

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

(21) **PI0619541-5 A2**

(22) Data de Depósito: 07/12/2006
(43) Data da Publicação: 04/10/2011
(RPI 2126)



★ B R P I O 6 1 9 5 4 1 A 2 ★

(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/397
A61K 31/445
A61K 31/519
A61P 25/18

(54) **Título:** USO DE UM ANTAGONISTA DE CB1 PARA TRATAR EFEITOS COLATERAIS E SINTOMAS NEGATIVOS DE ESQUIZOFRENIA

(30) **Prioridade Unionista:** 08/12/2005 US 60/748,434

(73) **Titular(es):** Aventis Pharmaceuticals, Inc.

(72) **Inventor(es):** Beth Borowsky, Mark Black, Nancy Rogacki, Rachel Stevens, Yaw Senyah

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2006046547 de 07/12/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/067617 de 14/06/2007

(57) **Resumo:** USO DE UM ANTAGONISTA DE CB1 PARA TRATAR EFEITOS COLATERAIS E SINTOMAS NEGATIVOS DE ESQUIZOFRENIA. A presente invenção refere-se e reivindica um método de tratar déficits de cognição em um paciente que sofre de esquizofrenia administrando-se ao dito paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz de um antagonista do receptor de CB1 como descrito aqui. Em um outro aspecto, esta invenção também refere-se e reivindica uma combinação de um ou mais antagonistas do receptor de CB1 e de um ou mais agentes antipsicóticos úteis no tratamento de distúrbios psiquiátricos. A combinação desta invenção fornece resultados sinérgicos em que a combinação melhora os sintomas positivos e negativos de esquizofrenia, enquanto reduz ganho de peso e catalepsia induzida por fármacos antipsicóticos.



PI0619541-5

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "USO DE UM ANTAGONISTA DE CB1 PARA TRATAR EFEITOS COLATERAIS E SINTOMAS NEGATIVOS DE ESQUIZOFRENIA".

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

5 **Campo da Invenção**

A presente invenção refere-se ao uso de um ou mais antagonistas do receptor de canabinóide 1 (antagonista do receptor de CB1) para tratar os efeitos colaterais e sintomas negativos de esquizofrenia. Mais especificamente, a presente invenção refere-se ao uso de pelo menos um antagonista de CB1 opcionalmente em combinação com um ou mais agentes antipsicóticos para melhorar a memória de trabalho e sintomas negativos de esquizofrenia e para reverter a catalepsia induzida por antipsicótico.

Descrição da Técnica

15 Antagonistas do receptor de CB1 foram desenvolvidos para o tratamento de esquizofrenia (D. Kendall, Curr. Opin. Cent. Peripher. Nerv. Syst. Invest. Drugs, 2(1), 112-122, 2000), para seu efeito na ingestão de alimento (G. Colombo *et al.*, Life Sciences, 63 (8), 113-117 (1998); J. Siamand *et al.*, Behavioral Pharmacol., 9, 179-181 (1998)) e para o tratamento de doença de Parkinson, epilepsia, enxaqueca e estresse (G. Gerdeman, DM. Lovinger, J. Neurophysiol., 85(1), 468-471, 2001; WO 0046209).

20 Os endocanabinóides foram detectados em muitas estruturas do cérebro, incluindo aquelas regiões envolvidas com o controle do apetite, movimento e memória. Aqui, eles agem como neuromoduladores por intermédio de receptores de CB1, causando freqüentemente uma inibição pré-sináptica de um outro neurotransmissor, que resulta na redução na atividade neuronal na estrutura interessada. De fato, agonistas de canabinóide foram demonstrados reduzir a atividade em muitos sistemas de neurotransmissor e ter efeitos profundos no apetite, comportamento e coordenação e memória. Os agonistas de CB1 são conhecidos prejudicar a memória de trabalho enquanto
25 os antagonistas de CB1 foram mostrados reverter os déficits da memória de trabalho.
30

Vários outros fármacos foram desenvolvidos para o tratamento

de distúrbios psiquiátricos, particularmente no tratamento de esquizofrenia. Entretanto, vários destes fármacos exibem efeitos colaterais tais como ganho de peso, tal como por exemplo olanzapina. Alguns outros fármacos psiquiátricos, por exemplo, haloperidol causam catalepsia. Vários fármacos que
5 são adequados para tratar esquizofrenia também são listados em Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9ª Ed., McGraw-Hill, 1996, p 404-406.

Assim existe uma necessidade para desenvolver um fármaco como monoterapia ou em combinação com outros fármacos adequados para
10 aliviar alguns dos efeitos colaterais observados acima assim como sintomas negativos associados no tratamento de vários distúrbios neurológicos incluindo distúrbios psiquiátricos.

Todas as referências descritas aqui são incorporadas aqui por referência em sua totalidade.

15 SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Em um aspecto desta invenção é fornecido um método de tratar déficits de cognição em um paciente que sofre de esquizofrenia administrando-se ao dito paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um antagonista do receptor de CB1 como descrito em seguida.

20 Em um outro aspecto desta invenção é fornecida uma combinação de um ou mais antagonistas do receptor de CB1 e de um ou mais agentes antipsicóticos úteis no tratamento de distúrbios psiquiátricos. A combinação desta invenção fornece resultados sinérgicos em que a combinação melhora sintomas positivos e negativos de esquizofrenia, ganho de peso e cata-
25 lepsia.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Os termos como usados aqui têm os seguintes significados:

Como usada aqui, a expressão "alquila C1-6" inclui grupos metila e etila, e grupos propila, butila, pentila e hexila de cadeia reta ou ramificados. Grupos alquila particulares são metila, etila, n-propila, isopropila e terc-
30 butila. Expressões derivadas tais como "alcóxi C1-4", "tioalquila C1-4" "alcóxi C1-4alquila C1-4", "hidroxialquila C1-4", "alquilcarbonila C1-4", "alcoxicarbo-

nila C1-4alquila C1-4", "alcoxicarbonila C1-4", "aminoalquila C1-4", "alquilamino C1-4", "alquilcarbamoíla C1-4alquila C1-6", "dialquilcarbamoíla C1-4alquila C1-4" "mono- ou dialquilamino C1-4alquila C1-4", "aminoalquilcarbonila C1-4" "difenilalquila C1-4", "fenilalquila C1-4", "fenilcarboilalquila C1-4" e
 5 "fenoxialquila C1-4" devem ser interpretados conseqüentemente.

Como usada aqui, a expressão "cicloalquila" inclui todos os radicais cíclicos conhecidos. Exemplos representativos de "cicloalquila" incluem sem nenhuma limitação ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, ciclooctila, e similares. Expressões derivadas tais como "cicloalcóxi",
 10 "cicloalquilalquila", "cicloalquilarila", "cicloalquilcarbonila" devem ser interpretadas conseqüentemente.

Como usada aqui, a expressão "alquenila C2-6" inclui etenila e grupos propenila, butenila, pentenila e hexenila de cadeia reta ou ramificados. Similarmente, a expressão "alquinila C2-6" inclui etinila e propinila, e
 15 grupos butinila, pentinila e hexinila de cadeia reta ou ramificados.

Como usada aqui a expressão "acila C₁₋₄" deve ter o mesmo significado como "alcanoíla C1-6", que também pode ser representada estruturalmente como "R-CO-", onde R é um alquila C₁₋₃ como definido aqui. Adicionalmente, "alquilcarbonila C₁₋₃" deve significar o mesmo como acila C₁₋₄.
 20 Especificamente, "acila C₁₋₄" deve significar formila, acetila ou etanoíla, propanoíla, n-butanoíla, etc. Expressões derivadas tais como "acilóxi C₁₋₄" e "aciloxialquila C₁₋₄" devem ser interpretadas conseqüentemente.

Como usada aqui, a expressão "perfluoroalquila C₁₋₆" significa que todos os átomos de hidrogênio no dito grupo alquila são substituídos
 25 com átomos de flúor. Exemplos ilustrativos incluem trifluorometila e pentafluoroetila, e grupos heptafluoropropila, nonafluorobutila, undecafluoropentila e tridecafluoroexila de cadeia reta ou ramificados. A expressão derivada, "perfluoroalcóxi C₁₋₆", deve ser interpretada conseqüentemente.

Como usada aqui, a expressão "arila C₆₋₁₂" significa fenila ou
 30 naftila substituídas ou não substituídas. Exemplos específicos de fenila ou naftila substituídos incluem o-, p-, m-tolila, 1,2-, 1,3-, 1,4-xilila, 1-metilnaftila, 2-metilnaftila, etc. "Fenila substituída" ou "naftila substituída" também inclu-

em qualquer um dos substituintes possíveis como ainda definido aqui ou um conhecido na técnica. A expressão derivada, "arilsulfonila C₆₋₁₂," deve ser interpretada conseqüentemente.

Como usada aqui, a expressão "arila C₆₋₁₂alquila C1-4" significa
5 que a arila C₆₋₁₂ como definida aqui é ligada ainda a alquila C1-4 como definida aqui. Exemplos representativos incluem benzila, feniletila, 2-fenilpropila, 1-naftilmetila, 2-naftilmetila e similares.

Como usado aqui, a expressão "heteroarila" inclui todos os radicais aromáticos contendo heteroátomo conhecidos. Radicais heteroarila de 5
10 membros representativos incluem furanila, tienila ou tiofenila, pirrolila, isopirrolila, pirazolila, imidazolila, oxazolila, tiazolila, isotiazolila, e similares. Radicais heteroarila de 6 membros representativos incluem radicais piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, e similares. Exemplos representativos de radicais heteroarila bicíclicos incluem, radicais benzofuranila, ben-
15 zotiofenila, indolila, quinolinila, isoquinolinila, cinolila, benzimidazolila, indazolila, piridofuranila, piridotienila, e similares.

Como usado aqui, a expressão "heterociclo" inclui todos os radicais cíclicos contendo heteroátomo reduzido conhecidos. Radicais heterociclo de 5 membros representativos incluem tetraidrofuranila, tetraidrotiofenila,
20 pirrolidinila, 2-tiazolinila, tetraidrotiazolila, tetraidrooxazolila, e similares. Radicais heterociclo de 6 membros representativos incluem piperidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, e similares. Vários outros radicais heterociclo incluem, sem limitação, aziridinila, azepanila, diazepanila, diazabicyclo [2.2.1] hept-2-ila, e triazocanila, e similares.

25 "Halogênio" ou "halo" significa cloro, flúor, bromo e iodo.

Como usado aqui, "paciente" significa um animal de sangue quente, tal como por exemplo rato, camundongos, cachorros, gatos, porquinhos-da-índia, e primatas tais como seres humanos.

Como usado aqui, a expressão "veículo farmacêuticamente aceitável" significa um solvente não tóxico, dispersante, excipiente, adjuvante, ou
30 outro material que é misturado com o composto da presente invenção de modo a permitir a formação de uma composição farmacêutica, isto é, uma

forma de dosagem capaz de administração ao paciente. Um exemplo de um tal veículo é o óleo farmaceuticamente aceitável tipicamente usado para a administração parenteral.

O termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" como usado aqui
5 significa que os sais dos compostos da presente invenção podem ser usados em preparações médicas. Outros sais, entretanto, podem ser úteis na preparação dos compostos de acordo com a invenção ou de seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Sais farmaceuticamente aceitáveis adequados dos compostos desta invenção incluem sais de adição de ácido que, por exemplo, podem ser formados misturando-se uma solução do composto de
10 acordo com a invenção com uma solução de um ácido farmaceuticamente aceitável tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido sulfúrico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 2-hidroxi-etanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido glicônico, ácido isetiônico, ácido maléico, ácido metilenobis(oxinaftóico), ácido
15 nítrico, ácido oxálico, ácido palmóico, ácido fosfórico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido teofilinoacético, ácido fumárico, ácido hidroximaléico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido glutárico, ácido acético, ácido cinâmico, ácido 2-fenoxibenzóico, ácido hidroxibenzóico, ácido fenilacético,
20 ácido benzóico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malônico ou ácido carbônico. Os sais metálicos de ácido tais como monohidrogeno ortofosfato de sódio e hidrogeno sulfato de potássio também podem ser formados. Também, os sais assim formados podem apresentar-se como sais de mono- ou diácido e podem
25 existir substancialmente anidros ou podem ser hidratados. Além disso, onde os compostos da invenção carregam uma porção ácida, sais farmaceuticamente aceitáveis adequados destes podem incluir sais de metal alcalino, por exemplo, sais de sódio ou potássio; sais de metal alcalino-terroso, por exemplo, sais de cálcio ou magnésio, e sais formados com ligantes orgânicos
30 adequados, por exemplo, sais de amônio quaternário.

A expressão "estereoisômeros" é um termo geral usado para todos os isômeros das moléculas individuais que diferem apenas na orienta-

ção de seus átomos no espaço. Tipicamente ela inclui isômeros de imagem invertida que são usualmente formados devido a pelo menos um centro assimétrico, (enantiômeros). Onde os compostos de acordo com a invenção possuem dois ou mais centros assimétricos, eles podem existir adicionalmente como diaestereoisômeros, também certas moléculas individuais podem existir como isômeros geométricos (cis/trans). Similarmente, certos compostos desta invenção podem existir em uma mistura de duas ou mais formas estruturalmente diferentes que estão em equilíbrio rápido, comumente conhecidas como tautômeros. Exemplos representativos de tautômeros incluem tautômeros de ceto-enol, tautômeros de fenol-ceto, tautômeros de nitroso-oxima, tautômeros de imina-enamina, etc. Deve ser entendido que todos os tais isômeros e misturas destes em qualquer proporção são abrangidos dentro do escopo da presente invenção.

O termo "solvato" como usado aqui significa que um agregado que consiste em um íon ou molécula de soluto com uma ou mais moléculas de solvente. Similarmente, um "hidrato" significa que um íon ou molécula de soluto com uma ou mais moléculas de água.

Em um sentido amplo, o termo "substituído" é considerado incluir todos os substituintes permissíveis de compostos orgânicos. Em algumas das modalidades específicas como descrito aqui, o termo "substituído" significa substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em alquila C1-6, alquenila C2-6, perfluoroalquila C1-6, fenila, hidróxi, $\text{-CO}_2\text{H}$, um éster, uma amida, alcóxi C1-C6, tioalquila C1-C6, perfluoroalcóxi C1-C6, -NH_2 , Cl, Br, I, F, $\text{-NH-alquila inferior}$, e $\text{-N (alquila inferior)}_2$. Entretanto, qualquer um dos outros substituintes adequados conhecidos a uma pessoa versada na técnica também pode ser usado nestas modalidades.

"Quantidade terapeuticamente eficaz" significa uma quantidade do composto que é eficaz no tratamento da doença, distúrbio ou condição mencionados.

O termo "tratamento" refere-se a:

(i) prevenir uma doença, distúrbio ou condição de ocorrer em um

paciente que pode ser predisposto à doença, distúrbio e/ou condição, mas não foi ainda diagnosticado como a tendo;

(ii) inibir a doença, distúrbio ou condição, isto é, parar seu desenvolvimento; e

5 (iii) aliviar a doença, distúrbio ou condição, isto é, causar a regressão da doença, distúrbio e/ou condição.

Como usado aqui "distúrbios psiquiátricos" devem ter o mesmo significado como "distúrbio psicótico" como definido em Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4^a Ed., ("DSM-IV") American Psychiatric Association, 1995, incorporado aqui por referência. A característica essencial de distúrbio psicótico breve é uma perturbação que envolve o início repentino de pelo menos um dos seguintes sintomas psicóticos positivos: ilusões, alucinações, fala desordenada, (por exemplo, descarrilamento freqüente ou incoerência), ou comportamento grosseiramente desordenado ou catatônico (Critério A). Um episódio da perturbação dura pelo menos um dia, mas menos do que um mês, e o indivíduo eventualmente tem um retorno total ao nível pré-mórbido de funcionamento (Critério B). A perturbação não é melhor considerada por um distúrbio do humor com características psicóticas, por distúrbio esquizoafetivo, ou por esquizofrenia e não é devido aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por exemplo, alucinógeno) ou uma condição médica geral (por exemplo, hematoma subdural) (Critério C).

10

15

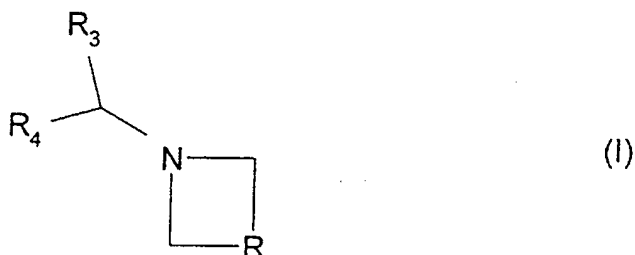
20

Como usado aqui "catalepsia" deve significar uma falha para corrigir uma postura incomum, externamente imposta durante um período prolongado de tempo.

25 Uma matéria objeto da invenção é portanto um método de tratar déficits de cognição em um paciente que sofre de esquizofrenia administrando-se ao dito paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um antagonista de CB1, derivados de azetidina da fórmula (I) como descrito em seguida.

30 Uso em particular pode ser feito, entre os antagonistas de CB1, dos derivados de azetidina da fórmula (I). Os compostos da fórmula (I) são descritos nos pedidos de patente: FR 0002775, FR 0002777, FR 0002776

assim como nas patentes dos Estados Unidos correspondentes: S Patente U. S. Nº 6.479.479; Patente U. S. Nº 6.355.631; e Patente U. S. Nº 6.566.356, todas as quais são incorporadas aqui por referência em sua totalidade.



