidazol-1-il-metil]-1-ciclo-hexil-;

1H-Benzotriazol, 6-[(4-clorofenil)-1H-imidazol-1-il-metil]-1-(3-metil-butil)-;

1H-Benzotriazol, 6-[(4-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il-metil]-1-(fenil-etil)-;

15 1H-Benzotriazol, 6-[(4-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il-metil]-1-(fenil-metil)-;

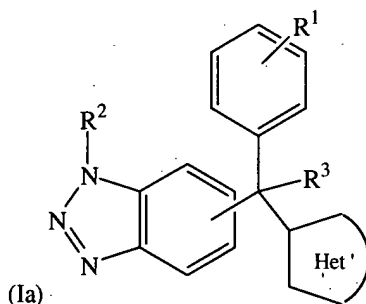
1H-Benzotriazol, 6-[(4-clorofenil)-1H-imidazol-1-il-metil]-1-(1-metil-etil)-; e

1H-Benzotriazol, 6-[(4-clorofenil)-2-tiazolil-metil]-1-metil-; uma sua forma estereoisomérica ou uma sua forma estereoisomérica ou sal de adição de ácido ou de base farmacologicamente aceitável do mesmo.

20 5. Método de tratamento de doenças envolvendo a neurotransmissão de CB₁ canabinóide em um mamífero, compreendendo a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um modulador de receptor de CB₁, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ao mamífero.

25 6. Método de prevenção de doenças envolvendo a neurotransmissão de CB₁ canabinóide em um mamífero, compreendendo a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um modulador de receptor de CB₁, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ao mamífero.

30 7. Composto de fórmula (Ia)



os seus sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis e as suas formas estereoisoméricas, em que

R^1 é hidrogênio, halo, hidroxila, hidróxi-metila, trifluorometila, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi-, C_{1-6} alquilóxi-carbonil-, carboxila, formila, (hidróxi-imino) metila, ciano, amina, mono- e di- $(C_{1-6}$ alquil) amina ou nitro;

R^2 é hidrogênio; C_{1-10} alquila opcionalmente substituída com Ar^1 , C_{3-7} cicloalquila, hidroxila ou C_{1-6} alquilóxi; Ar^1 ; C_{2-6} alquenila; C_{2-6} alquinila; C_{3-7} cicloalquila; biciclo [2.2.1] heptan-2-ila; 2,3-dihidro-1H-indenila; 1,2,3,4-tetrahidronaftalenila; hidroxila; C_{2-6} alquenóxi opcionalmente substituída com Ar^2 ; C_{2-6} alquínilóxi; pirimidinilóxi; di (Ar^2) metóxi; (1- C_{1-4} alquil-4-piperidinil) óxi; ou R^2 é C_{1-10} alquilóxi opcionalmente substituída com halo; hidroxila; C_{1-6} alquilóxi; amina; mono- e di $(C_{1-6}$ alquil) amina; trifluorometila; carboxila; C_{1-6} alquilóxi-carbonila; Ar^1 ; Ar^2-O- ; Ar^2-S- ; C_{3-7} cicloalquila; 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinila; 1H-benzimidazolila; C_{1-4} alquila substituída 1H-benzimidazolila; (1,1'-bifenil)-4-ila ou com 2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazolila;

R^3 é hidrogênio, hidroxila ou C_{1-6} alquila;

Ar^1 é fenila, naftalenila, piridinila, aminopiridinila, imidazolila, triazolila, tienila, halotienila, furanila, C_{1-6} alquilfuranila, halofuranila, tiazolila ou fenila substituída com até 3 substituintes cada um independentemente selecionado a partir de halo, hidroxila, hidróxi-metila, trifluorometila, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi-, C_{1-6} alquilóxi-carbonil-, carboxila, formila, (hidróxi-imino) metila, ciano, amina, nitro ou mono- e di- $(C_{1-6}$ alquil) amina;

Ar^2 é fenila, piridinila ou fenila substituída com até 3 substituintes cada um independentemente selecionado a partir de halo, hidroxila, hidróxi-metila, trifluorometila, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi-, C_{1-6} alquilóxi-carbonil-, carboxila, formila, (hidróxi-imino) metila, ciano, amina, mono- e di- $(C_{1-6}$ alquil) ami-

na ou nitro; e

Het' representa um heterociclo, parcialmente saturado ou aromático, de 5 ou 6 membros, monocíclico, selecionado a partir de tiazolila, pirimidinila ou, piridinila, sendo que o heterociclo está opcionalmente substituído

5 C₁₋₄alquila;

contanto que o composto de fórmula (Ia) não represente 6-[(4-cloro-fenil)-piridin-3-il-metil]-1-metil-1H-benzotriazol ou 6-[(4-cloro-fenil)-pirimidin-5-il-metil]-1-metil-1H-benzotriazol.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 7, no qual:

10 R¹ é hidrogênio, halo, trifluorometila, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alquilóxi- ou C₁₋₄alquilóxi-carbonila;

R² é fenila, C₃₋₇cicloalquila ou C₁₋₆alquila opcionalmente substituída com Ar¹;

Ar¹ é fenila ou fenila substituída com até 3 substituintes de halo;

15 9. Composto, de acordo com a reivindicações 7 ou 8, no qual:

Het é tiazolila;

R¹ é halo, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alquilóxi- ou trifluorometila; e

R² é fenila, C₃₋₇cicloalquila ou C₁₋₆alquila opcionalmente substituída com Ar¹;

20 10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 9, para uso como um fármaco.

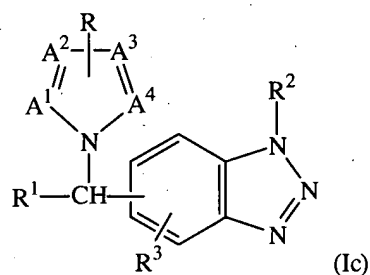
11. Uso de um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 9, na preparação de um medicamento para o tratamento de obesidade, distúrbios psiquiátricos e neurológicos, assim como de outras
25 doenças envolvendo a neurotransmissão de CB₁ canabinóide.

12. Método de tratamento de doenças envolvendo a neurotransmissão de CB₁ canabinóide em um mamífero, compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um modulador de receptor de CB₁, conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 7 a
30 9, ao mamífero.

13. Método de prevenção de doenças envolvendo a neurotransmissão de CB₁ canabinóide em um mamífero, compreendendo a administra-

ção de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um modulador de receptor de CB₁, conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 7 a 9, ao mamífero.

14. Uso de um composto de fórmula (Ic) abaixo, na preparação de um medicamento para o tratamento de obesidade, distúrbios psiquiátricos e neurológicos, assim como de outras doenças envolvendo a neurotransmissão de CB₁ canabinóide,



- os seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis ou uma sua forma estereoquimicamente isomérica, em que A¹=A²-A³=A⁴ é um radical bivalente tendo a fórmula
- 10 -CH=N-CH=CH- (a-1),
 -CH=N-CH=N- (a2), ou
 -CH=N-N=CH- (a3);

R é hidrogênio ou C₁₋₆alquila;

- 15 R¹ é hidrogênio, C₁₋₁₀alquila, C₃₋₇cicloalquila, Ar¹, Ar²-C₁₋₆alquila, C₂₋₆alquenila ou C₂₋₆alquinila;

- R² é hidrogênio; C₁₋₁₀alquila opcionalmente substituída com Ar¹, C₃₋₇cicloalquila, hidroxila ou C₁₋₆alquilóxi; Ar¹; C₂₋₆alquenila; C₂₋₆alquinila; C₃₋₇cicloalquila; biciclo [2.2.1] heptan-2-ila; 2,3-dihidro-1H-indenila; 1,2,3,4-tetrahidronaftalenila; hidroxila; C₂₋₆alquenóxi opcionalmente substituída com Ar²; C₂₋₆alquinilóxi; pirimidinilóxi; di (Ar²) metóxi; (1-C₁₋₄alquil-4-piperidinil) óxi; ou R² é C₁₋₁₀alquilóxi opcionalmente substituído com halo; hidroxila; C₁₋₆alquilóxi; amina; mono- e di (C₁₋₆alquil) amina; trifluorometila; carboxila; C₁₋₆alquilóxi-carbonila; Ar¹; Ar²-O-; Ar²-S-; C₃₋₇cicloalquila; 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinila; 1H-benzimidazolila; C₁₋₄alquila substituída 1H-benzimidazolila; (1,1-bifenil)-4-ila ou com 2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazolila;
- 20
25