5 em que

A:

R representa um radical CR_1R_2 , $C=C(R_5)SO_2R_6$ ou $C=C(R_7)SO_2alq$,

10 R_1 representa um átomo de hidrogênio e R_2 representa um radical $-C(R_8)(R_9)(R_{10})$, $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$, $-CO-NR_{13}R_{14}$, $-CH_2-CO-NR_{13}R_{14}$, $-CH_2-CO-R_6$, $-CO-R_6$, $-CO$ -cicloalquila, $-SO-R_6$, $-SO_2-R_6$, $-C(OH)(R_{12})(R_6)$, $-C(OH)(R_6)(alquila)$, $-C(=NOalq)R_6$, $-C(=NO-CH_2-CH=CH_2)R_6$, $-CH_2-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, $-CH_2-C(=NOalq)R_6$, $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, $-CH(R_6)NHSO_2alq$, $-CH(R_6)NHCONHalq$ ou $-CH(R_6)NHCOalq$,

15 ou R_1 representa um radical alquila, $NH-R_{15}$, ciano, $-S-alq-NR_{16}R_{17}$, $-CH_2-NR_{18}R_{19}$ ou $-NR_{20}R_{21}$ e R_2 representa um radical $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$,

20 R_3 e R_4 , que são idênticos ou diferentes, representam um radical alquila ou cicloalquila, ou um radical aromático escolhido de fenila, naftila ou indenila, estes radicais aromáticos sendo não substituídos ou substituídos por um ou mais halogênio, alquila, alcóxi, formila, hidroxila, trifluorometila, trifluorometóxi, $-CO-alq$, ciano, $-COOH$, $-COOalq$, $-CONR_{22}R_{23}$, $-CO-NH-NR_{24}R_{25}$, alquilsulfanila, alquilsulfinila, alquilsulfonila, alquilsulfanilalquila, alquilsulfini-
25 lalquila, alquilsulfonilalquila, hidroxialquila ou $-alq-NR_{24}R_{25}$; ou um radical heteroaromático escolhido dos anéis de benzofurila, benzotiazolila, benzoti-
enila, benzoxazolila, cromanila, 2,3-diidroxibenzofurila, 2,3-diidrobenzotie-

- nila, furila, imidazolila, isocromanila, isoquinolila, pirrolila, piridila, pirimidinila, quinolila, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolila, tiazolila e tienila, sendo possível que estes radicais heteroaromáticos sejam não substituídos ou substituídos por um ou mais halogênio, alquila, alcóxi, hidroxila, trifluorometila, trifluorometóxi, ciano, -COOH, -COOalq, -CO-NH-NR₂₄R₂₅, -CONR₂₂R₂₃, -alq-NR₂₄R₂₅, alquilsulfanila, alquilsulfinila, alquilsulfonila, alquilsulfanilalquila, alquilsulfinalquila, alquilsulfonilalquila ou hidroxialquila,
- 5 R₅ representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila,
R₆ representa um radical Ar₁ ou Het₁,
- 10 R₇ representa um radical cicloalquila, heterocicloalquila ou heterociclonila opcionalmente substituído por um radical -CSO-fenila,
R₈ representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila,
R₉ representa um radical -CO-NR₂₆R₂₇, -COOH, -COOalq, -CH₂OH, -NH-CO-NH-alq, -CH₂-NHR₂₈ ou -NHCOOalq,
- 15 R₁₀ representa um radical Ar₁ ou Het₁,
R₁₁ representa um radical -SO₂-alq, -SO₂-Ar₁ ou -SO₂-Het₁,
R₁₂ representa um átomo de hidrogênio ou um radical Ar₁ ou Het₁,
- 20 R₁₃ representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila,
R₁₄ representa um radical Ar₁, Het₁, -alq-Ar₁ ou -alq-Het₁,
R₁₅ representa um radical alquila, cicloalquila ou -alq-NR₂₉R₃₀,
R₁₆ e R₁₇, que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila se não R₁₆ e R₁₇ formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo saturado ou insaturado e mono- ou bicíclico tendo 3 a 10 membros no anel e opcionalmente compreendendo um ou mais outros heteroátomos escolhidos de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente substituídos por um ou mais radicais alquila,
- 25 R₁₈ representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila,
- 30 R₁₉ representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilcarbonila, -SO₂alq, -CO-NHalq ou -COOalq,

se não, R_{18} e R_{19} formam, com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo saturado ou insaturado e mono- ou bicíclico tendo 3 a 10 membros no anel e opcionalmente compreendendo um ou mais heteroátomos escolhidos de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente substituídos por um ou mais radicais alquila,

$-NR_{20}R_{21}$ representa um heterociclo monocíclico saturado ou insaturado tendo 3 a 8 membros no anel e opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, nitrogênio e enxofre,

R_{22} e R_{23} , que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila se não R_{22} e R_{23} formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo mono- ou bicíclico saturado tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por um ou mais radicais alquila,

R_{24} e R_{25} , que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila, $-COOalq$, cicloalquila, alquilcicloalquila, $-alq-O-alq$ ou hidroxialquila se não R_{24} e R_{25} formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo saturado ou insaturado e mono- ou bicíclico tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por um ou mais radicais alquila, $-COalq$, $-COOalq$, $-CO-NHalq$, $-CS-NHalq$, oxo, hidroxialquila, $-alq-O-alq$ ou $-CO-NH_2$,

R_{26} e R_{27} , que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila, hidroxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, $-alq-COOalq$, $-alq-Ar_1$, $alq-Het_1$, Het_1 ou $-alq-N(alq)_2$, R_{26} e R_{27} também podem formar, com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo saturado ou insaturado e mono- ou bicíclico tendo 3 a 10 membros no anel e opcionalmente compreendendo um ou mais heteroátomos escolhidos de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente substituídos por um ou mais radicais alquila, alcóxi ou halogênio,

R_{28} representa um radical $-CH_2-alq$, benzila, $-SO_2alq$, $-CONHalq$,

-COalq, cicloalquilalquilcarbonila, cicloalquilcarbonila ou $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$,
 n é igual a 1, 2, ou 3,

R_{29} e R_{30} , que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila se não R_{29} e R_{30} formam, juntamente
 5 com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo mono- ou bicíclico saturado tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por um ou mais radicais alquila,

R_{31} e R_{32} , que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila, Ar_1 ou $-\text{alq}-\text{Ar}_1$ se não R_{31} e R_{32} formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um
 10 heterociclo escolhido de aziridinila, azetidinila, pirrolidinila e piperidinila,

Ar_1 representa um radical fenila ou naftila opcionalmente substituído por um ou mais substituintes escolhidos de halogênio, alquila, alcóxi,
 15 $-\text{CO}-\text{alq}$, ciano, $-\text{COOH}$, $-\text{COOalq}$, $-\text{CONR}_{22}\text{R}_{23}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$, alquilsulfanila, alquilsulfinila, alquilsulfonila, alquilsulfanilalquila, alquilsulfinilalquila, alquilsulfonilalquila, hidroxialquila, $-\text{alq}-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$, $-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$, alquiltioalquila, formila, hidroxila, CF_3 , OCF_3 , Het_1 , $\text{O}-\text{alq}-\text{NH}-\text{cicloalquila}$ ou SO_2NH_2 ,

Het_1 representa um heterociclo saturado ou insaturado e mono-
 20 ou bicíclico tendo 3 a 10 membros no anel e compreendendo um ou mais heteroátomos escolhidos de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente substituídos por um ou mais halogênio, alquila, alcóxi, alcóxicarbonila, $-\text{CONR}_{22}\text{R}_{23}$, hidroxila, hidroxialquila, oxo ou SO_2NH_2 ,

ou B:

25 R representa um radical CHR_{33} ,

R_{33} representa um radical $-\text{NHCOR}_{34}$ ou $-\text{N}(\text{R}_{35})-\text{Y}-\text{R}_{36}$,

Y é CO ou SO_2 ,

R_3 e R_4 , que são idênticos ou diferentes, representam um radical aromático escolhido de fenila, naftila e indenila, estes radicais aromáticos
 30 sendo não substituídos ou substituídos por um ou mais halogênio, alquila, alcóxi, formila, hidroxila, trifluorometila, trifluorometóxi, $-\text{CO}-\text{alq}$, ciano, $-\text{COOH}$, $-\text{COOalq}$, $-\text{CONR}_{37}\text{R}_{38}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NR}_{39}\text{R}_{40}$, alquilsulfanila, alquilsulfi-

nila, alquilsulfonila, alquilsulfanilalquila, alquilsulfinilalquila, alquilsulfonilalquila, hidroxialquila ou $-\text{alq}-\text{NR}_{37}\text{R}_{38}$; ou um radical heteroaromático escolhido dos anéis de benzofurila, benzotiazolila, benzotienila, benzoxazolila, cromanila, 2,3-diidrobenzofurila, 2,3-diidrobenzotienila, pirimidinila, furila, imidazoli-

5 la, isocromanila, isoquinolila, pirrolila, piridila, quinolila, 1,2,3,4-tetraidroisoquinolila, tiazolila e tienila, sendo possível que estes radicais heteroaromáticos sejam não substituídos ou substituídos por um halogênio, alquila, alcóxi, hidroxila, trifluorometila, trifluorometóxi, ciano, $-\text{COOH}$, $-\text{COOalq}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NR}_{39}\text{R}_{40}$, $-\text{CONR}_{37}\text{R}_{38}$, $-\text{alq}-\text{NR}_{39}\text{R}_{40}$, alquilsulfanila, alquilsulfinila, alquilsulfo-

10 nila, alquilsulfanilalquila, alquilsulfinilalquila, alquilsulfonilalquila ou hidroxialquila,

R_{34} representa um radical $-\text{alq}-\text{SO}_2-\text{R}_{41}$, um radical $-\text{alq}-\text{SO}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}_{41}$, um radical Het_2 substituído por $-\text{SO}_2-\text{R}_{41}$ ou um radical fenila substituído por $-\text{SO}_2-\text{R}_{41}$ ou $-\text{alq}-\text{SO}_2-\text{R}_{41}$,

15 R_{35} representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila,

R_{36} representa um radical fenilalquila, Het_2 ou Ar_2 ,

R_{37} e R_{38} , que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila se não R_{37} e R_{38} formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo mono-

20 ou bicíclico saturado tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por um ou mais alquila,

R_{39} e R_{40} , que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila, $-\text{COOalq}$, cicloalquila, alquilcicloal-

25 quila, $-\text{alq}-\text{O}-\text{alq}$ ou hidroxialquila se não R_{39} e R_{40} formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo saturado ou insaturado e mono- ou bicíclico tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por um ou mais de alquila,

30 $-\text{COalq}$, $-\text{COOalq}$, $-\text{CO}-\text{NHalq}$, $-\text{CS}-\text{NHalq}$, oxo, hidroxialquila, $-\text{alq}-\text{O}-\text{alq}$ ou $-\text{CO}-\text{NH}_2$,

R_{41} representa um radical alquila, Ar_2 ou Het_2 ,

Ar₂ representa um radical fenila, naftila ou indenila, estes radicais opcionalmente sendo substituídos por um ou mais halogênio, alquila, alcóxi, ciano, -CO-alq, -COOH, -COOalq, -CONR₄₂R₄₃, -CO-NH-NR₄₄R₄₅, alquilsulfanila, alquilsulfinila, alquilsulfonila, -alq-NR₄₄R₄₅, -NR₄₄R₄₅, alquiltio-
 5 alquila, formila, hidroxila, hidroxialquila, Het₂, -O-alq-NH-cicloalquila, OCF₃, CF₃, -NH-CO-alq, -SO₂NH₂, -HN-COCH₃, -NH-COOalq ou Het₂ se não em dois átomos de carbono adjacentes por um dioximetileno,

Het₂ representa um heterociclo saturado ou insaturado e mono- ou bicíclico tendo 3 a 10 membros no anel e compreendendo um ou mais
 10 heteroátomos escolhidos de oxigênio, enxofre e nitrogênio opcionalmente substituídos por um ou mais alquila, alcóxi, vinila, halogênio, alcoxicarbonila, oxo, hidroxila, OCF₃ ou CF₃, os heterociclos nitrogenosos opcionalmente estando em sua forma N-oxidada,

R₄₂ e R₄₃, que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila se não R₄₂ e R₄₃ formam, juntamente
 15 com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo mono- ou bicíclico saturado tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por um ou mais radicais alquila,

R₄₄ e R₄₅, que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila, -COOalq, cicloalquila, alquilocicloalquila, -alq-O-alq ou hidroxialquila se não R₄₄ e R₄₅ formam, juntamente com
 20 o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo saturado ou insaturado e mono- ou bicíclico tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por um ou mais radicais alquila, -COalq, -COOalq, -CO-NHalq, -CS-NHalq, oxo, hidroxialquila, -alq-O-alq
 25 ou -CO-NH₂,

ou C:

30 R representa um radical CHR₄₆,

R₄₆ representa um radical -N(R₄₇)R₄₈, -N(R₄₇)-CO-R₄₈ ou -N(R₄₇)-SO₂R₄₉,

R_3 e R_4 , que são idênticos ou diferentes, representam um radical aromático escolhido de fenila, naftila e indenila, estes radicais aromáticos sendo não substituídos ou substituídos por um ou mais radicais halogênio, alquila, alcóxi, formila, hidroxila, trifluorometila, trifluorometóxi, -CO-alq, ciano, -COOH, -COOalq, -CONR₅₀R₅₁, -CO-NH-NR₅₂R₅₃, alquilsulfanila, alquilsulfinila, alquilsulfonila, alquilsulfanilalquila, alquilsulfinilalquila, alquilsulfonilalquila, hidroxialquila ou -alq-NR₇R₈; ou um radical heteroaromático escolhido dos anéis de benzofurila, benzotiazolila, benzotienila, benzoxazolila, cromanila, 2,3-diidrobenzofurila, 2,3-diidrobenzotienila, furila, imidazolila, isocromanila, isoquinolila, pirrolila, piridila, pirimidila, quinolila, 1,2,3,4-tetraidroisoquinolila, tiazolila e tienila, sendo possível que estes radicais heteroaromáticos sejam não substituídos ou substituídos por um radical halogênio, alquila, alcóxi, hidroxila, trifluorometila, trifluorometóxi, ciano, -COOH, -COOalq, -CO-NH-NR₅₂R₅₃, -CONR₅₀R₅₁, -alq-NR₅₂R₅₃, alquilsulfanila, alquilsulfinila, alquilsulfonila, alquilsulfanilalquila, alquilsulfinilalquila, alquilsulfonilalquila ou hidroxialquila,

R_{47} representa um radical -C(R₅₄)(R₅₅)-Het₃, -Het₃, -C(R₅₄)(R₅₅)-Ar₃, Ar₃, cicloalquila ou norbornila,

R_{48} representa um átomo de hidrogênio ou um radical hidroxialquila, radical -alq-COOalq, radical -alq-CONR₅₀R₅₁, radical -alq-NR₅₀R₅₁, radical alcóxi, radical Ar₃, radical Het₃, radical -CH₂Ar₃, radical -CH₂Het₃ ou radical alquila opcionalmente substituído com um ou mais halogênio,

R_{49} representa um radical hidroxialquila, radical -alq-COOalq, radical -alq-CONR₅₀R₅₁, radical -alq-NR₅₀R₅₁, radical alcóxi, radical Ar₃, radical Het₃, radical -CH₂Ar₃, radical -CH₂Het₃ ou radical alquila opcionalmente substituído com um ou mais halogênio,

R_{50} e R_{51} , que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila se não R_{50} e R_{51} formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo mono- ou bicíclico saturado tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por um ou mais alquila,

R_{52} e R_{53} , que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila, -COOalq, cicloalquila, alquilocicloalquila, -alq-O-alq ou hidroxialquila se não R_{52} e R_{53} formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo saturado ou insaturado e mono- ou bicíclico tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por um ou mais alquila, -COalq, -COOalq, -CO-NHalq, -CS-NHalq, oxo, hidroxialquila, -alq-O-alq ou -CO-NH₂,

R_{54} representa um átomo de hidrogênio ou um radical hidroxialquila, radical -alq-COOalq, radical -alq-CONR₅₀R₅₁, radical -alq-NR₅₀R₅₁, radical alcoxialquila, radical Ar₃, radical Het₃, radical -CH₂Ar₃, radical -CH₂Het₃ ou radical alquila opcionalmente substituído com um ou mais halogênio,

R_{55} representa um átomo de hidrogênio ou um radical hidroxialquila, radical -alq-COOalq, radical -alq-CONR₅₀R₅₁, radical -alq-NR₅₀R₅₁, radical alcoxialquila ou radical alquila opcionalmente substituído com um ou mais halogênio,

se não R_{54} e R_{55} formam, juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, um anel mono- ou bicíclico saturado tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por um ou mais alquila,

Ar₃ representa um radical fenila, naftila ou indenila, estes vários radicais opcionalmente sendo substituídos por um ou mais halogênio, alquila, alcóxi, -CO-alq, ciano, -COOH, -COOalq, -CONR₅₆R₅₇, -CO-NH-NR₅₈R₅₉, alquilsulfanila, alquilsulfinila, alquilsulfonila, -alq-NR₅₈R₅₉, -NR₅₈R₅₉, alquiltioalquila, formila, CF₃, OCF₃, Het₃, -O-alq-NH-cicloalquila, SO₂NH₂, hidroxila, hidroxialquila, -NHCOalq ou -NHCOOalq ou em 2 átomos de carbono adjacentes por dioximetileno,

Het₃ representa um heterociclo saturado ou insaturado e mono- ou bicíclico tendo 3 a 10 membros no anel e compreendendo um ou mais heteroátomos escolhidos de oxigênio, enxofre e nitrogênio opcionalmente

substituídos por um ou mais alquila, alcóxi, halogênio, alcóxicarbonila, oxo ou hidroxila, os heterociclos nitrogenosos opcionalmente estando em sua forma N-oxidada,

5 R_{56} e R_{57} , que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila se não R_{56} e R_{57} formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo mono- ou bicíclico saturado tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por um ou mais alquila,

10 R_{58} e R_{59} , que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila se não R_{58} e R_{59} formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo mono- ou bicíclico saturado tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e
15 opcionalmente sendo substituído por um ou mais alquila,

alq representa um radical alquila ou alquilenos,

os radicais alquila ou alquilenos assim como os radicais alcóxi podem caracterizar cadeias retas ou ramificadas e compreendem 1 a 6 átomos de carbono, os radicais cicloalquila compreendem 3 a 10 átomos de
20 carbono e os radicais heterocicloalquila e heterociclonila compreendem 3 a 10 átomos de carbono,

os isômeros ópticos destes compostos e seus sais farmacêticamente aceitáveis com um ácido inorgânico ou orgânico.

Exemplos representativos de antagonistas de CB1 específicos
25 dentro do escopo desta invenção sem nenhuma limitação incluem os que segue:

(RS)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metil-sulfonil)metil] azetidina,

(R)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metil-sulfonil)metil] azetidi-
30 na,

(S)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metil-sulfonil)metil] azetidina,

- (RS)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(pirid-3-il)(metilsulfonil)metil]azetidina,
 (R)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(pirid-3-il)(metilsulfonil)metil]azetidina,
 (S)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(pirid-3-il)(metilsulfonil)metil]azetidina,
 (RS)-1-[bis(3-fluorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metil-sulfonil)metil] azeti-
 5 dina,
 (R)-1-[bis(3-fluorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metil-sulfonil)metil] azetidi-
 na,
 (S)-1-[bis(3-fluorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metil-sulfonil)metil] azetidi-
 na,
 10 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-(RS)-{[3-(azetidin-1-il)fenil]-(metilsulfonil)metil}
 azetidina,
 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-(R)-{[3-(azetidin-1-il)fenil]-(metilsulfonil)metil} aze-
 tidina,
 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-(S)-{[3-(azetidin-1-il)fenil]-(metilsulfonil)metil} aze-
 15 tidina,
 (RS)-1-[3-({1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il})(metil-sulfonil)metil)fenil] pir-
 rolidina,
 (R)-1-[3-({1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il})(metil-sulfonil)metil)fenil] pirro-
 lidina,
 20 (S)-1-[3-({1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il})(metil-sulfonil)metil)fenil] pirro-
 lidina,
 (RS)-N-[3-({1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il})(metil-sulfonil)metil)fenil]-N-
 metilamina,
 (R)-N-[3-({1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il})(metil-sulfonil)metil)fenil]-N-
 25 metilamina,
 (S)-N-[3-({1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il})(metil-sulfonil)metil)fenil]-N-
 metilamina,
 (RS)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-bis(trifluorometil)fenil)(metilsulfonil)metil]
 azetidina,
 30 (R)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-bis(trifluorometil)fenil)(metilsulfonil)metil]
 azetidina,
 (S)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-bis(trifluorometil)fenil)(metilsulfonil)metil]

- azetidina,
 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-(fenilsulfonil-metil)azetidina,
 (RS)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metil-sulfonil)metil]-3-metilazetidina,
 5 (R)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)metil-sulfonilmetil]-3-metilazetidina,
 (S)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metil-sulfonil)metil]-3-metilazetidina,
 (RS)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-cicloexilacetamida,
 10 (R)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-cicloexilacetamida,
 (S)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-cicloexilacetamida,
 15 (RS)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-isobutilacetamida,
 (R)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-isobutilacetamida,
 (S)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-isobutilacetamida,
 20 (RS)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-ciclopropilmetilacetamida,
 (R)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-isopropilacetamida,
 25 (S)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-ciclopropilmetilacetamida,
 (RS)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-isopropilacetamida,
 (R)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-isopropilacetamida,
 30 (S)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-isopropilacetamida,

- (RS)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[1-(3,5-difluorofenil)-1-(metilsulfonil)etil] azetidina,
- (R)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[1-(3,5-difluorofenil)-1-(metilsulfonil)etil] azetidina,
- 5 (S)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[1-(3,5-difluorofenil)-1-(metilsulfonil)etil] azetidina,
- (RS)-1-[bis(4-fluorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metil-sulfonil)metil] azetidina,
- (R)-1-[bis(4-fluorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metil-sulfonil)metil] azetidina,
- 10 (S)-1-[bis(4-fluorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metil-sulfonil)metil] azetidina,
- (RS)-{1-[(3-piridil)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil]} azetidina,
- 15 (SS)-{1-[(3-piridil)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil]} azetidina,
- (RR)-{1-[(3-piridil)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil]} azetidina,
- (SR)-{1-[(3-piridil)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil]} azetidina,
- 20 (RS)-{1-[(4-piridil)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil]} azetidina,
- (SS)-{1-[(4-piridil)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil]} azetidina,
- 25 (RR)-{1-[(4-piridil)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil]} azetidina,
- (SR)-{1-[(4-piridil)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil]} azetidina,
- (RS)-5-((4-clorofenil){3-[(3,5-difluorofenil)(metil-sulfonil)metil]}azetidin-1-il)metil)pirimidina,
- 30 (SR)-5-((4-clorofenil){3-[(3,5-difluorofenil)(metil-sulfonil)metil]}azetidin-1-il)metil)pirimidina,