R³ é hidrogênio, nitro, amina, mono- e di (C₁₋₆alquil) amina, halo, C₁₋₆alquila, hidroxila ou C₁₋₆alquilóxi;

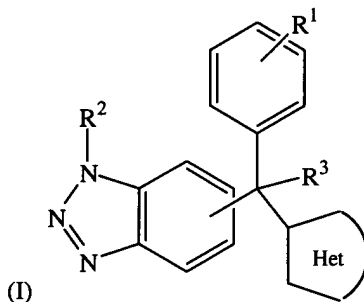
Ar¹ é fenila, fenila substituída, naftalenila, piridinila, aminopiridinila, imidazolila, triazolila, tienila, halotienila, furanila, C₁₋₆alquifuranila, halofuranila ou tiazolila; e

Ar² é fenila, piridinila ou fenila substituída com até 3 substituintes cada um independentemente selecionado a partir de halo, hidroxila, hidróxi-metila, trifluorometila, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alquilóxi-, C₁₋₆alquilóxi-carbonil-, carboxila, formila, (hidróxi-imino) metila, ciano, amina, nitro ou mono- e di-(C₁₋₆alquil) amina;

15. Uso de 1H-Benzotriazol, (-)-6-[(4-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il-metil]-1-ciclo-hexil- na preparação de um medicamento para o tratamento de obesidade, distúrbios psiquiátricos e neurológicos, assim como de outras doenças envolvendo a neurotransmissão de CB₁ canabinóide.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um composto apresentando a fórmula (I) abaixo, caracterizado pelo fato de que é para preparação de um medicamento para o tratamento de obesidade, distúrbios psiquiátricos e neurológicos, assim como de outras doenças envolvendo a neurotransmissão de CB₁ canabinóide,



um sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável e forma estereoquimicamente isomérica do mesmo, em que

- R¹ é hidrogênio, halo, hidroxila, hidróxi-metila, trifluorometila, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alquilóxi-, C₁₋₆alquilóxi-carbonil-, carboxila, formila, (hidróxi-imino) metila, ciano, amino, mono- e di-(C₁₋₆alquil) amino ou nitro;

- R² é hidrogênio; C₁₋₁₀alquila opcionalmente substituída com Ar¹, C₃₋₇cicloalquila, hidroxila ou C₁₋₆alquilóxi; Ar¹; C₂₋₆alquenila; C₂₋₆alquinila; C₃₋₇cicloalquila; biciclo [2.2.1] heptan-2-ila; 2,3-dihidro-1H-indenila; 1,2,3,4-tetrahidronaftalenila; hidroxila; C₂₋₆alquenóxi opcionalmente substituído com Ar²;
- 15 C₂₋₆alquinilóxi; pirimidinilóxi; di (Ar²) metóxi; (1-C₁₋₄alquil-4-piperidinil) óxi; ou R² é C₁₋₁₀alquilóxi opcionalmente substituído com halo; hidroxila; C₁₋₆alquilóxi; amino; mono- e di (C₁₋₆alquil) amino; trifluorometila; carboxila; C₁₋₆alquilóxi-carbonila; Ar¹; Ar²-O-; Ar²-S-; C₃₋₇cicloalquila; 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinila; 1H-benzimidazolila; C₁₋₄alquila substituída 1H-
- 20 benzimidazolila; (1,1'-bifenil)-4-ila ou com 2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazolila;

R³ é hidrogênio, hidroxila ou C₁₋₆alquila;

- Ar¹ é fenila, naftalenila, piridinila, aminopiridinila, imidazolila, triazolila, tienila, halotienila, furanila, C₁₋₆alquilfuranila, halofuranila, tiazolila ou
- 25 fenila substituída com até 3 substituintes cada um independentemente selecionado a partir de halo, hidroxila, hidróxi-metila, trifluorometila, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alquilóxi-, C₁₋₆alquilóxi-carbonil-, carboxila, formila, (hidróxi-imino) metila,

ciano, amino, nitro ou mono- e di-(C₁₋₆alquil) amino;