- (RR)-5-((4-clorofenil){3-[(3,5-difluorofenil)(metil-sulfonil)metil]azetidina-1-il}
metil)pirimidina,
- (SS)-5-((4-clorofenil){3-[(3,5-difluorofenil)(metil-sulfonil)metil]azetidina-1-il} me-
til)pirimidina,
- 5 (SS)-{1-[(2-cloropirid-5-il)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)
metil]azetidina,
- (RR)-{1-[(2-cloropirid-5-il)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)
metil]azetidina,
- (RS)-{1-[(2-cloropirid-5-il)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfo-
10 nil)metil]azetidina,
- (SR)-{1-[(2-cloropirid-5-il)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfo-
nil)metil]azetidina,
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidina-3-il}tien-2-ilsulfonamida,
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidina-3-il}-4-metoxifenil-sulfonamida,
- 15 N-[4-(N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidina-3-il}sulfamoil)-fenil]acetamida,
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidina-3-il}-4-metilfenil-sulfonamida,
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidina-3-il}-3,4-dimetoxifenil-sulfonamida,
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidina-3-il}-3-fluorofenil-sulfonamida,
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidina-3-il}-3,4-diclorofenil-sulfonamida,
- 20 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidina-3-il}-3-cianofenil-sulfonamida,
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidina-3-il}-2,5-dimetoxifenil-sulfonamida,
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidina-3-il}-3-trifluorometil-fenilsulfonamida,
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidina-3-il}naft-2-ilsulfonamida,
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidina-3-il}naft-1-ilsulfonamida,
- 25 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidina-3-il}-3,4-difluorofenil-sulfonamida,
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidina-3-il}-1-metil-1*H*-imidazol-4-ilsulfonamida,
- N-[4-(N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidina-3-il}sulfamoil)-2-clorofenil] acetami-
da,
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidina-3-il}pirid-3-ilsulfonamida,
- 30 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidina-3-il}-4-fluorofenil-sulfonamida,
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidina-3-il}quinol-8-ilsulfonamida,
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidina-3-il}fenilsulfonamida,

- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}(fenilmetil)-sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-3,5-difluorofenil-sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}pirid-2-ilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-(3-flúor-5-pirrolidin-1-ilfenil) sulfona-
 5 mida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-metil-4-fluorofenilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-metilquinol-8-ilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-metilfenil-sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-metil(fenilmetil)-sulfonamida,
 10 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-3-sulfamoilfenil-sulfonamida,
 2-benzenossulfonil-N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}acetamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(tolueno-4-sulfonil)acetamida,
 (3-cloro-4-(metilsulfonil)tiofeno-2-carbóxi){1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-
 il}amida,
 15 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-3-(2-feniletieno-sulfonil)propionamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-4-(metilsulfonil)benzamida,
 (5-(metilsulfonil)tiofeno-2-carbóxi)-{1-[bis(4-clorofenil)-metil]azetidin-3-il}amida,
 (5-(metilsulfonil)-3-metil-4-viniltiofeno-2-carbóxi){1-[bis(4-clorofenil)metil] aze-
 tidin-3-il}amida,
 20 (RS)-N-{1-[[4-clorofenil](piridin-3-il)metil]azetidin-3-il}-3,5-difluorobenzenos-
 sulfonamida,
 (RS)-N-{1-[[4-clorofenil](pirimidin-5-il)metil]azetidin-3-il}-3,5-difluorobenzenos-
 sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(6-cloropirid-2-il)metilsulfonamida,
 25 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(6-etilpirid-2-il)metilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(quinol-6-il)metilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(quinol-5-il)metilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(isoquinol-5-il)metilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(pirid-3-il)metilsulfonamida,
 30 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(1-oxidopirid-3-il)metilsulfonamida,
 N-((1R,2S,4S)biciclo[2.2.1]hept-2-il)-N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}
 metilsulfonamida,

- N-((1R,2R,4S)biciclo[2.2.1]hept-2-il)-N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il} metilsulfonamida,
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)metilsulfonamida,
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(tiazol-2-il)metilsulfonamida,
- 5 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3-metoxifenil)-metilsulfonamida,
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3-(hidroxifenil)-metilsulfonamida,
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3-(hidroximetil)fenil) metilsulfonamida,
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(metilsulfonil)-3-aminobenzoato de
- 10 etila
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(1-isobutilpiperid-4-il)metilsulfonamida,
- N-benzil-N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}amina
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorobenzil)amina,
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorobenzil) metilsulfonamida,
- 15 da,
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(pirid-3-ilmetil)metilsulfonamida,
- N-{1-[bis(4-fluorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)metilsulfonamida,
- (RS)-N-{1-[(4-clorofenil)(pirid-3-il)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil) metilsulfonamida,
- 20 (R)-N-{1-[(4-clorofenil)(pirid-3-il)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil) metilsulfonamida,
- (S)-N-{1-[(4-clorofenil)(pirid-3-il)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil) metilsulfonamida,
- (RS)-N-{1-[(4-clorofenil)(pirid-4-il)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil) metilsulfonamida,
- 25 tilsulfonamida,
- (R)-N-{1-[(4-clorofenil)(pirid-4-il)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil) metilsulfonamida,
- (S)-N-{1-[(4-clorofenil)(pirid-4-il)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil) metilsulfonamida,
- 30 (RS)-N-{1-[(4-clorofenil)(pirimidin-5-il)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil) metilsulfonamida,
- (R)-N-{1-[(4-clorofenil)(pirimidin-5-il)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)

metilsulfonamida,
 (S)-N-{1-[(4-clorofenil)(pirimidin-5-il)metil]azetidín-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)
 metilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-N-(3,5-difluorofenil) benzilsulfonami-
 5 da,

seus isômeros ópticos e seus sais farmacêuticamente aceitá-
 veis.

Os compostos da fórmula (I) podem ser preparados usando
 qualquer um dos métodos conhecidos na técnica particularmente pelos pro-
 cedimentos como descritos na Patente U. S. Nº 6.355.631.

Neste aspecto da invenção, déficits de cognição associados com
 uma variedade de distúrbios, particularmente, distúrbios do sistema nervoso
 central (CNS) podem ser tratados com os compostos desta invenção. Exem-
 plos de distúrbios do CNS incluem sem nenhuma limitação, esquizofrenia,
 15 distúrbios de humor, distúrbios de déficit de atenção, distúrbios de estresse
 pós traumático, todos os tipos de depressão, particularmente distúrbios de-
 pressivos maiores, distúrbios bipolar e distúrbios obsessivos compulsivos.

Em um outro aspecto desta invenção é fornecido uma combina-
 ção de um ou mais antagonistas do receptor de CB1 e de um ou mais agen-
 tes antipsicóticos úteis no tratamento de distúrbios psiquiátricos. A combina-
 ção desta invenção fornece resultados sinérgicos em que a combinação me-
 20 lhora sintomas positivos e negativos de esquizofrenia, ganho de peso e cata-
 lepsia.

Exemplos de agentes antipsicóticos que são considerados se-
 rem usados na combinação desta invenção incluem todos os fármacos an-
 tipsicóticos conhecidos. Exemplos específicos que podem ser enumerados
 sem nenhuma limitação incluem os seguintes olanzapina (ZYPREXA®), clo-
 zapina (CLOZARIL®), haloperidol e decanoato de haloperidol (HALDOL®,
 HALPERON®), succinato de loxapina (LOXITANE®), cloridreto de molindo-
 30 na (MOBAN®), pimozida (ORAP®) e risperidona (RISPERDAL®).

Existem muitos modos para mostrar que os compostos da pre-
 sente invenção são úteis no tratamento de várias doenças como descrito

aqui, tal como em modelos de animal. Por exemplo, o teste de reconhecimento de objeto é um modelo animal comumente usado para testar a eficácia dos compostos no tratamento de doenças que envolvem diminuição da capacidade de cognição variável. Vide, por exemplo Ennaceur *et al.*, Behav. Brain Res., 1988, 31, 47-59. O teste é fundamentado na atividade exploratória espontânea do animal e tem as características de memória episódica em seres humanos. Este teste de memória é sensível ao envelhecimento (Scali *et al.*, Eur. J. Pharmacol., 1997, 325, 173-180) e a disfunções colinérgicas (Bartolini *et al.*, Pharm. Biochem. Behav. 1996, 53(2), 277-283) e é fundamentado nas diferenças na exploração de dois objetos de forma razoavelmente similar -- um familiar, o outro novo.

Similarmente, um desempenho de memória de trabalho em um modelo de placa perfurada para ratos foi usado para medir vários déficits de cognição. A tarefa da placa perfurada é um ensaio bem-conhecido e amplamente usado para medir a memória de trabalho e referência em roedores. Este modelo utiliza uma placa com 8 furos, cada um com isca com uma recompensa com alimento, assim tomando vantagem da propensão natural do roedor para procurar por alimento. Em uma versão modificada, ele agora foi capaz para avaliar as melhoras no desempenho de memória de trabalho sem o uso de agentes amnésicos. Ratos Sprague Dawley machos são deixados encontrar e consumir 4 das 8 recompensas e depois removidos para a gaiola durante 2 minutos. Eles depois são devolvidos e deixados encontrar e consumir as 4 recompensas remanescentes. Quaisquer retornos aos furos já visitado são considerados erros de memória de trabalho. Os antagonistas de CB1 desta invenção são descobertos diminuir os erros de déficit de memória significativamente.

Os canabinóides podem imitar sintomas psicóticos em pessoas normais e podem precipitar a reincidência psicótica em pessoas vulneráveis. Entretanto, estudos clínicos recentes sugerem que os antagonistas de CB1 podem não ser suficientes como uma monoterapia para melhorar sintomas positivos em pacientes com esquizofrenia. Assim, foi considerado agora que uma co-administração de um antagonista de CB1 com um antipsicótico deve

produzir um efeito tipo antipsicótico, para reverter ou diminuir a eficácia de um antipsicótico co-administrado, e para potenciar a eficácia do antipsicótico de uma dose baixa de antipsicótico.

Assim, em um aspecto do tratamento de pacientes afetados por esquizofrenia usando fármacos antipsicóticos envolvem efeitos colaterais tais como sedação e indisposição. Por exemplo, a fenciclidina (PCP) e comportamento hiperlocomotor induzido por anfetamina são medidas úteis de potencial antipsicótico como uma reversão significativa de que a atividade exagerada pode indicar potencial antipsicótico. PCP e anfetamina são conhecidos afetar NMDA e sistemas dopaminérgicos que são desregulados na esquizofrenia. A locomoção espontânea conforme afetada por um composto de teste também é medida para impedir o impacto de efeitos colaterais possíveis, tais como sedação e indisposição, que podem similarmente produzir uma resposta locomotora diminuída por si só.

Foi descoberto agora que o antagonista de CB1 em uma dose adequada não mostra nenhum efeito na locomoção espontânea quando administrado a um paciente que sofre de esquizofrenia. Ao contrário, o antipsicótico convencional haloperidol na dose adequada mostra uma diminuição significativa na locomoção espontânea devido à sua natureza sedativa. Também foi descoberto que o antagonista de CB1 desta invenção não reverte a hiperlocomoção induzida por um antipsicótico tal como PCP em um modelo de rato, sugerindo que os antagonistas de CB1 desta invenção nestas doses, não seria prognosticado para melhorar sintomas positivos (alucinações, ilusões). Além disso, os antagonistas de CB1 desta invenção co-administrados com doses diferentes de antipsicóticos tais como haloperidol ou olanzapina produziram resultados comparáveis aos efeitos dos antipsicóticos sozinhos. Assim, o co-tratamento de um ou mais antagonistas de CB1 desta invenção com um antipsicótico não seria prognosticado para diminuir ou aumentar a eficácia do antipsicótico em pacientes.

Os antagonistas de CB1 desta invenção em combinação com um antipsicótico também são úteis em melhorar sintomas negativos de esquizofrenia. Embora a hipótese neurobiológica mais duradoura da esquizo-

frenia seja a hipótese de dopamina (DA) firmando que os sintomas psicóticos do distúrbio resultam de hiperatividade de DA mesolímbica (Abi-Dargham A, Gil R, Krystal J, *et al* (1998): Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort. *Am J Psychiatry* 155: 761-7; Kapur S, Remington G (2001): Dopamine D(2) receptors and their role in atypical antipsychotic action: still necessary and may even be sufficient. *Biol Psychiatry* 50: 873-83; Weiner I, Joel D (2002) Dopamine in schizophrenia: Dysfunctional information processing in basal ganglia-thalamocortical split circuits. Em: Di Chiara G (ed) *Handbook of Experimental Pharmacology*, vol. 154/II, Dopamine in the CNS II. Springer-Verlag, Berlin, pp 417-472), nos anos recentes o papel crescente foi dado à alteração de transmissão glutamatérgica, particularmente no receptor de NMDA (Goff DC, Coyle JT (2001): The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158:1367-77; Javitt DC (1987): Negative schizophrenic symptomatology and the PCP (phencyclidine) model of schizophrenia. *Hillside J Clin Psychiatry* 9: 12-35; Javitt DC (2002): Glycine modulators in schizophrenia. *Curr Opin Investig Drugs* 3: 1067-72; Jentsch JD, Roth RH (1999): The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 20: 201-25). Uma razão principal para ambas as hipóteses deriva-se de descobertas de que a administração de antagonistas do receptor tanto de anfetamina quanto de NMDA tais como PCP e MK-801 induzem psicose em seres humanos saudáveis e exacerbam sintomas nos pacientes. Com base no acima, dois tipos de modelos farmacológicos de animal expandiram para estudar esquizofrenia – modelos com base em anfetamina considerados moldar a anormalidade de DA, e modelos com base em antagonista de NMDAR considerados moldar a patologia glutamatérgica modelo. Porque nos seres humanos, a anfetamina induz apenas sintomas positivos ao passo que os antagonistas de NMDAR induzem também sintomas negativos e cognitivos do distúrbio, a anfetamina é considerada moldar sintomas positivos ao passo que o último é considerado moldar sintomas negativos/cognitivos. Esta diferenciação é sustentada pelos efeitos

- dos fármacos antipsicóticos (APDs) estabelecidos e putativos em anormalidades induzidas por anfetamina vs NMDAR: tipicamente, o primeiro é antagonizado tanto por APDs típicos quanto atípicos ao passo que o último é antagonizado por APDs atípicos mas não típicos. Além disso, as anormalidades do antagonista de NMDAR são sensíveis aos compostos que realçam a função de NMDAR por intermédio do sítio de glicina B que mostraram ser benéficos contra sintomas negativos (Halberstadt AL (1995): The phencyclidine-glutamate model of schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 18: 237-49; Javitt DC, Zukin SR (1991): Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 148: 1301-8; Heresco-Levy U (2003): Glutamatergic neurotransmission modulation and the mechanisms of antipsychotic atypicality. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27: 1113-23; Heresco-Levy U, Javitt DC (2004): Comparative effects of glycine and -cycloserine on persistent negative symptoms in schizophrenia: a retrospective analysis. *Schizophrenia Research* 66: 89-96; Javitt DC, Coyle JT (2004): Decoding schizophrenia. *Sci Am* 290: 48-55; Krystal JH, D'Souza DC, Mathalon D, Perry E, Belger A, Hoffman R (2003): NMDA receptor antagonist effects, cortical glutamatergic function, and schizophrenia: toward a paradigm shift in medication development. *Psychopharmacology (Berl)* 169: 215-33).
- 20 A inibição latente (LI) é o processo por meio do qual a pré-exposição a um estímulo retarda o condicionamento para este estímulo quando ele é subsequente unido com reforço, e ela foi usada extensivamente para moldar diminuições da capacidade cognitiva na esquizofrenia. Até agora, LI é o único modelo em que antagonistas de anfetamina e NMDAR produzem anormalidades diferentes, de fato, opostas, comportamentais, permitindo assim uma melhor triagem de fármacos potenciais, porque os compostos benéficos para sintomas positivos e para sintomas negativos, produzem efeitos opostos no modelo. Brevemente, a anfetamina interrompe a LI em ratos e seres humanos normais, e esta é comparada por LI interrompida em pacientes agudos com esquizofrenia. A interrupção de LI induzida por anfetamina é revertida tanto por APDs típicos quanto atípicos. Ao contrário, MK-801 produz LI anormalmente persistente (LI presente sob con-

dições que a interrompem em ratos normais) em ratos, e esta é comparada por LI excessiva em pacientes com esquizofrenia com sintomas predominantemente negativos. Compatível com a farmacologia de modelos antagonistas de NMDAR assim como com aquela de sintomas negativos, a LI persistente induzida por MK-801 é revertida por APDs atípicos mas não típicos assim como por compostos glicinérgicos. Como observado acima, tratamentos que possuem a capacidade para reverter anormalidades de LI induzida por anfetamina e MK-801, devem produzir ações diferentes e de fato opostas no fenômeno de LI. Fármacos eficazes no modelo de anfetamina, restauram a LI interrompida ao passo que fármacos eficazes no modelo de MK-801 interrompem LI. A LI persistente assim pode permitir uma identificação correta de fármacos que são eficazes em reverter efeitos de NMDAR e assim presumivelmente no tratamento de sintomas negativos (Gray JA, Feldon J, Rawlins JNP, Hemsley DR, Smith AD (1991): The neuropsychology of schizophrenia. Behav Brain Sci 14: 1-20; Moser PC, Hitchcock JM, Lister S, Moran PM (2000): The pharmacology of latent inhibition as an animal model of schizophrenia. Brain Res Rev 33: 275-307; Gaisler-Salomon I, Weiner I (2003): Systemic administration of MK-801 produces an abnormally persistent inhibition which is reversed by clozapine but not haloperidol. Psychopharmacology (Berl) 166: 333-42; Weiner I (2003): The "two-headed" latent inhibition model of schizophrenia: modeling positive and negative symptoms and their treatment. Psychopharmacology, 169: 257-297).

Assim como observado acima, uma medida de sintomas negativos de esquizofrenia é medindo-se a LI, que é medida em um procedimento de resposta emocional condicionada motivada por sede (CER) comparando-se a supressão da ação de beber a um tônus previamente unido com um choque na pata em ratos que receberam exposição não reforçada ao tônus antes do condicionamento (pré-exposto) e em ratos para quem o tônus é novo (não pré-exposto). Os antagonistas de CB1 desta invenção reverteram a inibição latente persistente induzida por MK801 em níveis de dosagem adequados.

Um outro efeito colateral importante de vários fármacos psicóti-

cos conhecidos é o ganho de peso. Foi descoberto agora surpreendentemente que os antagonistas de CB1 da invenção quando administrados em combinação com um fármaco psicótico controla o ganho de peso em um paciente. Por exemplo, olanzapina, um agente antipsicótico conhecido, significan-
5 camente aumenta o ganho de peso em um paciente. Ao passo que, uma combinação de olanzapina e um antagonista de CB1 desta invenção não causa nenhum aumento significativo no ganho de peso de um paciente.

Em um outro aspecto desta invenção, também foi descoberto que a catalepsia, um efeito colateral normalmente causado por um agente
10 antipsicótico clássico, tal como haloperidol ou um agente antipsicótico atípico tal como olanzapina pode ser reduzido por co-administração do antagonista de CB1 desta invenção com o agente antipsicótico. Em essência os antagonistas de CB1 desta invenção reduzem os efeitos colaterais extrapiramidais (EPS) evocados por agentes antipsicóticos quando usados em combinação
15 com tais agentes antipsicóticos.

Naturalmente, experiências clínicas em seres humanos também podem ser usadas para mostrar a utilidade dos compostos da presente invenção no tratamento de vários distúrbios como descrito aqui.

Preferivelmente as composições parenterais desta invenção estão em formas de dosagem unitária tais como comprimidos, pílulas, cápsulas, pós, grânulos, soluções ou suspensões parenterais estéreis, pulverizações por aerossol ou líquidas dosadas, gotas, ampolas, dispositivos auto-injetores ou supositórios; para a administração oral, parenteral, intranasal, sublingual ou retal, ou para a administração por inalação ou insuflação. Alternativamente, as composições podem ser apresentadas em uma forma
20 adequada para a administração uma vez por semana ou uma vez ao mês; por exemplo, um sal insolúvel do composto ativo, tal como o sal de decanoato, pode ser adaptado para fornecer uma preparação de depósito para a injeção intramuscular. Um polímero passível de erosão contendo o ingrediente
25 ativo pode ser considerado. Para preparar composições sólidas tais como comprimidos, o ingrediente ativo principal é misturado com um veículo farmacêutico, por exemplo, ingredientes de tabletagem convencionais tais co-
30

mo amido de milho, lactose, sacarose, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, fosfato de dicálcio ou gomas, e outros diluentes farmacêuticos, por exemplo, água, para formar uma composição de pré-formulação sólida contendo uma mistura homogênea de um composto da presente invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste. Quando referindo-se a estas composições de pré-formulação como homogêneas, é significado que o ingrediente ativo é dispersado uniformemente por toda a composição de modo que a composição possa ser facilmente subdividida em formas de dosagem unitária igualmente eficazes tais como comprimidos, pílulas e cápsulas. Esta composição de pré-formulação sólida depois é subdividida em formas de dosagem unitária do tipo descrito acima contendo de 0,1 a cerca de 500 mg do ingrediente ativo da presente invenção. Formas de dosagem unitária flavorizadas contêm de 1 a 100 mg, por exemplo 1, 2, 5, 10, 25, 50 ou 100 mg, do ingrediente ativo. Os comprimidos ou pílulas da nova composição podem ser revestidos ou de outro modo compostos para fornecer uma forma de dosagem fornecendo a vantagem de ação prolongada. Por exemplo, o comprimido ou pílula podem compreender um componente de dosagem interno e um de dosagem externo, o último estando na forma de um envelope sobre o primeiro. Os dois componentes podem ser separados por uma camada entérica que serve para resistir à desintegração no estômago e permite que o componente interno passe intacto no duodeno ou seja retardado na liberação. Uma variedade de materiais pode ser usada para tais camadas entéricas ou revestimentos, tais materiais incluindo vários ácidos poliméricos e misturas de ácidos poliméricos com tais materiais como goma-laca, álcool cetílico e acetato de celulose.