Ar² é fenila, piridinila ou fenila substituída com até 3 substituintes cada um independentemente selecionado a partir de halo, hidroxila, hidróxi- metila, trifluorometila, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alquilóxi-, C₁₋₆alquilóxi-carbonil-, carboxila, formila, (hidróxi-imino) metila, ciano, amino, mono- e di-(C₁₋₆alquil) amino ou nitro; e

Het representa um heterociclo, parcialmente saturado ou aromático, de 5 ou 6 membros, monocíclico, selecionado a partir de furanila, tienila, pirrolila, oxazolila, tiazolila, imidazolila, pirazolila, isoxazolila, isotiazolila, oxadiazolila, triazolila, tiadiazolila, pirimidinila, piridinila, pirazinila, triazinila, piridazinila, 2H-piranila ou 4H-piranila, sendo que o heterociclo está opcionalmente substituído com até 3 substituintes cada um independentemente selecionado a partir de halo, hidroxila, hidróxi-metila, trifluorometila, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alquilóxi-, C₁₋₆alquilóxi-carbonil-, carboxila, formila, (hidróxi-imino) metila, ciano, amino, mono- e di-(C₁₋₆alquil) amino ou nitro.

2. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que na fórmula (I) do composto:

R¹ é hidrogênio, halo, trifluorometila, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alquilóxi- ou C₁₋₄alquilóxi-carbonila-;

R² é fenila, C₃₋₇cicloalquila ou C₁₋₆alquila opcionalmente substituída com Ar¹;

Ar¹ é fenila ou fenila substituída com até três substituintes de halo;

Het representa um heterociclo, parcialmente saturado ou aromático, de 5 ou 6 membros, monocíclico, selecionado a partir de tiazolila, imidazolila, triazolila, pirimidinila ou piridinila, sendo que heterociclo está opcionalmente substituído com C₁₋₄alquila.

3. Uso de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que na fórmula (I) do composto:

Het é imidazolila ou 1,2,4-triazolila;

R¹ é halo, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alquilóxi- ou trifluorometila; e

R² é fenila, C₃₋₇cicloalquila ou C₁₋₆alquila opcionalmente substituída

ída com Ar¹.

4. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado a partir do grupo consistindo em:

5 1H-benzotriazol, (-)-6-[(4-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il-metil]-1-ciclo-hexil-;

1H-benzotriazol, 6-[(4-clorofenil)-1H-imidazol-1-il-metil]-1-ciclo-hexil-;

1H-benzotriazol, 6-[(4-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il-metil]-1-(1-metil-etil)-;

10 1H-benzotriazol, 6-[(4-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il-metil]-1-ciclo-hexil-;

1H-benzotriazol, 1-butyl-6-[(4-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il-metil]-;

1H-benzotriazol, 6-[(4-clorofenil)-1H-imidazol-1-il-metil]-1-fenil-;

15 1H-benzotriazol, 6-[(4-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il-metil]-1-((4-clorofenil) metil)-;

1H-benzotriazol, 6-[fenil-1H-imidazol-1-il-metil]-1-ciclo-hexil-;

1H-benzotriazol, 6-[(4-clorofenil)-1H-imidazol-1-il-metil]-1-(3-metil-butyl)-;

20 1H-benzotriazol, 6-[(4-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il-metil]-1-(fenil-etil)-;

1H-benzotriazol, 6-[(4-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il-metil]-1-(fenil-metil)-;

25 1H-benzotriazol, 6-[(4-clorofenil)-1H-imidazol-1-il-metil]-1-(1-metil-etil)-; e

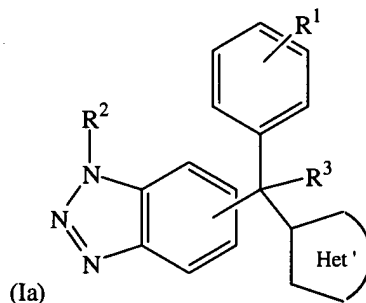
1H-benzotriazol, 6-[(4-clorofenil)-2-tiazolil-metil]-1-metil-; uma forma estereoisomérica da mesma ou uma forma estereoisomérica da mesma ou sal de adição de ácido ou de base farmacologicamente aceitável do mesmo.

30 5. Método de tratamento de doenças envolvendo a neurotransmissão de CB₁ canabinóide em um mamífero, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de

um modulador de receptor de CB₁, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ao mamífero.