As formas líquidas em que as novas composições da presente invenção podem ser incorporadas para a administração oralmente ou por injeção incluem soluções aquosas, xaropes adequadamente flavorizados, suspensões aquosas ou oleosas, e emulsões flavorizadas com óleos comestíveis tais como óleo de semente de algodão, óleo de gergelim, óleo de coco ou óleo de amendoim, assim como elixires e veículos farmacêuticos similares. Agentes de dispersão ou suspensão adequados para suspensões aquo-

sas incluem gomas sintéticas e naturais tais como tragacanto, acácia, alginato, dextrano, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, polivinil-pirrolidona ou gelatina.

As composições parenterais desta invenção podem ser administradas por qualquer um dos métodos conhecidos na técnica. Em geral, as composições parenterais desta invenção podem ser administradas por via oral, intramuscular, subcutânea, retal, intratraqueal, intranasal, intraperitoneal ou tópica. As administrações preferidas da composição farmacêutica desta invenção são pelas vias oral e intranasal. Qualquer um dos métodos conhecidos para administrar as composições parenterais por uma via oral ou uma intranasal pode ser usado para administrar a composição desta invenção.

No tratamento de vários estados de doença como descrito aqui, um nível de dosagem adequado é de cerca de 0,01 a 250 mg/kg por dia, preferivelmente de cerca de 0,05 a 100 mg/kg por dia, e especialmente de cerca de 0,05 a 20 mg/kg por dia. Os compostos podem ser administrados em um regime de 1 a 4 vezes por dia.

Esta invenção é ilustrada ainda pelos seguintes exemplos que são fornecidos para propósitos de ilustração e de nenhum modo limitam o escopo da presente invenção.

Os Exemplos 1 e 2 descrevem procedimentos típicos usados para a preparação de um antagonista de CB1 de modo a preparar a combinação desta invenção.

Exemplo 1

N-{1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-N-(pirid-3-il)metilsulfonamida

O composto do título pode ser preparado realizando-se a preparação no modo seguinte: 0,042 cm³ de tricloreto de fósforo é adicionado a uma solução de 0,144 g de N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-N-(1-oxidopirid-3-il)metil-sulfonamida em 5 cm³ de clorofórmio e depois a mistura é aquecida até a temperatura de refluxo. Depois de agitar durante 1 hora e 30 minutos, a mistura de reação é deixada retornar até a temperatura normal, 5 cm³ de ácido clorídrico 0,1 N depois são adicionados à mistura, e de-

pois a mistura é agitada e separada por sedimentação. A fase orgânica é diluída com 20 cm³ de clorofórmio, seca em sulfato de magnésio, filtrada e depois concentrada à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é submetido à cromatografia em uma coluna de sílica-gel (tamanho de partícula de 0,063 a 0,200 mm, altura de 9 cm, diâmetro de 1,8 cm), a eluição sendo realizada sob uma pressão de 10 KPa (0,1 bar) de argônio com uma mistura de diclorometano e de metanol (95/5 em volume) e frações de 15 cm³ sendo coletadas. As frações 2 a 4 são combinadas e concentradas à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é agitado com 15 cm³ de éter dietílico, a suspensão é filtrada e o sólido é removido seco e depois seco sob pressão reduzida (2,7 kPa). 35 mg de N-{1-[bis(4-cloro-fenil)-metil]azetidin-3-il}-N-(pirid-3-il)metil-sulfonamida são obtidos na forma de um sólido creme [espectro de ¹H R.M.N. (300 MHz, CDCl₃, δ em ppm): de 2,80 a 2,95 (mt, 2H), 2,87 (s, 3H), 3,51 (t dividido, J = 7 e 1,5 Hz, 2H), 4,18 (s, 1H), 4,65 (mt, 1H), de 7,15 a 7,35 (mt, 8H), 7,37 (amplo dd, J = 8 e 5 Hz, 1H), 7,64 (d reduzido, J = 8 Hz, 1H), 8,52 (amplo d, J = 2 Hz, 1H), 8,61 (amplo d, J = 5 Hz, 1H)].

Exemplo 2:

Método 1:

20 N-{1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)metilsulfonamida

O composto do título pode ser preparado realizando-se a preparação no modo seguinte: 1,0 g de carbonato de cézio é adicionado a uma mistura de 1,23 g de metilsulfonato de 1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-ila} e de 0,66 g de N-(3,5-difluorofenil)metilsulfonamida em 25 cm³ de dioxano. Depois de agitar durante 5 horas na temperatura de refluxo e depois durante 20 horas a 20°C, 50 cm³ de éter dietílico e 30 cm³ de salmoura são adicionados à mistura de reação e depois a mistura de reação é agitada e separada por sedimentação. A fase orgânica é seca em sulfato de magnésio, filtrada e depois concentrada à secura a 50°C sob pressão reduzida (2,7 kPa). O óleo laranja obtido é submetido à cromatografia em uma coluna de sílica-gel (tamanho de partícula de 0,040 a 0,063 mm, altura de 25 cm, diâmetro de 2,0 cm), a eluição sendo realizada sob uma pressão de 50 KPa (0,5 bar) de

argônio com uma mistura de cicloexano e de acetato de etila (65/35 em volume) e frações de 10 cm³ sendo coletadas. As frações 6 a 10 são combinadas e concentradas à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é submetido à cromatografia em uma coluna de sílica-gel (tamanho de partícula de 0,040 a 0,063 mm, altura de 15 cm, diâmetro de 1,0 cm), a eluição sendo realizada sob uma pressão de 50 KPa (0,5 bar) de argônio com uma mistura de cicloexano e de acetato de etila (65/35 em volume) e frações de 5 cm³ sendo coletadas. A fração 7 é concentrada à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). 0,11 g de N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)metil-sulfonamida é obtido na forma de um pó branco [espectro de ¹H R.M.N. (300 MHz, CDCl₃, δ em ppm): 2,82 (s, 3H), 2,85 (mt, 2H), 3,52 (t dividido, J = 7 e 2 Hz, 2H), 4,22 (s, 1H), 4,47 (mt, 1H), de 6,75 a 6,90 (mt, 3H), de 7,20 a 7,35 (mt, 8H)].

Método 2:

0,78 cm³ de azodicarboxilato de dietila e 1,31 g de trifenilfosfina são adicionados sob argônio a uma solução de 1,41 g de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-ol e de 0,95 g de N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida em 100 cm³ de tetraidrofurano anidro. Depois de agitar durante 16 horas a 20°C, 300 cm³ de acetato de etila são adicionados e a mistura de reação é lavada duas vezes com 100 cm³ de água, seca em sulfato de magnésio e concentrada à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é submetido à cromatografia em uma coluna de sílica-gel (tamanho de partícula de 0,20 a 0,063 mm, altura de 50 cm, diâmetro de 4 cm), a eluição sendo realizada sob uma pressão de 0,6 bar de argônio com uma mistura de cicloexano e de acetato de etila (75/25 em volume) e frações de 125 cm³ sendo coletadas. As frações 6 a 12 são combinadas e concentradas à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). 1,8 g de um sólido é obtido, sólido este que é dissolvido sob condições quentes em uma mistura de acetato de etila/éter diisopropílico (15/2 em volume), esfriado e diluído com 100 cm³ de pentano para iniciar a cristalização. Depois da filtração e secagem, 1,0 g de N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)metilsulfonamida é obtido na forma de cristais brancos fundindo a 154°C.

N-(3,5-Difluorofenil)metilsulfonamida pode ser preparado realizando-se a preparação no modo seguinte: 2,0 cm³ de cloreto de metilsulfonila, 3,8 cm³ de trietilamina e 20 mg de 4-dimetilamino-piridina são lentamente adicionados a uma solução de 3,5 g de 3,5-difluoroanilina em 75 cm³ de diclorometano. Depois de agitar durante 20 horas a 20°C, a mistura de reação, à qual 20 cm³ de diclorometano e 20 cm³ de água são adicionados, é agitada e depois separada por sedimentação. A fase orgânica é seca em sulfato de magnésio, filtrada e depois concentrada à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é submetido à cromatografia em uma coluna de sílica-gel (tamanho de partícula de 0,063 a 0,200 mm, altura de 20 cm, diâmetro de 2,0 cm), a eluição sendo realizada sob uma pressão de 10 KPa (0,1 bar) de argônio com diclorometano e frações de 25 cm³ sendo coletadas. As frações 14 a 20 são combinadas e concentradas à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). 0,66 g de N-(3,5-difluorofenil)metilsulfonamida é obtido na forma de um pó branco.

Metilsulfonato de 1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-ila pode ser preparado realizando-se a preparação no modo seguinte: 3,5 cm³ de cloreto de metilsulfonila são adicionados sob argônio durante 10 minutos a uma solução de 12 g de 1-[bis(4-cloro-fenil)metil]azetidín-3-ol em 200 cm³ de diclorometano, depois a mistura é esfriada a +5°C e 3,8 cm³ de piridina são adicionados durante 10 minutos. Depois de agitar durante 30 minutos a +5°C e depois durante 20 horas a 20°C, a mistura de reação é diluída com 100 cm³ de água e 100 cm³ de diclorometano. A mistura, filtrada primeiro, é separada por sedimentação. A fase orgânica é lavada com água e depois seca em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). O óleo obtido é submetido à cromatografia em uma coluna de sílica-gel (tamanho de partícula de 0,063 a 0,200 mm, altura de 40 cm, diâmetro de 3,0 cm), a eluição sendo realizada sob uma pressão de 50 KPa (0,5 bar) de argônio com uma mistura de cicloexano e de acetato de etila (70/30 em volume) e frações de 100 cm³ sendo coletadas. As frações 4 a 15 são combinadas e concentradas à secura sob pressão reduzida (2,7 kPa). 6,8 g de metilsulfonato de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-azetidín-3-ila são obtidos na

forma de um óleo amarelo.

1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-ol pode ser preparado de acordo com o procedimento descrito por Katritzky A.R. *et al.*, J. Heterocycl. Chem., 271 (1994), partindo de 35,5 g de cloridreto de [bis(4-clorofenil)metil]amina e 11,0 cm³ de epicloroidrina. 9,0 g de 1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-ol são isolados.

Cloridreto de [bis(4-clorofenil)metil]amina pode ser preparado de acordo com o método descrito por Grisar M. *et al.*, J. Med. Chem., 885 (1973).

Exemplo 3

10 Teste da Placa Perfurada

Este teste mostra a eficácia dos antagonistas de CB1 desta invenção quando administrados sozinhos ou em combinação com um agente antipsicótico.

Animais: ratos Sprague Dawley machos (Charles River) foram alojados em um ciclo de luz/escuridão de 12 horas, com luzes acesas a 06:00. Os ratos foram mantidos a 80 % de seu peso corporal normal, com pesos de partida médios em 200 a 220 gramas. Os ratos foram aclimatados à câmara de teste (Med-Associates, Inc. hole board in a ventilated, sound-attenuating cubicle) por quatro experiências de 10 minutos durante um período de dois dias 24 horas antes dos tratamentos com fármaco. A câmara de teste contém oito furos, cada um dos quais é atraído com uma recompensa com alimento (bomba de cacau).

Procedimento: cada experimento foi conduzido durante dois a três dias, com um fracasso de 3 dias (experimento 1), 4 dias (experimento 2), e 3 dias (experimento 3) no meio. Trinta e dois animais foram usados para cada experimento, com cada animal pseudo-aleatoriamente designado aos grupos de tratamento tal que cada animal recebeu dois dos quatro a cinco tratamentos, com uma distribuição uniforme de todos as combinações de tratamento-tratamento possíveis. Houve um total de 16 animais por grupo de tratamento. Nos dias de teste, os ratos foram injetados intraperitonealmente (i.p.) com N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)metilsulfon-amida (Exemplo 2) (Exp 1: 0,3, 1, ou 3 mg/kg; Exp 2:

1, 3 ou 10 mg/kg) ou veículo (água destilada com 1 % de tween). Para a Exp 3, os ratos foram injetados i.p. com risperidona seguido pelo Exemplo 2 (Exp 3: 0,010, 0,10, ou 1,0 mg/kg com 3 mg/kg do Exemplo 2) ou veículo (0,9 % de NaCl com 1 % de tween). Os ratos depois foram colocados na câmara de teste 60 minutos mais tarde. Depois de consumir 4 recompensas com alimento, os ratos foram removidos da câmara durante 2 minutos e devolvidos à sua gaiola. Eles depois foram devolvidos à câmara e deixados apanhar e terminar as quatro recompensas remanescentes, ou durante um total de 10 minutos. Os animais que não apanham todas as 8 recompensas dentro do período de 10 minutos foram excluídos do estudo. O número de visitas aos furos que eles já visitaram foi observado.

Fármacos: doses do Exemplo 2 foram de 0,3, 1 e 3 mg/kg (experimento 1) e 1, 3 e 10 mg/kg (experimento 2). O Exemplo 2 foi colocado em suspensão com água destilada (exp 1 & 2) ou 0,9 % de NaCl (exp 3), com a adição de tween 80. Doses de risperidona (antipsicótico, Sigma) foram de 0,010, 0,10, e 1,0 mg/kg (experimento 3). A risperidona foi solubilizada em 0,9 % de NaCl com a adição de 1 % de tween 80,

No Experimento 1, houve um efeito significativo de tratamento no número de erros de memória de trabalho a seguir do retardo de 2 minutos. A dose de 3 mg/kg mas não as doses de 0,3 ou 1 mg/kg do Exemplo 2 causou uma diminuição significativa no número de erros de memória de trabalho comparado aos animais tratados com veículo ($p < 0,05$). No Experimento 2, houve um efeito significativo de tratamento no número de erros de trabalho a seguir do retardo de 2 minutos. As doses de 3 mg/kg e 10 mg/kg, mas não de 1 mg/kg do Exemplo 2 causaram uma diminuição significativa no número de erros de memória de trabalho comparado aos animais tratados com veículo ($p < 0,05$). No Experimento 3, houve um efeito significativo de tratamento no número de erros de trabalho a seguir do retardo de 2 minutos com o Exemplo 2 sozinho e em combinação com risperidona. 3 mg/kg do Exemplo 2 sozinho e em combinação com 0,10 mg/kg de risperidona, mas não 0,010, ou 1,0 mg/kg de risperidona, causaram uma diminuição significativa no número de erros de memória de trabalho comparado aos animais tratados com

veículo ($p < 0,05$). O Exemplo 2 sozinho ou em combinação com risperidona não afetou a latência para completar a tarefa em cada experimento.

Este teste demonstra que o Exemplo 2 significativamente diminuiu o número de visitas aos furos previamente visitados, indicando uma melhora no desempenho de memória de trabalho neste modelo. A dose eficaz mínima para este efeito foi de 3 mg/kg. Além disso, 3 mg/kg do Exemplo 2 melhoraram o desempenho de memória de trabalho na presença de 0,1 mg/kg de risperidona. Estes dados sustentam uma utilidade potencial do Exemplo 2 como um tratamento para déficits cognitivos associados com a esquizofrenia.

Exemplo 4

Teste para Sintomas positivos de Esquizofrenia

Animais: camundongos CD-1 machos (Charles River Laboratories) pesando 20 a 30 g foram usados. Ratos Sprague-Dawley machos (Charles River Laboratories) pesando 250 a 433 g foram usados. Os animais foram alojados sob condições laboratoriais-padrão como esboçado no NIH Guide for Care and Use of Laboratory Animals. Eles foram mantidos em um ciclo de luz/escuridão 12:12 com água de torneira e comida para roedor da Lab Diet à vontade. Os camundongos foram aclimatizados ao ambiente experimental durante 60 min antes das injeções.

Procedimento: um ensaio de locomoção automático-padrão foi utilizado (vide, por exemplo: R. Christopher Pierce e Peter Kalivas. (1997) Locomotor Behavior. Em: Current Protocols in Neuroscience, Volume 3, 8.1.1 a 8.1.8. G.P. Taylor, Editor. New York: John Wiley & Sons, Inc.). A atividade horizontal foi medida por quebras de feixes de fotocélulas que revestem a câmara exterior às caixas de atividade. A atividade foi medida por 60 min durante a locomoção espontânea ou 90 min para os ensaios induzidos por PCP ou anfetamina. O Exemplo 2 foi administrado por via oral (po) com um pré-tratamento de 1 h. Em experimentos de co-administração haloperidol ou olanzapina foi administrado intraperitonealmente (ip) com um pré-tratamento de 30 min. PCP ou anfetamina foi administrado ip ou subcutânea (sc), respectivamente, sem nenhum pré-tratamento. Quando o tempo de pré-

tratamento expirou para cada roedor, a gaiola de atividade foi transferida de sua prateleira de contenção e colocada em sua própria câmara de locomoção. O tempo de partida independente é possível com o registro da atividade começando quase imediatamente. O computador automaticamente pausa
5 cada câmara individualmente quando a sessão terminou.

Fármacos: doses do Exemplo 2 para camundongos foram de 0,3, 1, 3, e 10 mg/kg, p.o. A dose mais baixa não foi testada em locomoção espontânea para ratos. As três doses mais altas do Exemplo 2 foram testadas contra a locomoção induzida por PCP e induzida por anfetamina em
10 camundongos e ratos, respectivamente. O antipsicótico convencional haloperidol foi usado em co-administração com o Exemplo 2 (1, 3, e 10 mg/kg) nas doses de 0,1 e 0,2 mg/kg em camundongos para reverter a locomoção induzida por PCP. O haloperidol foi co-administrado na dose de 0,3 mg/kg em ratos para reverter a locomoção induzida por anfetamina. O antipsicótico
15 atípico olanzapina foi usado em co-administração com o Exemplo 2 (1, 3, e 10 mg/kg) nas doses de 0,03 e 0,3 mg/kg em camundongos para reverter a locomoção induzida por PCP. Olanzapina foi co-administrada nas doses de 1 e 3 mg/kg em ratos para reverter a locomoção induzida por anfetamina.

O Exemplo 2 foi colocado em suspensão por intermédio de homogeneização em 60 % de labrasol/40 % de labrafil para todos os experimentos com camundongo e a maioria dos experimentos com rato. Para os testes espontâneos do rato e com 1 mg/kg de olanzapina, o Exemplo 2 foi colocado em suspensão em água estéril com uma gota de tween 80. O haloperidol foi dissolvido em água destilada por intermédio de diluição de uma
20 solução de estoque de 5 mg/ml em água destilada. Olanzapina teve a adição de uma gota de ácido acético (camundongos) ou uma gota de HCl (ratos) antes da adição de água destilada. Fenciclidina e anfetamina foram dissolvidas em água destilada.

O Exemplo 2 administrado sozinho em doses de 0,3, 1, 3, ou 10
30 mg/kg não alterou significativamente a locomoção espontânea em camundongos ou ratos. O Exemplo 2 sozinho em doses de 1, 3, e 10 mg/kg não demonstrou nenhuma reversão significativa de hiperatividade locomotora

induzida por PCP em camundongos ou por d-AMPH em ratos. Isto foi ao contrário com a reversão altamente significativa mostrada por haloperidol (0,3 mg/kg). O co-tratamento do Exemplo 2 com haloperidol em duas doses (0,1 e 0,2 mg/kg) em camundongos e uma dose (0,3 mg/kg) em ratos produziu os mesmos efeitos se ou não o Exemplo 2 estava presente ou ausente. Similarmente, o co-tratamento do Exemplo 2 com olanzapina em duas doses (0,03 e 0,3 mg/kg) em camundongos e duas doses (1 e 3 mg/kg) em ratos produziu os mesmos efeitos se ou não o Exemplo 2 estava presente ou ausente. Virtualmente em cada grupo de tratamento o nível de significância permaneceu o mesmo se o Exemplo 2 estava presente em combinação com o antipsicótico ou não. Nenhuma diferença significativa foi encontrada para olanzapina ou haloperidol sozinhos *versus* qualquer uma das combinações testadas.

Este exemplo demonstra que os antagonistas de CB1 desta invenção não têm nenhum efeito na locomoção espontânea em camundongos ou ratos. Isto é benéfico em que certos efeitos colaterais, tais como a sedação potencial exibida pelo haloperidol pode ser impedida. A carência de impacto do Exemplo 2 na hiperlocomoção induzida por PCP ou anfetamina indica que como uma monoterapia, nenhum efeito em sintomas positivos seria prognosticado. Por último, o co-tratamento do Exemplo 2 com o antipsicótico convencional haloperidol ou o antipsicótico atípico olanzapina produziu resultados comparáveis à administração do Exemplo 2 sozinho. Portanto é sugerido que o Exemplo 2 não diminuiria os efeitos antipsicóticos destes antipsicóticos amplamente prescritos fornecem ainda benefícios adicionais como descrito aqui.

Exemplo 5

Teste para Sintomas negativos de Esquizofrenia

Este Exemplo 5 usa a inibição latente (LI) como uma medida de sintomas negativos de esquizofrenia. LI foi medida em um procedimento de resposta emocional condicionada motivada por sede (CER) comparando-se a supressão da ação de beber a um tônus previamente unido com um choque na pata em ratos que receberam exposição não reforçada ao tônus an-

tes do condicionamento (pré-exposto) e em ratos para quem o tônus foi novo (não pré-exposto). O Exemplo 2 reverteu a inibição latente persistente induzida por MK801 em 1, 3 e 10 mg/ kg i.p.

Mecanismo e Procedimento: os ratos foram testados em câmaras de teste para roedor da Campden Instruments com um frasco retrátil. Quando o frasco não estava presente, o furo foi coberto por uma tampa de metal. Lambidas foram detectadas por um medidor de bebida da Campden Instruments. O estímulo a ser condicionado pré-exposto foi um tônus de 10 s, 80 dB, 2,8 kHz produzido por um módulo Sonalert. O choque foi fornecido através do fundo por um gerador de choque da Campden Instruments e misturador de frequências de choque ajustado a 0,5 mA e duração de 1 s. A programação do equipamento e registro de dados foram controlados por computador.

LI foi medida em um procedimento de resposta emocional condicionada motivada por sede (CER) comparando-se a supressão da ação de beber a um tônus previamente unido com um choque na pata em ratos que receberam exposição não reforçada ao tônus antes do condicionamento (pré-exposto) e em ratos para quem o tônus foi novo (não pré-exposto). Parâmetros que não produzem LI em controles sem fármaco, 40 pré-exposições e 5 experiências de condicionamento, foram usadas, porque LI persistente pode ser manifestada apenas com tais parâmetros.

Antes do começo de cada experimento de LI, os ratos foram manejados durante cerca de 2 min diariamente durante 5 dias. Um programa de restrição de água de 23 h foi iniciado simultaneamente com manejo e continuou por todo o experimento. Nos 5 dias seguintes, os ratos foram treinados a beber na câmara experimental durante 20 min/dia. A água no mecanismo de teste foi dada além da ração diária de 1 h fornecida nas gaiolas. O procedimento de LI foi conduzido nos dias 11 a 14 e consistiu nos estágios seguintes:

Pré-exposição: com o frasco removido, os ratos pré-expostos (PE) receberam 40 apresentações de tônus com um intervalo inter-estímulo de 50s. Os ratos não pré-expostos (NPE) foram confinados à câmara duran-

te um período idêntico de tempo sem receber o tônus.

Condicionamento - com o frasco removido, cada rato recebeu 5 pareamentos de tônus-choque dados 5 min à parte. O choque imediatamente seguiu o término do tônus. O primeiro pareamento de tônus-choque foi fornecido 5 min depois do início da sessão. Depois do último pareamento, os ratos foram deixados na câmara experimental durante um adicional de 5 min.

Novos parâmetros: os ratos foram fornecidos com uma sessão de bebida de 15 min como em treinamento inicial. Os dados dos ratos que falharam ao completar 600 lambidas foram abandonados da análise.

Teste: cada rato foi colocado na câmara e deixado beber a partir do frasco. Quando o rato completou 75 lambidas o tônus foi apresentado durante 5 min. Os tempos seguintes foram registrados: tempo para a primeira lambida, tempo para completar as lambidas 1 a 50; tempo para completar as lambidas 51 a 75 (antes do início do tônus) e tempo para completar as lambidas 76 a 100 (depois do início do tônus). Os tempos para completar as lambidas 76 a 100 foram logaritmicamente transformados para permitir a análise paramétrica de variância. Tempos log mais longos indicam supressão mais intensa da ação de beber. LI é definida como tempos log significativamente mais curtos para completar as lambidas 76 a 100 dos ratos pré-expostos quanto comparados aos não pré-expostos. Além disso, o número de lambidas feitas durante a apresentação do tônus, foi registrado em 5 blocos de 30 s.

Fármacos: os fármacos foram administrados intraperitonealmente. MK-801 (dizocilpina; Merck Research Laboratories, USA) foi diluída em solução salina e administrada em uma dose de 0,05 mg/kg (Gaisler-Salomon I, Weiner I (2003): Systemic administration of MK-801 produces an abnormally persistent latent inhibition which is reversed by clozapine but not haloperidol. Psychopharmacology (Berl) 166: 333-42), em um volume de 1 ml/kg 30 minutos antes do condicionamento. O Exemplo 2 foi dissolvido em 1 a 2 gotas de solução de tween 80 (monooleato de polioxietileno sorbitano; Sigma, Israel) e diluído em dH₂O, e administrado em um volume de 1 ml/kg em

doses de 1, 3 ou 10 mg/kg (D1, D2 e D3, respectivamente) 60 minutos antes dos estágios de pré-exposição e condicionamento. Glicina (Sigma, Israel) foi diluída com veículo e administrada 30 minutos antes do estágio de condicionamento em uma dose de 0,8 g/kg, em volume de 3 ml/kg. Controles sem fármaco receberam o veículo correspondente.

Resultados: o experimento incluiu 191 ratos (conduzidos em 4 replicações) em 20 grupos em um projeto de 2 x 2 x 5 com fatores principais de pré-exposição (PE, NPE), tratamento (veículo, MK-801), e pré-tratamento (veículo, D1, D2, D3, glicina). Dados de 15 ratos foram abandonados da análise. n por grupo foi 8 a 10, exceto para o grupo de solução salina-glicina-NPE (n = 7). Os 20 grupos experimentais não diferiram em seus tempos para completar as lambidas 51 a 75 antes do início do tônus (todos p 's > .5; período A médio global = 8,32 s). Os dados mostram que, ratos injetados com veículo não mostraram LI, ao passo que ratos tratados com MK-801 mostraram LI apesar do condicionamento prolongado. LI induzida por MK-801 anormalmente persistente foi revertida por D1, D2, D3, e glicina, de modo que ratos tratados com MK-801 não mostraram controles similares a LI.

Exemplo 6

Ganho de peso Induzido por Antipsicótico

Este Exemplo demonstra a eficácia dos antagonistas de CB1 desta invenção em controlar o ganho de peso induzido por antipsicóticos, tais como olanzapina.

Animais: ratos Wistar fêmeas em dieta com alto teor de gordura foram usados neste Exemplo.

Fármacos: doses de olanzapina foram de 3 mg/kg intraperitonealmente (i.p.) em co-administração com doses do Exemplo 2 a 1, 3, e 10 mg/kg i.p. e uma dose do Exemplo 2 sozinha a 10 mg/kg i.p. foi usado para comparação, e solução salina é usada como um controle.

Resultados: uma análise de duas vias de variância (ANOVA) revelou um efeito significativo de tempo e tratamento para aumento de peso e consumo de alimento. Olanzapina significativamente causou um aumento no ganho de peso vs. controles com solução salina. O aumento foi signifi-

cante em 5 dias e durou até o final do estudo. A co-administração do Exemplo 2 causou uma atenuação dependente de dose do ganho de peso evocado por olanzapina. O co tratamento de 10mg/kg do Exemplo 2 i.p. com olanzapina não foi significativa a partir dos controles com solução salina. O Exemplo 2 sozinho em uma dose de 10 mg/kg i.p. não teve nenhum efeito significativo sobre o peso vs. solução salina. Dados de consumo de alimento foram muito variáveis para fazer conclusões concretas. Geralmente todos os grupos de tratamento com olanzapina pareceram consumir quantidades maiores de alimento do que solução salina.

10 Exemplo 7

Catalepsia Induzida por Antipsicótico

Animais: ratos Sprague-Dawley machos (Charles River Laboratories) pesando 267 a 457 g foram usados. Os animais foram alojados sob condições laboratoriais-padrão como esboçado no NIH Guide for Care and Use of Laboratory Animals. Eles foram mantidos em um ciclo de luz/escuridão 12:12 com água de torneira e comida para roedor da Lab Diet à vontade. Os ratos foram aclimatizados ao ambiente experimental durante 60 min antes das injeções.

Procedimento: o teste para catalepsia consiste em colocar um animal individual em uma caixa plástica translúcida branca (26 X 20 X 15 cm) com um prego de madeira montado horizontalmente 10 cm do fundo e 4 cm de uma extremidade da caixa. O fundo é coberto com aproximadamente 1 cm de material de forragem. Os animais de teste são transferidos do viveiro em suas gaiolas ao ambiente experimental e são deixados aclimatizar durante 60 min. Cinco animais são mantidos em uma gaiola. Os animais são transferidos em uma outra gaiola depois do tratamento. Os animais de teste foram administrados com veículo ou Exemplo 2 oralmente. Depois de um período de 30 min, os animais receberam 1 mg/kg de haloperidol ou 10 mg/kg de olanzapina intraperitonealmente. 30 min depois do segundo tratamento, os animais foram colocados individualmente nas caixas plásticas translúcidas brancas e testados quanto à catalepsia a seguir de um período de aclimatização de um minuto. Um grupo de cinco animais são testados em

um tempo. Cada grupo de tratamento consiste em 10 animais.

No final do período de aclimação de um minuto, cada animal é levemente apertado em torno dos ombros e sob as patas dianteiras, e levemente colocados no prego de madeira. A quantidade de tempo que cada rato gasta com pelo menos uma pata dianteira na barra é determinada durante um período máximo de 180 segundos. Isto é repetido três vezes.

Fármacos: doses do Exemplo 2 testado foram de 1, 3, e 10 mg/kg. O haloperidol foi usado na dose de 1 mg/kg. A olanzapina foi administrada na dose de 10 mg/kg.

10 O Exemplo 2 foi colocado em suspensão por intermédio de homogeneização em 60 % de labrasol/40 % de labrafil com duas gotas de Tween 80 adicionado. O haloperidol foi dissolvido em água destilada por intermédio de diluição de uma solução de estoque de 5 mg/ml em água destilada. Olanzapina foi dissolvida em três gotas de HCl antes da adição de água destilada ao volume total.

15 Resultados: o haloperidol significativamente induz a catalepsia em ratos em doses de 1 e 3 mg/kg comparados aos animais tratados com veículo com ED₅₀ de 0,64 (0,33 a 1,26) mg/kg. A olanzapina, por outro lado apenas induz a catalepsia em dose mais alta de 10 mg/kg com ED₅₀ de 9,34 (6,82 a 12,78) mg/kg.

20 O Exemplo-2 administrado sozinho na dose de 10 mg/kg não induziu significativamente a catalepsia em ratos. O Exemplo 2 em uma dose de 10 mg/kg significativamente reverteu a catalepsia induzida por haloperidol. Similarmente, o Exemplo 2 significativamente reverteu a catalepsia induzida por olanzapina em 3 mg/kg e 10 mg/kg.

25 Este Exemplo demonstra que o Exemplo 2 não induziu a catalepsia em ratos. Além disso, o Exemplo 2 significativamente reduziu a catalepsia induzida pelo antipsicótico típico haloperidol ou o antipsicótico atípico olanzapina. Estes dados sugerem a utilidade potencial de antagonistas de CB1 desta invenção em reduzir efeitos colaterais extrapiramidais associados com a terapia antipsicótica.

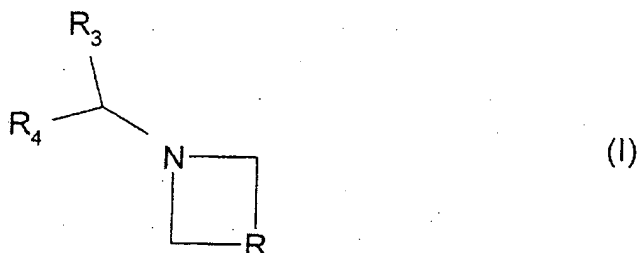
30 Embora a invenção fosse ilustrada por alguns dos exemplos

precedentes, ela não deve ser interpretada como sendo limitada deste modo; mas de preferência, a invenção abrange a área genérica como mais acima descrito. Várias modificações e modalidades podem ser feitas sem divergir do espírito e escopo desta.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um antagonista do receptor de CB1, opcionalmente em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável, para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de déficits de cognição em um paciente que sofre de esquizofrenia.

2. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que o dito antagonista de CB1 é da fórmula (I):



em que

10

A:

R representa um radical CR_1R_2 , $C=C(R_5)SO_2R_6$ ou $C=C(R_7)SO_2alq$,

R_1 representa um átomo de hidrogênio e R_2 representa um radical $-C(R_8)(R_9)(R_{10})$, $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$, $-CO-NR_{13}R_{14}$, $-CH_2-CO-NR_{13}R_{14}$, $-CH_2-CO-R_6$, $-CO-R_6$, $-CO$ -cicloalquila, $-SO-R_6$, $-SO_2-R_6$, $-C(OH)(R_{12})(R_6)$, $-C(OH)(R_6)(alquila)$, $-C(=NOalq)R_6$, $-C(=NO-CH_2-CH=CH_2)R_6$, $-CH_2-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, $-CH_2-C(=NOalq)R_6$, $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, $-CH(R_6)NHSO_2alq$, $-CH(R_6)NHCONHAlq$ ou $-CH(R_6)NHCOalq$,

15

20

ou R_1 representa um radical alquila, $NH-R_{15}$, ciano, $-S-alq-NR_{16}R_{17}$, $-CH_2-NR_{18}R_{19}$ ou $-NR_{20}R_{21}$ e R_2 representa um radical $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$,

25

R_3 e R_4 , que são idênticos ou diferentes, representam um radical alquila ou cicloalquila, ou um radical aromático escolhido de fenila, naftila ou indenila, estes radicais aromáticos sendo não substituídos ou substituídos por um ou mais halogênio, alquila, alcóxi, formila, hidroxila, trifluorometila, trifluorometóxi, $-CO-alq$, ciano, $-COOH$, $-COOalq$, $-CONR_{22}R_{23}$, $-CO-NH-NR_{24}R_{25}$, alquilsulfanila, alquilsulfonila, alquilsulfonila, alquilsulfanilalquila, alquilsulfonilalquila, alquilsulfonilalquila, hidroxialquila ou $-alq-NR_{24}R_{25}$; ou um radical heteroaromático escolhido dos anéis de benzofurila, benzotiazolila,

- benzotienila, benzoxazolila, cromanila, 2,3-diidroxibenzofurila, 2,3-diidrobenzotienila, furila, imidazolila, isocromanila, isoquinolila, pirrolila, piridila, pirimidinila, quinolila, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolila, tiazolila e tienila, sendo possível que estes radicais heteroaromáticos sejam não substituídos ou
- 5 substituídos por um ou mais halogênio, alquila, alcóxi, hidroxila, trifluorometila, trifluorometóxi, ciano, $-\text{COOH}$, $-\text{COOalq}$, $-\text{CO-NH-NR}_{24}\text{R}_{25}$, $-\text{CONR}_{22}\text{R}_{23}$, $-\text{alq-NR}_{24}\text{R}_{25}$, alquilsulfanila, alquilsulfinila, alquilsulfonila, alquilsulfanilalquila, alquilsulfinilalquila, alquilsulfonilalquila ou hidroxialquila,
- R_5 representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila,
- 10 R_6 representa um radical Ar_1 ou Het_1 ,
- R_7 representa um radical cicloalquila, heterocicloalquila ou heterociclinila opcionalmente substituído por um radical $-\text{CSO-fenila}$,
- R_8 representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila,
- R_9 representa um radical $-\text{CO-NR}_{26}\text{R}_{27}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOalq}$,
- 15 $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NH-CO-NH-alq}$, $-\text{CH}_2-\text{NHR}_{28}$ ou $-\text{NHCOOalq}$,
- R_{10} representa um radical Ar_1 ou Het_1 ,
- R_{11} representa um radical $-\text{SO}_2-\text{alq}$, $-\text{SO}_2-\text{Ar}_1$ ou $-\text{SO}_2-\text{Het}_1$,
- R_{12} representa um átomo de hidrogênio ou um radical Ar_1 ou Het_1 ,
- 20 R_{13} representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila,
- R_{14} representa um radical Ar_1 , Het_1 , $-\text{alq-Ar}_1$ ou $-\text{alq-Het}_1$,
- R_{15} representa um radical alquila, cicloalquila ou $-\text{alq-NR}_{29}\text{R}_{30}$,
- R_{16} e R_{17} , que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila se não R_{16} e R_{17} formam, juntamente
- 25 com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo saturado ou insaturado e mono- ou bicíclico tendo 3 a 10 membros no anel e opcionalmente compreendendo um ou mais outros heteroátomos escolhidos de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente substituídos por uma ou mais radicais alquila,
- 30 R_{18} representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila,
- R_{19} representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilcarbonila, $-\text{SO}_2\text{alq}$, $-\text{CO-NHalq}$ ou

-COOalq,

se não, R_{18} e R_{19} formam, com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo saturado ou insaturado e mono- ou bicíclico tendo 3 a 10 membros no anel e opcionalmente compreendendo um ou mais heteroátomos escolhidos de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente substituídos por uma ou mais radicais alquila,

$-NR_{20}R_{21}$ representa um heterociclo monocíclico saturado ou insaturado tendo 3 a 8 membros no anel e opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, nitrogênio e enxofre,

R_{22} e R_{23} , que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila se não R_{22} e R_{23} formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo mono- ou bicíclico saturado tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por um mais radicais alquila,

R_{24} e R_{25} , que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila, -COOalq, cicloalquila, alquilcicloalquila, -alq-O-alq ou hidroxialquila se não R_{24} e R_{25} formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo saturado ou insaturado e mono- ou bicíclico tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por um ou mais radicais alquila, -COalq, -COOalq, -CO-NHalq, -CS-NHalq, oxo, hidroxialquila, -alq-O-alq ou -CO-NH₂,

R_{26} e R_{27} , que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila, hidroxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, -alq-COOalq, -alq-Ar₁, alq-Het₁, Het₁ ou -alq-N(alq)₂, R_{26} e R_{27} também podem formar, com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo saturado ou insaturado e mono- ou bicíclico tendo 3 a 10 membros no anel e opcionalmente compreendendo um ou mais heteroátomos escolhidos de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente substituídos por um ou mais radicais alquila, alcóxi ou halogênio,

R_{28} representa um radical $-\text{CH}_2\text{-alq}$, benzila, $-\text{SO}_2\text{alq}$, $-\text{CONHalq}$, $-\text{COalq}$, cicloalquilalquilcarbonila, cicloalquilcarbonila ou $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$,
 n é igual a 1, 2, ou 3,

R_{29} e R_{30} , que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila se não R_{29} e R_{30} formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo mono- ou bicíclico saturado tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por um ou mais radicais alquila,

R_{31} e R_{32} , que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila, Ar_1 ou $-\text{alq-Ar}_1$ se não R_{31} e R_{32} formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo escolhido de aziridinila, azetidinila, pirrolidinila e piperidinila,