5 6. Método de prevenção de doenças envolvendo a neurotransmissão de CB₁ canabinóide em um mamífero, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um modulador de receptor de CB₁, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ao mamífero.

7. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (Ia)



10 ou sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis ou formas estereoisoméricas dos mesmos, em que

R¹ é hidrogênio, halo, hidroxila, hidróxi-metila, trifluorometila, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alquilóxi-, C₁₋₆alquilóxi-carbonil-, carboxila, formila, (hidróxi-imino) metila, ciano, amina, mono- e di-(C₁₋₆alquil) amina ou nitro;

15 R² é hidrogênio; C₁₋₁₀alquila opcionalmente substituída com Ar¹, C₃₋₇cicloalquila, hidroxila ou C₁₋₆alquilóxi; Ar¹; C₂₋₆alquenila; C₂₋₆alquinila; C₃₋₇cicloalquila; biciclo [2.2.1] heptan-2-ila; 2,3-dihidro-1H-indenila; 1,2,3,4-tetrahidronaftalenila; hidroxila; C₂₋₆alquenóxi opcionalmente substituída com Ar²; C₂₋₆alquinilóxi; pirimidinilóxi; di (Ar²) metóxi; (1-C₁₋₄alquil-4-piperidinil) óxi; ou
 20 R² é C₁₋₁₀alquilóxi opcionalmente substituída com halo; hidroxila; C₁₋₆alquilóxi; amino; mono- e di (C₁₋₆alquil) amino; trifluorometila; carboxila; C₁₋₆alquilóxi-carbonila; Ar¹; Ar²-O-; Ar²-S-; C₃₋₇cicloalquila; 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinila; 1H-benzimidazolila; C₁₋₄alquila substituída 1H-benzimidazolila; (1,1'-bifenil)-4-ila ou com 2,3-dihidro-2-oxo-1H-
 25 benzimidazolila;

R³ é hidrogênio, hidroxila ou C₁₋₆alquila;

Ar¹ é fenila, naftalenila, piridinila, aminopiridinila, imidazolila, tria-

zolila, tienila, halotienila, furanila, C₁₋₆alquifuranila, halofuranila, tiazolila ou fenila substituída com até 3 substituintes cada um independentemente selecionado a partir de halo, hidroxila, hidróxi-metila, trifluorometila, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alquilóxi-, C₁₋₆alquilóxi-carbonil-, carboxila, formila, (hidróxi-imino) metila, ciano, amina, nitro ou mono- e di-(C₁₋₆alquil) amina;

Ar² é fenila, piridinila ou fenila substituída com até 3 substituintes cada um independentemente selecionado a partir de halo, hidroxila, hidróxi-metila, trifluorometila, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alquilóxi-, C₁₋₆alquilóxi-carbonil-, carboxila, formila, (hidróxi-imino) metila, ciano, amino, mono- e di-(C₁₋₆alquil) amino ou nitro; e

Het' representa um heterociclo, parcialmente saturado ou aromático, de 5 ou 6 membros, monocíclico, selecionado a partir de tiazolila, pirimidinila ou, piridinila, sendo que o heterociclo está opcionalmente substituído C₁₋₄alquila;

contanto que o composto de fórmula (Ia) não represente 6-[(4-cloro-fenil)-piridin-3-il-metil]-1-metil-1H-benzotriazol ou

6-[(4-cloro-fenil)-pirimidin-5-il-metil]-1-metil-1H-benzotriazol.

8. Composto de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que:

R¹ é hidrogênio, halo, trifluorometila, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alquilóxi- ou C₁₋₄alquilóxi-carbonila;

R² é fenila, C₃₋₇cicloalquila ou C₁₋₆alquila opcionalmente substituída com Ar¹;

Ar¹ é fenila ou fenila substituída com até 3 substituintes de halo;

9. Composto de acordo com a reivindicação 7 ou 8, caracterizado pelo fato de que:

Het é tiazolila;

R¹ é halo, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alquilóxi- ou trifluorometila; e

R² é fenila, C₃₋₇cicloalquila ou C₁₋₆alquila opcionalmente substituída com Ar¹;

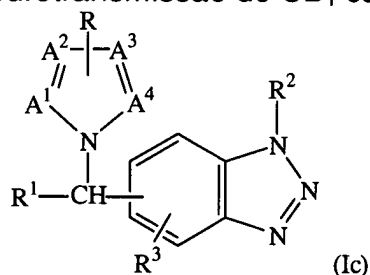
10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 9, caracterizado pelo fato de que é para uso como um fármaco.

11. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 7 a 9, caracterizado pelo fato de que é para preparação de um medicamento para o tratamento de obesidade, distúrbios psiquiátricos e neurológicos, assim como de outras doenças envolvendo a neurotransmissão de CB₁ canabinóide.

12. Método de tratamento de doenças envolvendo a neurotransmissão de CB₁ canabinóide em um mamífero, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um modulador de receptor de CB₁, conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 7 a 9, ao mamífero.

13. Método de prevenção de doenças envolvendo a neurotransmissão de CB₁ canabinóide em um mamífero, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um modulador de receptor de CB₁, conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 7 a 9, ao mamífero.

14. Uso de um composto de fórmula (Ic) abaixo, caracterizado pelo fato de que é para preparação de um medicamento para o tratamento de obesidade, distúrbios psiquiátricos e neurológicos, assim como de outras doenças envolvendo a neurotransmissão de CB₁ canabinóide,



20 os sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis ou uma sua forma estereoquimicamente isomérica dos mesmos, em que A¹=A²-A³=A⁴ é um radical bivalente tendo a fórmula

-CH=N-CH=CH- (a-1),

-CH=N-CH=N- (a2), ou

25 -CH=N-N=CH- (a3);

R é hidrogênio ou C₁₋₆alquila;

R¹ é hidrogênio, C₁₋₁₀alquila, C₃₋₇cicloalquila, Ar¹, Ar²-C₁₋₆alquila,

C₂₋₆alquenila ou C₂₋₆alquinila;

R² é hidrogênio; C₁₋₁₀alquila opcionalmente substituída com Ar¹, C₃₋₇cicloalquila, hidroxila ou C₁₋₆alquilóxi; Ar¹; C₂₋₆alquenila; C₂₋₆alquinila; C₃₋₇cicloalquila; biciclo [2.2.1] heptan-2-ila; 2,3-dihidro-1H-indenila; 1,2,3,4-tetra-
 5 hidronaftalenila; hidroxila; C₂₋₆alquenóxi opcionalmente substituída com Ar²; C₂₋₆alquinilóxi; pirimidinilóxi; di (Ar²) metóxi; (1-C₁₋₄alquil-4-piperidinil) óxi; ou R² é C₁₋₁₀alquilóxi opcionalmente substituído com halo; hidroxila; C₁₋₆alquilóxi; amino; mono- e di (C₁₋₆alquil) amino; trifluorometila; carboxila; C₁₋₆alquilóxi-carbonila; Ar¹; Ar²-O-; Ar²-S-; C₃₋₇cicloalquila; 2,3-dihidro-1,4-
 10 benzodioxinila; 1H-benzimidazolila; C₁₋₄alquila substituída 1H-benzimidazolila; (1,1-bifenil)-4-ila ou com 2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazolila;

R³ é hidrogênio, nitro, amino, mono- e di (C₁₋₆alquil) amina, halo, C₁₋₆alquila, hidroxila ou C₁₋₆alquilóxi;

15 Ar¹ é fenila, fenila substituída, naftalenila, piridinila, aminopiridinila, imidazolila, triazolila, tienila, halotienila, furanila, C₁₋₆alquilfuranila, halofuranila ou tiazolila; e

Ar² é fenila, piridinila ou fenila substituída com até 3 substituintes cada um independentemente selecionado a partir de halo, hidroxila, hidróxi-
 20 metila, trifluorometila, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alquilóxi-, C₁₋₆alquilóxi-carbonil-, carboxila, formila, (hidróxi-imino) metila, ciano, amina, nitro ou mono- e di-(C₁₋₆alquil) amina;

15. Uso de 1H-benzotriazol, (-)-6-[(4-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il-metil]-1-ciclo-hexil-, caracterizado pelo fato de que é para preparação de
 25 um medicamento para o tratamento de obesidade, distúrbios psiquiátricos e neurológicos, assim como de outras doenças envolvendo a neurotransmissão de CB₁ canabinóide.