Ar_1 representa um radical fenila ou naftila opcionalmente substituído por um ou mais substituintes escolhidos de halogênio, alquila, alcóxi, $-\text{CO-alq}$, ciano, $-\text{COOH}$, $-\text{COOalq}$, $-\text{CONR}_{22}\text{R}_{23}$, $-\text{CO-NH-NR}_{24}\text{R}_{25}$, alquilsulfanila, alquilsulfinila, alquilsulfonila, alquilsulfanilalquila, alquilsulfinilalquila, alquilsulfonilalquila, hidroxialquila, $-\text{alq-NR}_{24}\text{R}_{25}$, $-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$, alquiltioalquila, formila, hidroxila, CF_3 , OCF_3 , Het_1 , $\text{O-alq-NH-cicloalquila}$ ou SO_2NH_2 ,

Het_1 representa um heterociclo saturado ou insaturado e mono- ou bicíclico tendo 3 a 10 membros no anel e compreendendo um ou mais heteroátomos escolhidos de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente substituídos por um ou mais halogênio, alquila, alcóxi, alcoxicarbonila, $-\text{CONR}_{22}\text{R}_{23}$, hidroxila, hidroxialquila, oxo ou SO_2NH_2 , ou B:

R representa um radical CHR_{33} ,

R_{33} representa um radical $-\text{NHCOR}_{34}$ ou $-\text{N}(\text{R}_{35})-\text{Y}-\text{R}_{36}$,

Y é CO ou SO_2 ,

R_3 e R_4 , que são idênticos ou diferentes, representam um radical aromático escolhido de fenila, naftila e indenila, estes radicais aromáticos sendo não substituídos ou substituídos por um ou mais halogênio, alquila, alcóxi, formila, hidroxila, trifluorometila, trifluorometóxi, $-\text{CO-alq}$, ciano, $-\text{COOH}$, $-\text{COOalq}$, $-\text{CONR}_{37}\text{R}_{38}$, $-\text{CO-NH-NR}_{39}\text{R}_{40}$, alquilsulfanila, alquilsulfi-

nila, alquilsulfonila, alquilsulfanilalquila, alquilsulfinilalquila, alquilsulfonilalquila, hidroxialquila ou $-\text{alq}-\text{NR}_{37}\text{R}_{38}$; ou um radical heteroaromático escolhido dos anéis de benzofurila, benzotiazolila, benzotienila, benzoxazolila, cromanila, 2,3-diidrobenzofurila, 2,3-diidrobenzotienila, pirimidinila, furila, imidazolila, isocromanila, isoquinolila, pirrolila, piridila, quinolila, 1,2,3,4-tetraidroisoquinolila, tiazolila e tienila, sendo possível que estes radicais heteroaromáticos sejam não substituídos ou substituídos por um halogênio, alquila, alcóxi, hidroxila, trifluorometila, trifluorometóxi, ciano, $-\text{COOH}$, $-\text{COOalq}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NR}_{39}\text{R}_{40}$, $-\text{CONR}_{37}\text{R}_{38}$, $-\text{alq}-\text{NR}_{39}\text{R}_{40}$, alquilsulfanila, alquilsulfinila, alquilsulfonila, alquilsulfanilalquila, alquilsulfinilalquila, alquilsulfonilalquila ou hidroxialquila,

R_{34} representa um radical $-\text{alq}-\text{SO}_2-\text{R}_{41}$, um $-\text{alq}-\text{SO}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}_{41}$ radical, um radical Het_2 substituído por $-\text{SO}_2-\text{R}_{41}$ ou um radical fenila substituído por $-\text{SO}_2-\text{R}_{41}$ ou $-\text{alq}-\text{SO}_2-\text{R}_{41}$,

R_{35} representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila,

R_{36} representa um radical fenilalquila, Het_2 ou Ar_2 ,

R_{37} e R_{38} , que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila se não R_{37} e R_{38} formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo mono- ou bicíclico saturado tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por um ou mais alquila,

R_{39} e R_{40} , que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila, $-\text{COOalq}$, cicloalquila, alquilcicloalquila, $-\text{alq}-\text{O}-\text{alq}$ ou hidroxialquila se não R_{39} e R_{40} formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo saturado ou insaturado e mono- ou bicíclico tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por um ou mais alquila, $-\text{COalq}$, $-\text{COOalq}$, $-\text{CO}-\text{NHalq}$, $-\text{CS}-\text{NHalq}$, oxo, hidroxialquila, $-\text{alq}-\text{O}-\text{alq}$ ou $-\text{CO}-\text{NH}_2$,

R_{41} representa um radical alquila, Ar_2 ou Het_2 ,

Ar₂ representa um radical fenila, naftila ou indenila, estes radicais opcionalmente sendo substituídos por um ou mais halogênio, alquila, alcóxi, ciano, -CO-alq, -COOH, -COOalq, -CONR₄₂R₄₃, -CO-NH-NR₄₄R₄₅, alquilsulfanila, alquilsulfinila, alquilsulfonila, -alq-NR₄₄R₄₅, -NR₄₄R₄₅, alquiltio-
 5 alquila, formila, hidroxila, hidroxialquila, Het₂, -O-alq-NH-cicloalquila, OCF₃, CF₃, -NH-CO-alq, -SO₂NH₂, -HN-COCH₃, -NH-COOalq ou Het₂ se não em dois átomos de carbono adjacentes por um dioximetileno,

Het₂ representa um heterociclo saturado ou insaturado e mono- ou bicíclico tendo 3 a 10 membros no anel e compreendendo um ou mais
 10 heteroátomos escolhidos de oxigênio, enxofre e nitrogênio opcionalmente substituídos por um ou mais alquila, alcóxi, vinila, halogênio, alcoxicarbonila, oxo, hidroxila, OCF₃ ou CF₃, os heterociclos nitrogenosos opcionalmente estando em sua forma N-oxidada,

R₄₂ e R₄₃, que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila se não R₄₂ e R₄₃ formam, juntamente
 15 com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo mono- ou bicíclico saturado tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por um ou mais radicais alquila,

R₄₄ e R₄₅, que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila, -COOalq, cicloalquila, alquilcicloalquila, -alq-O-alq ou hidroxialquila se não R₄₄ e R₄₅ formam, juntamente com
 20 o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo saturado ou insaturado e mono- ou bicíclico tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e
 25 nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por um ou mais radicais alquila, -COalq, -COOalq, -CO-NHalq, -CS-NHalq, oxo, hidroxialquila, -alq-O-alq ou -CO-NH₂, ou C:

R representa um radical CHR₄₆,

30 R₄₆ representa um radical -N(R₄₇)R₄₈, -N(R₄₇)-CO-R₄₈ ou -N(R₄₇)-SO₂R₄₉,

R₃ e R₄, que são idênticos ou diferentes, representam um radical

aromático escolhido de fenila, naftila e indenila, estes radicais aromáticos sendo não substituídos ou substituídos por um ou mais radicais halogênio, alquila, alcóxi, formila, hidroxila, trifluorometila, trifluorometóxi, -CO-alq, ciano, -COOH, -COOalq, -CONR₅₀R₅₁, -CO-NH-NR₅₂R₅₃, alquilsulfanila, alquilsulfina, alquilsulfonila, alquilsulfanilalquila, alquilsulfinilalquila, alquilsulfonilalquila, hidroxialquila ou -alq-NR₇R₈ radicais; ou um heteroaromático escolhido dos anéis de benzofurila, benzotiazolila, benzotienila, benzoxazolila, cromanila, 2,3-diidrobenzofurila, 2,3-diidrobenzotienila, furila, imidazolila, isocromanila, isoquinolila, pirrolila, piridila, pirimidila, quinolila, 1,2,3,4-tetraidroisoquinolila, tiazolila e tienila, sendo possível que estes radicais heteroaromáticos sejam não substituídos ou substituídos por um radical halogênio, alquila, alcóxi, hidroxila, trifluorometila, trifluorometóxi, ciano, -COOH, -COOalq, -CO-NH-NR₅₂R₅₃, -CONR₅₀R₅₁, -alq-NR₅₂R₅₃, alquilsulfanila, alquilsulfina, alquilsulfonila, alquilsulfanilalquila, alquilsulfinilalquila, alquilsulfonilalquila ou hidroxialquila,

R₄₇ representa um radical -C(R₅₄)(R₅₅)-Het₃, -Het₃, -C(R₅₄)(R₅₅)-Ar₃, Ar₃, cicloalquila ou norbornila,

R₄₈ representa um átomo de hidrogênio ou um radical hidroxialquila, radical -alq-COOalq, radical -alq-CONR₅₀R₅₁, radical -alq-NR₅₀R₅₁, radical alcóxi, radical Ar₃, radical Het₃, radical -CH₂Ar₃, radical -CH₂Het₃ ou radical alquila opcionalmente substituído com um ou mais halogênio,

R₄₉ representa um radical hidroxialquila, radical -alq-COOalq, radical -alq-CONR₅₀R₅₁, radical -alq-NR₅₀R₅₁, radical alcóxi, radical Ar₃, radical Het₃, radical -CH₂Ar₃, radical -CH₂Het₃ ou radical alquila opcionalmente substituído com um ou mais halogênio,

R₅₀ e R₅₁, que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila se não R₅₀ e R₅₁ formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo mono ou bicíclico saturado tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por um ou mais alquila,

R₅₂ e R₅₃, que são idênticos ou diferentes, representam um átomo

mo de hidrogênio ou um radical alquila, -COOalq, cicloalquila, alquilocicloalquila, -alq-O-alq ou hidroxialquila se não R_{52} e R_{53} formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo saturado ou insaturado e mono- ou bicíclico tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por um ou mais alquila, -COalq, -COOalq, -CO-NHalq, -CS-NHalq, oxo, hidroxialquila, -alq-O-alq ou -CO-NH₂,

R_{54} representa um átomo de hidrogênio ou um radical hidroxialquila, radical -alq-COOalq, radical -alq-CONR₅₀R₅₁, radical -alq-NR₅₀R₅₁, radical alcoxialquila, radical Ar₃, radical Het₃, radical -CH₂Ar₃, radical -CH₂Het₃ ou radical alquila opcionalmente substituído com um ou mais halogênio,

R_{55} representa um átomo de hidrogênio ou um radical hidroxialquila, radical -alq-COOalq, radical -alq-CONR₅₀R₅₁, radical -alq-NR₅₀R₅₁, radical alcoxialquila ou radical alquila opcionalmente substituído com um ou mais halogênio, se não R_{54} e R_{55} formam, juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, um anel mono- ou bicíclico saturado tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por um ou mais alquila,

Ar₃ representa um radical fenila, naftila ou indenila, estes vários radicais opcionalmente sendo substituídos por um ou mais halogênio, alquila, alcóxi, -CO-alq, ciano, -COOH, -COOalq, -CONR₅₆R₅₇, -CO-NH-NR₅₈R₅₉, alquilsulfanila, alquilsulfinila, alquilsulfonila, -alq-NR₅₈R₅₉, -NR₅₈R₅₉, alquiltioalquila, formila, CF₃, OCF₃, Het₃, -O-alq-NH-cicloalquila, SO₂NH₂, hidroxila, hidroxialquila, -NHCOalq ou -NHCOOalq ou em 2 átomos de carbono adjacentes por dioximetileno,

Het₃ representa um heterociclo saturado ou insaturado e mono- ou bicíclico tendo 3 a 10 membros no anel e compreendendo um ou mais heteroátomos escolhidos de oxigênio, enxofre e nitrogênio opcionalmente substituídos por um ou mais alquila, alcóxi, halogênio, alcoxicarbonila, oxo ou hidroxila, os heterociclos nitrogenosos opcionalmente estando em sua

forma N-oxidada,

R_{56} e R_{57} , que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila se não R_{56} e R_{57} formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo mono- ou bicíclico saturado tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por uma ou mais alquila,

R_{58} e R_{59} , que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila se não R_{58} e R_{59} formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo mono- ou bicíclico saturado tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por uma ou mais alquila,

alq representa um radical alquila ou alquilenos, e os radicais alquila, alquilenos e alcóxi caracterizam cadeias retas ou ramificadas e compreendem 1 a 6 átomos de carbono, os radicais cicloalquila compreendem 3 a 10 átomos de carbono e os radicais heterocicloalquila e heterociclonila compreendem 3 a 10 átomos de carbono, ou um isômero óptico do dito composto ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

3. Uso de acordo com a reivindicação 2, em que o antagonista de CB1 é selecionado do grupo consistindo em:

(RS)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil] azetidina,

(R)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil] azetidina,

(S)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil] azetidina,

(RS)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(pirid-3-il)(metilsulfonil)-metil]azetidina,

(R)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(pirid-3-il)(metilsulfonil)-metil]azetidina,

(S)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(pirid-3-il)(metilsulfonil)-metil]azetidina,

(RS)-1-[bis(3-fluorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil] azetidina,

- (R)-1-[bis(3-fluorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil] azetidina,
- (S)-1-[bis(3-fluorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil] azetidina,
- 5 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-(RS)-{[3-(azetidin-1-il)fenil]-(metilsulfonil)metil} azetidina,
- 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-(R)-{[3-(azetidin-1-il)fenil]-(metilsulfonil)metil} azetidina,
- 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-(S)-{[3-(azetidin-1-il)fenil]-(metilsulfonil)metil} azetidina,
- 10 (RS)-1-[3-({1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il})(metil-sulfonil)metil)fenil] pirrolidina,
- (R)-1-[3-({1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il})(metil-sulfonil)metil)fenil] pirrolidina,
- 15 (S)-1-[3-({1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il})(metil-sulfonil)metil)fenil] pirrolidina,
- (RS)-N-[3-({1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il})(metil-sulfonil)metil)fenil]-N-metilamina,
- (R)-N-[3-({1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il})(metil-sulfonil)metil)fenil]-N-metilamina,
- 20 (S)-N-[3-({1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il})(metil-sulfonil)metil)fenil]-N-metilamina,
- (RS)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-bis(trifluorometil)-fenil)(metilsulfonil)metil]azetidina,
- 25 (R)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-(metilsulfonil)metil]azetidina,
- (S)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-(metilsulfonil)metil]azetidina,
- 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-(fenilsulfonil-metil)azetidina,
- 30 (RS)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil]-3-metilazetidina,
- (R)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)metil-sulfonilmetil]-3-metila-

- zetidina,
- (S)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil]-3-metilazetidina,
- (RS)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-cicloexilacetamida,
- 5 (R)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-cicloexilacetamida,
- (S)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-cicloexilacetamida,
- 10 (RS)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-isobutilacetamida,
- (R)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-isobutilacetamida,
- (S)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-isobutilacetamida,
- 15 (RS)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-ciclopropilmetilacetamida,
- (R)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-isopropilacetamida,
- 20 (S)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-ciclopropilmetilacetamida,
- (RS)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-isopropilacetamida,
- (R)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-isopropilacetamida,
- 25 (S)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-isopropilacetamida,
- (RS)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[1-(3,5-difluorofenil)-1-(metilsulfonil)etil] azetidina,
- 30 (R)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[1-(3,5-difluorofenil)-1-(metilsulfonil)etil] azetidina,
- (S)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[1-(3,5-difluorofenil)-1-(metilsulfonil)etil] azeti-

- dina,
 (RS)-1-[bis(4-fluorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil] azetidi-
 dina,
 (R)-1-[bis(4-fluorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil] azetidi-
 5 na,
 (S)-1-[bis(4-fluorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil] azetidi-
 na,
 (RS)-{1-[(3-piridil)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil]
 azetidina,
 10 (SS)-{1-[(3-piridil)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil]
 azetidina,
 (RR)-{1-[(3-piridil)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil]
 azetidina,
 (SR)-{1-[(3-piridil)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil]
 15 azetidina,
 (RS)-{1-[(4-piridil)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil]
 azetidina,
 (SS)-{1-[(4-piridil)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil]
 azetidina,
 20 (RR)-{1-[(4-piridil)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil]
 azetidina,
 (SR)-{1-[(4-piridil)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil]
 azetidina,
 (RS)-5-((4-clorofenil){3-[(3,5-difluorofenil)(metil-sulfonil)metil]azetidin-1-il}
 25 metil)pirimidina,
 (SR)-5-((4-clorofenil){3-[(3,5-difluorofenil)(metil-sulfonil)metil]azetidin-1-il}
 metil)pirimidina,
 (RR)-5-((4-clorofenil){3-[(3,5-difluorofenil)(metil-sulfonil)metil]azetidin-1-il}
 metil)pirimidina,
 30 (SS)-5-((4-clorofenil){3-[(3,5-difluorofenil)(metil-sulfonil)metil]azetidin-1-il} me-
 til)pirimidina,
 (SS)-{1-[(2-cloropirid-5-il)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfo-

- nil)metil]azetidina,
 (RR)-{1-[(2-cloropirid-5-il)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfo-
 nil)metil]azetidina,
 (RS)-{1-[(2-cloropirid-5-il)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)
 5 metil]azetidina,
 (SR)-{1-[(2-cloropirid-5-il)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfo-
 nil)metil]azetidina,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}tien-2-ilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-4-metoxifenil-sulfonamida,
 10 N-[4-(N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}sulfamoil)-fenil]acetamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-4-metilfenil-sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-3,4-dimetoxifenil-sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-3-fluorofenil-sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-3,4-diclorofenil-sulfonamida,
 15 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-3-cianofenil-sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2,5-dimetoxifenil-sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-3-trifluorometil-fenilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}naft-2-ilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}naft-1-ilsulfonamida,
 20 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-3,4-difluorofenil-sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-1-metil-1*H*-imidazol-4-ilsulfonamida,
 N-[4-(N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}sulfamoil)-2-clorofenil] acetami-
 da,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}pirid-3-il-sulfonamida,
 25 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-4-fluorofenil-sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}quinol-8-il-sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}fenilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}(fenilmetil)-sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-3,5-difluorofenil-sulfonamida,
 30 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}pirid-2-il-sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-(3-flúor-5-pirrolidin-1-ilfenil) sulfona-
 mida,

- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-metil-4-fluorofenilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-metilquinol-8-ilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-metilfenil-sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-metil(fenilmetil)-sulfonamida,
 5 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-3-sulfamoilfenil-sulfonamida,
 2-benzenossulfonil-N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}acetamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(tolueno-4-sulfonil)acetamida,
 (3-cloro-4-(metilsulfonil)tiofeno-2-carbóxi){1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}amida,
 10 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-3-(2-feniletileno-sulfonil) propionamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-4-(metilsulfonil)-benzamida,
 (5-(metilsulfonil)tiofeno-2-carbóxi)-{1-[bis(4-clorofenil)-metil]azetidin-3-il} amida,
 15 (5-(metilsulfonil)-3-metil-4-viniltiofeno-2-carbóxi){1-[bis(4-clorofenil)metil] azetidin-3-il}amida,
 (RS)-N-{1-[[4-clorofenil](piridin-3-il)metil]azetidin-3-il}-3,5-difluorobenzenossulfonamida,
 (RS)-N-{1-[[4-clorofenil](pirimidin-5-il)metil]azetidin-3-il}-3,5-difluorobenzenossulfonamida,
 20 N-{1-[bis{4-clorofenil}metil]azetidin-3-il}-N-(6-cloropirid-2-il)metilsulfonamida,
 N-{1-[bis{4-clorofenil}metil]azetidin-3-il}-N-(6-etilpirid-2-il)-metilsulfonamida,
 N-{1-[bis{4-clorofenil}metil]azetidin-3-il}-N-(quinol-6-il)-metilsulfonamida,
 N-{1-[bis{4-clorofenil}metil]azetidin-3-il}-N-(quinol-5-il)-metilsulfonamida,
 25 N-{1-[bis{4-clorofenil}metil]azetidin-3-il}-N-(isoquinol-5-il)-metilsulfonamida,
 N-{1-[bis{4-clorofenil}metil]azetidin-3-il}-N-(pirid-3-il)-metilsulfonamida,
 N-{1-[bis{4-clorofenil}metil]azetidin-3-il}-N-(1-oxidopirid-3-il)metilsulfonamida,
 N-((1R,2S,4S)biciclo[2.2.1]hept-2-il)-N-{1-[bis(4-clorofenil)-metil]azetidin-3-il}metilsulfonamida,
 30 N-((1R,2R,4S)biciclo[2.2.1]hept-2-il)-N-{1-[bis(4-clorofenil)-metil]azetidin-3-il}metilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluor-fenil)metilsulfonamida,

- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(tiazol-2-il)-metilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3-metoxifenil)-metilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3-(hidroxifenil)-metilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3-(hidróxi-metil)fenil) metilsulfo-
 5 namida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(metilsulfonil)-3-aminobenzoato de etila
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(1-isobutil-piperid-4-il)metilsulfonamida,
 10 N-benzil-N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}amina
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluór-benzil)amina,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluór-benzil)metilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(pirid-3-ilmetil)-metilsulfonamida,
 15 N-{1-[bis(4-fluorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluór-fenil)metilsulfonamida,
 (RS)-N-{1-[(4-clorofenil)(pirid-3-il)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil) metilsulfonamida,
 (R)-N-{1-[(4-clorofenil)(pirid-3-il)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)metilsulfonamida,
 20 (S)-N-{1-[(4-clorofenil)(pirid-3-il)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil) metilsulfonamida,
 (RS)-N-{1-[(4-clorofenil)(pirid-4-il)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil) metilsulfonamida,
 (R)-N-{1-[(4-clorofenil)(pirid-4-il)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)metilsulfonamida,
 25 (S)-N-{1-[(4-clorofenil)(pirid-4-il)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil) metilsulfonamida,
 (RS)-N-{1-[(4-clorofenil)(pirimidin-5-il)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil) metilsulfonamida,
 30 (R)-N-{1-[(4-clorofenil)(pirimidin-5-il)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil) metilsulfonamida,
 (S)-N-{1-[(4-clorofenil)(pirimidin-5-il)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)

metilsulfonamida, e

N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluor-fenil)benzilsulfonamida, ou um isômero óptico ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

4. Uso de acordo com a reivindicação 2, em que o antagonista de CB1 é selecionado do grupo consistindo em:

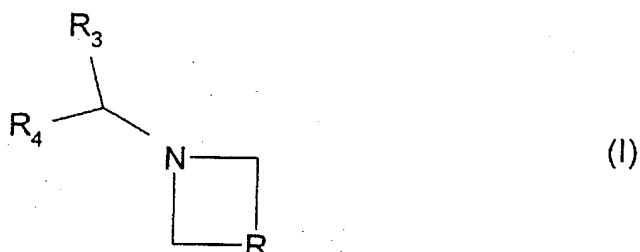
N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(pirid-3-il)-metilsulfonamida, e

N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluor-fenil)metilsulfonamida

ou um isômero óptico ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

5. Uso de uma combinação de antagonista do receptor de CB1 com um ou mais agentes antipsicóticos, opcionalmente em combinação com um veículo farmaceuticamente aceitável, para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de distúrbios psiquiátricos.

6. Uso de acordo com a reivindicação 5, em que o dito antagonista de CB1 é da fórmula (I):



em que

A:

R representa um radical CR_1R_2 , $C=C(R_5)SO_2R_6$ ou $C=C(R_7)SO_2alq$,

- 20 R_1 representa um átomo de hidrogênio e R_2 representa um radical $-C(R_8)(R_9)(R_{10})$, $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$, $-CO-NR_{13}R_{14}$, $-CH_2-CO-NR_{13}R_{14}$, $-CH_2-CO-R_6$, $-CO-R_6$, $-CO-cicloalquila$, $-SO-R_6$, $-SO_2-R_6$, $-C(OH)(R_{12})(R_6)$, $-C(OH)(R_6)(alquila)$, $-C(=NOalq)R_6$, $-C(=NO-CH_2-CH=CH_2)R_6$, $-CH_2-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, $-CH_2-C(=NOalq)R_6$, $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, $-CH(R_6)NH SO_2alq$, $-CH(R_6)NHCONHalq$ ou $-CH(R_6)NHCOalq$,

25 ou R_1 representa um radical alquila, $NH-R_{15}$, ciano, $-S-alq-NR_{16}R_{17}$, $-CH_2-NR_{18}R_{19}$ ou $-NR_{20}R_{21}$ e R_2 representa um radical $-C(R_8)(R_{11})$

(R₁₂),

R₃ e R₄, que são idênticos ou diferentes, representam um radical alquila ou cicloalquila, ou um radical aromático escolhido de fenila, naftila ou indenila, estes radicais aromáticos sendo não substituídos ou substituídos por um ou mais halogênio, alquila, alcóxi, formila, hidroxila, trifluorometila, trifluorometóxi, -CO-alq, ciano, -COOH, -COOalq, -CONR₂₂R₂₃, -CO-NH-NR₂₄R₂₅, alquilsulfanila, alquilsulfinila, alquilsulfonila, alquilsulfanilalquila, alquilsulfinilalquila, alquilsulfonilalquila, hidroxialquila ou -alq-NR₂₄R₂₅; ou um radical heteroaromático escolhido dos anéis de benzofurila, benzotiazolila, benzotienila, benzoxazolila, cromanila, 2,3-diidroxibenzofurila, 2,3-diidrobenzotienila, furila, imidazolila, isocromanila, isoquinolila, pirrolila, piridila, pirimidinila, quinolila, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolila, tiazolila e tienila, sendo possível que estes radicais heteroaromáticos sejam não substituídos ou substituídos por um ou mais halogênio, alquila, alcóxi, hidroxila, trifluorometila, trifluorometóxi, ciano, -COOH, -COOalq, -CO-NH-NR₂₄R₂₅, -CONR₂₂R₂₃, -alq-NR₂₄R₂₅, alquilsulfanila, alquilsulfinila, alquilsulfonila, alquilsulfanilalquila, alquilsulfinilalquila, alquilsulfonilalquila ou hidroxialquila,

R₅ representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila,

R₆ representa um radical Ar₁ ou Het₁,

R₇ representa um radical cicloalquila, heterocicloalquila ou heterociclonila opcionalmente substituído por um radical -CSO-fenila,

R₈ representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila,

R₉ representa um radical -CO-NR₂₆R₂₇, -COOH, -COOalq, -CH₂OH, -NH-CO-NH-alq, -CH₂-NHR₂₈ ou -NHCOOalq,

R₁₀ representa um radical Ar₁ ou Het₁,

R₁₁ representa um radical -SO₂-alq, -SO₂-Ar₁ ou -SO₂-Het₁,

R₁₂ representa um átomo de hidrogênio ou um radical Ar₁ ou Het₁,

R₁₃ representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila,

R₁₄ representa um radical Ar₁, Het₁, -alq-Ar₁ ou -alq-Het₁,

R₁₅ representa um radical alquila, cicloalquila ou -alq-NR₂₉R₃₀,

R₁₆ e R₁₇, que são idênticos ou diferentes, representam um áto-

mo de hidrogênio ou um radical alquila se não R_{16} e R_{17} formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo saturado ou insaturado e mono- ou bicíclico tendo 3 a 10 membros no anel e opcionalmente compreendendo um ou mais outros heteroátomos escolhidos de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente substituídos por um ou mais radicais alquila,

R_{18} representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila,

R_{19} representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilcarbonila, $-\text{SO}_2\text{alq}$, $-\text{CO-NHalq}$ ou $-\text{COOalq}$,

se não, R_{18} e R_{19} formam, com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo saturado ou insaturado e mono- ou bicíclico tendo 3 a 10 membros no anel e opcionalmente compreendendo um ou mais heteroátomos escolhidos de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente substituídos por um ou mais radicais alquila,

$-\text{NR}_{20}\text{R}_{21}$ representa um heterociclo monocíclico saturado ou insaturado tendo 3 a 8 membros no anel e opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, nitrogênio e enxofre,

R_{22} e R_{23} , que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila se não R_{22} e R_{23} formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo mono- ou bicíclico saturado tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por um mais radicais alquila,

R_{24} e R_{25} , que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila, $-\text{COOalq}$, cicloalquila, alquilcicloalquila, $-\text{alq-O-alq}$ ou hidroxialquila se não R_{24} e R_{25} formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo saturado ou insaturado e mono- ou bicíclico tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por um ou mais radicais alquila, $-\text{COalq}$, $-\text{COOalq}$, $-\text{CO-NHalq}$, $-\text{CS-NHalq}$, oxo, hidroxialquila, $-\text{alq-O-alq}$

ou $-\text{CO}-\text{NH}_2$,

R_{26} e R_{27} , que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila, hidroxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, $-\text{alq}-\text{COOalq}$, $-\text{alq}-\text{Ar}_1$, $\text{alq}-\text{Het}_1$, Het_1 ou $-\text{alq}-\text{N}(\text{alq})_2$,

5 R_{26} e R_{27} também podem formar, com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo saturado ou insaturado e mono- ou bicíclico tendo 3 a 10 membros no anel e opcionalmente compreendendo um ou mais heteroátomos escolhidos de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente substituídos por um ou mais radicais alquila, alcóxi ou halogênio,

10 R_{28} representa um radical $-\text{CH}_2-\text{alq}$, benzila, $-\text{SO}_2\text{alq}$, $-\text{CONHalq}$, $-\text{COalq}$, cicloalquilalquilcarbonila, cicloalquilcarbonila ou $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$,
 n é igual a 1, 2, ou 3,

R_{29} e R_{30} , que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila se não R_{29} e R_{30} formam, juntamente
 15 com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo mono- ou bicíclico saturado tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por um ou mais radicais alquila,

R_{31} e R_{32} , que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila, Ar_1 ou $-\text{alq}-\text{Ar}_1$ se não R_{31} e R_{32} formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um
 20 heterociclo escolhido de aziridinila, azetidinila, pirrolidinila e piperidinila,

Ar_1 representa um radical fenila ou naftila opcionalmente substituído por um ou mais substituintes escolhidos de halogênio, alquila, alcóxi,
 25 $-\text{CO}-\text{alq}$, ciano, $-\text{COOH}$, $-\text{COOalq}$, $-\text{CONR}_{22}\text{R}_{23}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$, alquilsulfanila, alquilsulfinila, alquilsulfonila, alquilsulfanilalquila, alquilsulfinilalquila, alquilsulfonilalquila, hidroxialquila, $-\text{alq}-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$, $-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$, alquiltioalquila, formila, hidroxila, CF_3 , OCF_3 , Het_1 , $\text{O}-\text{alq}-\text{NH}-\text{cicloalquila}$ ou SO_2NH_2 ,

Het_1 representa um heterociclo saturado ou insaturado e mono-
 30 ou bicíclico tendo 3 a 10 membros no anel e compreendendo um ou mais heteroátomos escolhidos de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente substituídos por um ou mais halogênio, alquila, alcóxi, alcóxicarbonila,

-CONR₂₂R₂₃, hidroxila, hidroxialquila, oxo ou SO₂NH₂,

ou B:

R representa um radical CHR₃₃,

R₃₃ representa um radical -NHCOR₃₄ ou -N(R₃₅)-Y-R₃₆,

5 Y é CO ou SO₂,

R₃ e R₄, que são idênticos ou diferentes, representam um radical aromático escolhido de fenila, naftila e indenila, estes radicais aromáticos sendo não substituídos ou substituídos por um ou mais halogênio, alquila, alcóxi, formila, hidroxila, trifluorometila, trifluorometóxi, -CO-alq, ciano, 10 -COOH, -COOalq, -CONR₃₇R₃₈, -CO-NH-NR₃₉R₄₀, alquilsulfanila, alquilsulfonila, alquilsulfanilalquila, alquilsulfinilalquila, alquilsulfonilalquila, hidroxialquila ou -alq-NR₃₇R₃₈; ou um radical heteroaromático escolhido dos anéis de benzofurila, benzotiazolila, benzotienila, benzoxazolila, cromanila, 2,3-diidrobenzofurila, 2,3-diidrobenzotienila, pirimidinila, furila, imidazoli- 15 la, isocromanila, isoquinolila, pirrolila, piridila, quinolila, 1,2,3,4-tetraidroisoquinolila, tiazolila e tienila, sendo possível que estes radicais heteroaromáticos sejam não substituídos ou substituídos por um halogênio, alquila, alcóxi, hidroxila, trifluorometila, trifluorometóxi, ciano, -COOH, -COOalq, -CO-NH-NR₃₉R₄₀, -CONR₃₇R₃₈, -alq-NR₃₉R₄₀, alquilsulfanila, alquilsulfonila, alquilsul- 20 fonila, alquilsulfanilalquila, alquilsulfinilalquila, alquilsulfonilalquila ou hidroxialquila,

R₃₄ representa um radical -alq-SO₂-R₄₁, um radical -alq-SO₂-CH=CH-R₄₁, um radical Het₂ substituído por -SO₂-R₄₁ ou um radical fenila substituído por -SO₂-R₄₁ ou -alq-SO₂-R₄₁,

25 R₃₅ representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila,

R₃₆ representa um radical fenilalquila, Het₂ ou Ar₂,

R₃₇ e R₃₈, que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila se não R₃₇ e R₃₈ formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo mono- ou bicíclico saturado tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compre- 30 endendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por uma ou mais alquila,

- R_{39} e R_{40} , que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila, -COOalq, cicloalquila, alquilocicloalquila, -alq-O-alq ou hidroxialquila se não R_{39} e R_{40} formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo saturado ou insaturado e mono- ou bicíclico tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por um ou mais alquila, -COalq, -COOalq, -CO-NHalq, -CS-NHalq, oxo, hidroxialquila, -alq-O-alq ou -CO-NH₂,
- 10 R_{41} representa um radical alquila, Ar_2 ou Het_2 ,
- Ar_2 representa um radical fenila, naftila ou indenila, estes radicais opcionalmente sendo substituídos por um ou mais halogênio, alquila, alcóxi, ciano, -CO-alq, -COOH, -COOalq, -CONR₄₂R₄₃, -CO-NH-NR₄₄R₄₅, alquilsulfanila, alquilsulfinila, alquilsulfonila, -alq-NR₄₄R₄₅, -NR₄₄R₄₅, alquiltio-
- 15 alquila, formila, hidroxila, hidroxialquila, Het_2 , -O-alq-NH-cicloalquila, OCF₃, CF₃, -NH-CO-alq, -SO₂NH₂, -HN-COCH₃, -NH-COOalq ou Het_2 se não em dois átomos de carbono adjacentes por um dioximetileno,
- Het_2 representa um heterociclo saturado ou insaturado e mono- ou bicíclico tendo 3 a 10 membros no anel e compreendendo um ou mais
- 20 heteroátomos escolhidos de oxigênio, enxofre e nitrogênio opcionalmente substituídos por um ou mais alquila, alcóxi, vinila, halogênio, alcóxicarbonila, oxo, hidroxila, OCF₃ ou CF₃, os heterociclos nitrogenosos opcionalmente estando em sua forma N-oxidada,
- R_{42} e R_{43} , que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila se não R_{42} e R_{43} formam, juntamente
- 25 com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo mono- ou bicíclico saturado tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por um ou mais radicais alquila,
- 30 R_{44} e R_{45} , que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila, -COOalq, cicloalquila, alquilocicloalquila, -alq-O-alq ou hidroxialquila se não R_{44} e R_{45} formam, juntamente com

o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo saturado ou insaturado e mono- ou bicíclico tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por um ou mais radicais alquila, -COalq, -COOalq, -CO-NHalq, -CS-NHalq, oxo, hidroxialquila, -alq-O-alq ou -CO-NH₂, ou C:

R representa um radical CHR₄₆,

R₄₆ representa um radical -N(R₄₇)R₄₈, -N(R₄₇)-CO-R₄₈ ou -N(R₄₇)-SO₂R₄₉,

10 R₃ e R₄, que são idênticos ou diferentes, representam um radical aromático escolhido de fenila, naftila e indenila, estes radicais aromáticos sendo não substituídos ou substituídos por um ou mais radicais halogênio, alquila, alcóxi, formila, hidroxila, trifluorometila, trifluorometóxi, -CO-alq, ciano, -COOH, -COOalq, -CONR₅₀R₅₁, -CO-NH-NR₅₂R₅₃, alquilsulfanila, alquilsulfinila, alquilsulfonila, alquilsulfanilalquila, alquilsulfinilalquila, alquilsulfonilalquila, hidroxialquila ou -alq-NR₇R₈; ou um radical heteroaromático escolhido dos anéis de benzofurila, benzotiazolila, benzotienila, benzoxazolila, cromanila, 2,3-diidrobenzofurila, 2,3-diidrobenzotienila, furila, imidazolila, isocromanila, isoquinolila, pirrolila, piridila, pirimidila, quinolila, 1,2,3,4-tetraidro-
15 isoquinolila, tiazolila e tienila, sendo possível que estes radicais heteroaromáticos sejam não substituídos ou substituídos por um radical halogênio, alquila, alcóxi, hidroxila, trifluorometila, trifluorometóxi, ciano, -COOH, -COOalq, -CO-NH-NR₅₂R₅₃, -CONR₅₀R₅₁, -alq-NR₅₂R₅₃, alquilsulfanila, alquilsulfinila, alquilsulfonila, alquilsulfanilalquila, alquilsulfinilalquila, alquilsulfonilalquila ou hidroxialquila,
20

25 R₄₇ representa um radical -C(R₅₄)(R₅₅)-Het₃, -Het₃, -C(R₅₄)(R₅₅)-AR₃, AR₃, cicloalquila ou norbornila,

R₄₈ representa um átomo de hidrogênio ou um radical hidroxialquila, radical -alq-COOalq, radical -alq-CONR₅₀R₅₁, radical -alq-NR₅₀R₅₁, radical alcóxi, radical AR₃, radical Het₃, radical -CH₂AR₃, radical -CH₂Het₃ ou
30 radical alquila opcionalmente substituído com um ou mais halogênio,

R₄₉ representa um radical hidroxialquila, radical -alq-COOalq,

radical $\text{-alq-CONR}_{50}\text{R}_{51}$, radical $\text{-alq-NR}_{50}\text{R}_{51}$, radical alcóxi, radical AR_3 , radical Het_3 , radical $\text{-CH}_2\text{AR}_3$, radical $\text{-CH}_2\text{Het}_3$ ou radical alquila opcionalmente substituído com um ou mais halogênio,

5 R_{50} e R_{51} , que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila se não R_{50} e R_{51} formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo mono- ou bicíclico saturado tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por uma ou mais alquila,

10 R_{52} e R_{53} , que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila, -COOalq , cicloalquila, alquilcicloalquila, -alq-O-alq ou hidroxialquila se não R_{52} e R_{53} formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo saturado ou insaturado e mono- ou bicíclico tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por um ou mais alquila,

15 -COalq , -COOalq , -CO-NHalq , -CS-NHalq , oxo, hidroxialquila, -alq-O-alq ou -CO-NH_2 ,

R_{54} representa um átomo de hidrogênio ou um radical hidroxialquila, radical -alq-COOalq , radical $\text{-alq-CONR}_{50}\text{R}_{51}$, radical $\text{-alq-NR}_{50}\text{R}_{51}$, radical alcoxialquila, radical AR_3 , radical Het_3 , radical $\text{-CH}_2\text{AR}_3$, radical $\text{-CH}_2\text{Het}_3$ ou radical alquila opcionalmente substituído com um ou mais halogênio,

20

R_{55} representa um átomo de hidrogênio ou um radical hidroxialquila, radical -alq-COOalq , radical $\text{-alq-CONR}_{50}\text{R}_{51}$, radical $\text{-alq-NR}_{50}\text{R}_{51}$, radical alcoxialquila ou radical alquila opcionalmente substituído com um ou mais halogênio,

25

se não R_{54} e R_{55} formam, juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, um anel mono- ou bicíclico saturado tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por uma ou mais alquila,

30

AR_3 representa um radical fenila, naftila ou indenila, estes vários

radicais opcionalmente sendo substituídos por um ou mais halogênio, alquila, alcóxi, -CO-alq, ciano, -COOH, -COOalq, -CONR₅₆R₅₇, -CO-NH-NR₅₈R₅₉, alquilsulfanila, alquilsulfinila, alquilsulfonila, -alq-NR₅₈R₅₉, -NR₅₈R₅₉, alquiltioalquila, formila, CF₃, OCF₃, Het₃, -O-alq-NH-cicloalquila, SO₂NH₂, hidroxila, hidroxialquila, -NHCOalq ou -NHCOOalq ou em 2 átomos de carbono adjacentes por dioximetileno,

Het₃ representa um heterociclo saturado ou insaturado e mono- ou bicíclico tendo 3 a 10 membros no anel e compreendendo um ou mais heteroátomos escolhidos de oxigênio, enxofre e nitrogênio opcionalmente substituídos por um ou mais alquila, alcóxi, halogênio, alcóxicarbonila, oxo ou hidroxila, os heterociclos nitrogenosos opcionalmente estando em sua forma N-oxidada,

R₅₆ e R₅₇, que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila se não R₅₆ e R₅₇ formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo mono- ou bicíclico saturado tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por uma ou mais alquila,

R₅₈ e R₅₉, que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila se não R₅₈ e R₅₉ formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo mono- ou bicíclico saturado tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por uma ou mais alquila,

alq representa um radical alquila ou alquilenos, e

os radicais alquila, alquilenos e alcóxi caracterizam cadeias retas ou ramificadas e compreendem 1 a 6 átomos de carbono, os radicais cicloalquila compreendem 3 a 10 átomos de carbono e os radicais heterocicloalquila e heterociclenila compreendem 3 a 10 átomos de carbono, ou

um isômero óptico do dito composto ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

7. Uso de acordo com a reivindicação 5, em que o antagonista

de CB1 é selecionado do grupo consistindo em:

- (RS)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metil-sulfonil)metil] azetidina,
- 5 (R)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metil-sulfonil)metil] azetidina,
- (S)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metil-sulfonil)metil] azetidina,
- (RS)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(pirid-3-il)(metilsulfonil)-metil]azetidina,
- (R)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(pirid-3-il)(metilsulfonil)-metil]azetidina,
- 10 (S)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(pirid-3-il)(metilsulfonil)-metil]azetidina,
- (RS)-1-[bis(3-fluorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metil-sulfonil)metil] azetidina,
- (R)-1-[bis(3-fluorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metil-sulfonil)metil] azetidina,
- 15 (S)-1-[bis(3-fluorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metil-sulfonil)metil] azetidina,
- 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-(RS)-{[3-(azetidin-1-il)fenil]-(metilsulfonil)metil} azetidina,
- 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-(R)-{[3-(azetidin-1-il)fenil]-(metilsulfonil)metil} azetidina,
- 20 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-(S)-{[3-(azetidin-1-il)fenil]-(metilsulfonil)metil} azetidina,
- (RS)-1-[3-({1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}(metil-sulfonil)metil)fenil] pirrolidina,
- 25 (R)-1-[3-({1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}(metil-sulfonil)metil)fenil] pirrolidina,
- (S)-1-[3-({1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}(metil-sulfonil)metil)fenil] pirrolidina,
- (RS)-N-[3-({1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}(metil-sulfonil)metil)fenil]-N-
- 30 metilamina,
- (R)-N-[3-({1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}(metil-sulfonil)metil)fenil]-N-metilamina,

- (S)-N-[3-({1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il})(metil-sulfonil)metil]fenil]-N-metilamina,
- (RS)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-(metilsulfonil) metil] azetidina,
- 5 (R)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-(metilsulfonil) metil]azetidina,
- (S)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-(metilsulfonil) metil]azetidina,
- 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-(fenilsulfonil-metil)azetidina,
- 10 (RS)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil]-3-metilazetidina,
- (R)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)metil-sulfonilmetil]-3-metilazetidina,
- (S)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil]-3-
- 15 metilazetidina,
- (RS)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-cicloexilacetamida,
- (R)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-cicloexilacetamida,
- 20 (S)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-cicloexilacetamida,
- (RS)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-isobutilacetamida,
- (R)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-
- 25 isobutilacetamida,
- (S)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-isobutilacetamida,
- (RS)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-ciclopropilmetilacetamida,
- 30 (R)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-isopropilacetamida,
- (S)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-

- ciclopropilmetilacetamida,
 (RS)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-isopropilacetamida,
 (R)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-isopropilacetamida,
 5 (S)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-isopropilacetamida,
 (RS)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[1-(3,5-difluorofenil)-1-(metilsulfonil)etil]azetidina, e-
 10 (R)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[1-(3,5-difluorofenil)-1-(metilsulfonil)etil]azetidina, e-
 (S)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[1-(3,5-difluorofenil)-1-(metilsulfonil)etil]azetidina, e-
 (RS)-1-[bis(4-fluorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)etil]azetidina, me-
 15 (R)-1-[bis(4-fluorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)etil]azetidina, me-
 (S)-1-[bis(4-fluorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)etil]azetidina, me-
 20 (RS)-{1-[(3-piridil)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)etil]azetidina, me-
 (SS)-{1-[(3-piridil)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)etil]azetidina, me-
 (RR)-{1-[(3-piridil)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)etil]azetidina, me-
 25 (SR)-{1-[(3-piridil)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)etil]azetidina, me-
 (RS)-{1-[(4-piridil)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)etil]azetidina, me-
 30 (SS)-{1-[(4-piridil)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)etil]azetidina,
 (RR)-{1-[(4-piridil)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)etil]azetidina,

- azetidina,
 (SR)-{1-[(4-piridil)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil]}
 azetidina,
 (RS)-5-((4-clorofenil){3-[(3,5-difluorofenil)(metil-sulfonil)metil]}azetidin-1-il}
 5 metil)pirimidina,
 (SR)-5-((4-clorofenil){3-[(3,5-difluorofenil)(metil-sulfonil)metil]}azetidin-1-il}
 metil)pirimidina,
 (RR)-5-((4-clorofenil){3-[(3,5-difluorofenil)(metil-sulfonil)metil]}azetidin-1-il}
 metil)pirimidina,
 10 (SS)-5-((4-clorofenil){3-[(3,5-difluorofenil)(metil-sulfonil)metil]}azetidin-1-il} me-
 til)pirimidina,
 (SS)-{1-[(2-cloropirid-5-il)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsul-
 fonil)metil]}azetidina,
 (RR)-{1-[(2-cloropirid-5-il)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsul-
 15 fonil)metil]}azetidina,
 (RS)-{1-[(2-cloropirid-5-il)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsul-
 fonil)metil]}azetidina,
 (SR)-{1-[(2-cloropirid-5-il)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsul-
 fonil)metil]}azetidina,
 20 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]}azetidin-3-il}tien-2-ilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]}azetidin-3-il}-4-metoxifenil-sulfonamida,
 N-[4-(N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]}azetidin-3-il)sulfamoil)-fenil]acetamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]}azetidin-3-il}-4-metilfenil-sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]}azetidin-3-il}-3,4-dimetoxifenil-sulfonamida,
 25 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]}azetidin-3-il}-3-fluorofenil-sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]}azetidin-3-il}-3,4-diclorofenil-sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]}azetidin-3-il}-3-cianofenil-sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]}azetidin-3-il}-2,5-dimetoxifenil-sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]}azetidin-3-il}-3-trifluorometil-fenilsulfonamida,
 30 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]}azetidin-3-il}naft-2-ilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]}azetidin-3-il}naft-1-ilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]}azetidin-3-il}-3,4-difluorofenil-sulfonamida,

- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-1-metil-1*H*-imidazol-4-ilsulfonamida,
 N-[4-(N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}sulfamoil)-2-clorofenil] acetamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}pirid-3-il-sulfonamida,
 5 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-4-fluorofenil-sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}quinol-8-il-sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}fenilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}(fenilmetil)-sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-3,5-difluorofenil-sulfonamida,
 10 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}pirid-2-il-sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-(3-flúor-5-pirrolidin-1-ilfenil) sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-metil-4-flúor-fenilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-metilquinol-8-il-sulfonamida,
 15 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-metilfenil-sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-metil(fenilmetil)-sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-3-sulfamoilfenil-sulfonamida,
 2-benzenossulfonil-N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-acetamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(tolueno-4-sulfonil)acetamida,
 20 (3-cloro-4-(metilsulfonil)tiofeno-2-carbóxi){1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}amida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-3-(2-feniletileno-sulfonil) propionamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-4-(metilsulfonil)-benzamida,
 (5-(metilsulfonil)tiofeno-2-carbóxi)-{1-[bis(4-clorofenil)-metil]azetidin-3-il} amida,
 25 da,
 (5-(metilsulfonil)-3-metil-4-viniltiofeno-2-carbóxi){1-[bis(4-clorofenil)metil] azetidin-3-il}amida,
 (RS)-N-{1-[[4-clorofenil](piridin-3-il)metil]azetidin-3-il}-3,5-difluorobenzenosulfonamida,
 30 (RS)-N-{1-[[4-clorofenil](pirimidin-5-il)metil]azetidin-3-il}-3,5-difluorobenzenossulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(6-cloropirid-2-il)metilsulfonamida,

- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(6-etilpirid-2-il)-metilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(quinol-6-il)-metilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(quinol-5-il)-metilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(isoquinol-5-il)metilsulfonamida,
 5 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(pirid-3-il)metilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(1-oxidopirid-3-il)metilsulfonamida,
 N-((1R,2S,4S)biciclo[2.2.1]hept-2-il)-N-{1-[bis(4-clorofenil)-metil]azetidin-3-il}
 metilsulfonamida,
 N-((1R,2R,4S)biciclo[2.2.1]hept-2-il)-N-{1-[bis(4-clorofenil)-metil]azetidin-3-il}
 10 metilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluor-fenil)metilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(tiazol-2-il)metilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3-metóxi-fenil)metilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3-(hidroxifenil)-metilsulfonamida,
 15 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3-(hidróxi-metil)fenil)metilsulfona-
 mida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(metilsulfonil)-3-aminobenzoato de
 etila
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(1-isobutilpiperid-4-il)-etilsulfonamida,
 20 N-benzil-N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}amina
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorobenzil)amina,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorobenzil)metilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(pirid-3-ilmetil)metilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-fluorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)metilsulfonamida,
 25 (RS)-N-{1-[(4-clorofenil)(pirid-3-il)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)metil-
 sulfonamida,
 (R)-N-{1-[(4-clorofenil)(pirid-3-il)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil) metil-
 sulfonamida,
 (S)-N-{1-[(4-clorofenil)(pirid-3-il)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil) metil-
 30 sulfonamida,
 (RS)-N-{1-[(4-clorofenil)(pirid-4-il)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil) me-
 tilsulfonamida,

(R)-N-{1-[(4-clorofenil)(pirid-4-il)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil) metil-sulfonamida,

(S)-N-{1-[(4-clorofenil)(pirid-4-il)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil) metil-sulfonamida,

5 (RS)-N-{1-[(4-clorofenil)(pirimidin-5-il)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil) metilsulfonamida,

(R)-N-{1-[(4-clorofenil)(pirimidin-5-il)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil) metilsulfonamida,

(S)-N-{1-[(4-clorofenil)(pirimidin-5-il)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)

10 metilsulfonamida, e

N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluor-fenil)benzilsulfonamida,
ou um isômero óptico ou um sal farmaceuticamente aceitável
deste.

8. Uso de acordo com a reivindicação 5, em que o antagonista
15 de CB1 é selecionado do grupo consistindo em:

N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(pirid-3-il)-metilsulfonamida, e

N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluor-fenil)metilsulfonamida

ou um isômero óptico ou um sal farmaceuticamente aceitável
deste.

20 9. Uso de acordo com a reivindicação 5, em que a dita combina-
ção melhora os sintomas positivos e negativos da esquizofrenia.

10. Uso de acordo com a reivindicação 5, em que a dita combi-
nação controla ganho de peso.

11. Uso de acordo com a reivindicação 5, em que a dita combi-
25 nação melhora a catalepsia.

12. Uso de acordo com a reivindicação 8, em que a dita combi-
nação melhora os sintomas positivos e negativos da esquizofrenia.

13. Uso de acordo com a reivindicação 8, em que a dita combi-
nação controla ganho de peso.

30 14. Uso de acordo com a reivindicação 8, em que a dita combi-
nação melhora catalepsia.

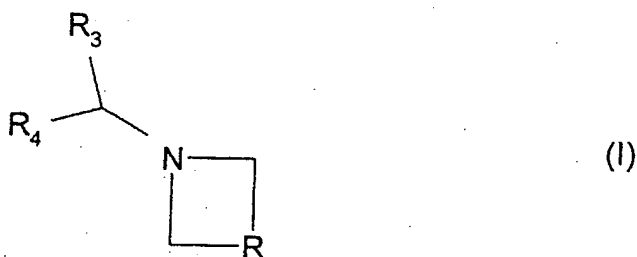
15. Uso de acordo com a reivindicação 5, em que o dito agente

antipsicótico é selecionado do grupo consistindo em: olanzapina, clozapina, haloperidol e decanoato de haloperidol, succinato de loxapina, cloridreto de molindona, pimozida e risperidona.

5 16. Uso de acordo com a reivindicação 8, em que o dito agente antipsicótico é selecionado do grupo consistindo em: olanzapina, clozapina, haloperidol e decanoato de haloperidol, succinato de loxapina, cloridreto de molindona, pimozida e risperidona.

10 17. Uma composição farmacêutica compreendendo um ou mais antagonistas do receptor de CB1 e um ou mais agentes antipsicóticos, em combinação com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis, excipiente ou um diluente.

18. Composição como apresentada na reivindicação 17, em que o dito antagonista de CB1 é da fórmula (I):



15 em que

A:

R representa um radical CR_1R_2 , $C=C(R_5)SO_2R_6$ ou $C=C(R_7)SO_2alq$,

20 R_1 representa um átomo de hidrogênio e R_2 representa um radical $-C(R_8)(R_9)(R_{10})$, $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$, $-CO-NR_{13}R_{14}$, $-CH_2-CO-NR_{13}R_{14}$, $-CH_2-CO-R_6$, $-CO-R_6$, $-CO$ -cicloalquila, $-SO-R_6$, $-SO_2-R_6$, $-C(OH)(R_{12})(R_6)$, $-C(OH)(R_6)(alquila)$, $-C(=NOalq)R_6$, $-C(=NO-CH_2-CH=CH_2)R_6$, $-CH_2-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, $-CH_2-C(=NOalq)R_6$, $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, $-CH(R_6)NHSO_2alq$, $-CH(R_6)NHCONH alq$ ou $-CH(R_6)NHCO alq$,

25 ou R_1 representa um radical alquila, $NH-R_{15}$, ciano, $-S-alq-NR_{16}R_{17}$, $-CH_2-NR_{18}R_{19}$ ou $-NR_{20}R_{21}$ e R_2 representa um radical $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$,

R_3 e R_4 , que são idênticos ou diferentes, representam um radical

- alquila ou cicloalquila, ou um radical aromático escolhido de fenila, naftila ou indenila, estes radicais aromáticos sendo não substituídos ou substituídos por um ou mais halogênio, alquila, alcóxi, formila, hidroxila, trifluorometila, trifluorometóxi, -CO-alq, ciano, -COOH, -COOalq, -CONR₂₂R₂₃, -CO-NH-NR₂₄R₂₅, alquilsulfanila, alquilsulfinila, alquilsulfonila, alquilsulfanilalquila, alquilsulfinilalquila, alquilsulfonilalquila, hidroxialquila ou -alq-NR₂₄R₂₅; ou um radical heteroaromático escolhido dos anéis de benzofurila, benzotiazolila, benzotienila, benzoxazolila, cromanila, 2,3-diidroxibenzofurila, 2,3-diidrobenzotienila, furila, imidazolila, isocromanila, isoquinolila, pirrolila, piridila, pirimidinila, quinolila, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolila, tiazolila e tienila, sendo possível que estes radicais heteroaromáticos sejam não substituídos ou substituídos por um ou mais halogênio, alquila, alcóxi, hidroxila, trifluorometila, trifluorometóxi, ciano, -COOH, -COOalq, -CO-NH-NR₂₄R₂₅, -CONR₂₂R₂₃, -alq-NR₂₄R₂₅, alquilsulfanila, alquilsulfinila, alquilsulfonila, alquilsulfanilalquila, alquilsulfinilalquila, alquilsulfonilalquila ou hidroxialquila,
- R₅ representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila,
 R₆ representa um radical Ar₁ ou Het₁,
 R₇ representa um radical cicloalquila, heterocicloalquila ou heterociclenila opcionalmente substituído por um radical -CSO-fenila,
- R₈ representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila,
 R₉ representa um radical -CO-NR₂₆R₂₇, -COOH, -COOalq, -CH₂OH, -NH-CO-NH-alq, -CH₂-NHR₂₈ ou -NHCOOalq,
 R₁₀ representa um radical Ar₁ ou Het₁,
 R₁₁ representa um radical -SO₂-alq, -SO₂-Ar₁ ou -SO₂-Het₁,
 R₁₂ representa um átomo de hidrogênio ou um radical Ar₁ ou Het₁,
- R₁₃ representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila,
 R₁₄ representa um radical Ar₁, Het₁, -alq-Ar₁ ou -alq-Het₁,
 R₁₅ representa um radical alquila, cicloalquila ou -alq-NR₂₉R₃₀,
- R₁₆ e R₁₇, que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila se não R₁₆ e R₁₇ formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo satu-

rado ou insaturado e mono- ou bicíclico tendo 3 a 10 membros no anel e opcionalmente compreendendo um ou mais outros heteroátomos escolhidos de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente substituídos por um ou mais radicais alquila,

5 R_{18} representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila,

R_{19} representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilcarbonila, $-SO_2alq$, $-CO-NHalq$ ou $-COOalq$,

se não, R_{18} e R_{19} formam, com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo saturado ou insaturado e mono- ou bicíclico tendo 3 a 10 membros no anel e opcionalmente compreendendo um ou mais heteroátomos escolhidos de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente substituídos por um ou mais radicais alquila,

15 $-NR_{20}R_{21}$ representa um heterociclo monocíclico saturado ou insaturado tendo 3 a 8 membros no anel e opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, nitrogênio e enxofre,

R_{22} e R_{23} , que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila se não R_{22} e R_{23} formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo mono- ou bicíclico saturado tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por um ou mais radicais alquila,

25 R_{24} e R_{25} , que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila, $-COOalq$, cicloalquila, alquilcicloalquila, $-alq-O-alq$ ou hidroxialquila se não R_{24} e R_{25} formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo saturado ou insaturado e mono- ou bicíclico tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por um ou mais radicais alquila, $-COalq$, $-COOalq$, $-CO-NHalq$, $-CS-NHalq$, oxo, hidroxialquila, $-alq-O-alq$ ou $-CO-NH_2$,

30 R_{26} e R_{27} , que são idênticos ou diferentes, representam um átomo

mo de hidrogênio ou um radical alquila, hidroxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, -alq-COOalq, -alq-Ar₁, alq-Het₁, Het₁ ou -alq-N(alq)₂, R₂₆ e R₂₇ também podem formar, com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo saturado ou insaturado e mono- ou bicíclico tendo 3 a 10 membros no anel e opcionalmente compreendendo um ou mais heteroátomos escolhidos de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente substituídos por um ou mais radicais alquila, alcóxi ou halogênio,

R₂₈ representa um radical -CH₂-alq, benzila, -SO₂alq, -CONHalq, -COalq, cicloalquilalquilcarbonila, cicloalquilcarbonila ou -CO-(CH₂)_nOH,

10 n é igual a 1, 2, ou 3,

R₂₉ e R₃₀, que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila se não R₂₉ e R₃₀ formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo mono- ou bicíclico saturado tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por um ou mais radicais alquila,

15 R₃₁ e R₃₂, que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila, radical Ar₁ ou -alq-Ar₁ se não R₃₁ e R₃₂ formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo escolhido de aziridinila, azetidinila, pirrolidinila e piperidinila,

20 Ar₁ representa um radical fenila ou naftila opcionalmente substituído por um ou mais substituintes escolhidos de halogênio, alquila, alcóxi, -CO-alq, ciano, -COOH, -COOalq, -CONR₂₂R₂₃, -CO-NH-NR₂₄R₂₅, alquilsulfanila, alquilsulfonila, alquilsulfanilalquila, alquilsulfonilalquila, alquilsulfonilalquila, hidroxialquila, -alq-NR₂₄R₂₅, -NR₂₄R₂₅, alquiltioalquila, formila, hidroxila, CF₃, OCF₃, Het₁, O-alq-NH-cicloalquila ou SO₂NH₂,

25 Het₁ representa um heterociclo saturado ou insaturado e mono- ou bicíclico tendo 3 a 10 membros no anel e compreendendo um ou mais heteroátomos escolhidos de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente substituídos por um ou mais halogênio, alquila, alcóxi, alcoxicarbonila, -CONR₂₂R₂₃, hidroxila, hidroxialquila, oxo ou SO₂NH₂,

30

ou B:

R representa um radical CHR_{33} ,

R_{33} representa um radical $-\text{NHCOR}_{34}$ ou $-\text{N}(\text{R}_{35})-\text{Y}-\text{R}_{36}$,

Y é CO ou SO_2 ,

- 5 R_3 e R_4 , que são idênticos ou diferentes, representam um radical aromático escolhido de fenila, naftila e indenila, estes radicais aromáticos sendo não substituídos ou substituídos por um ou mais halogênio, alquila, alcóxi, formila, hidroxila, trifluorometila, trifluorometóxi, $-\text{CO}-\text{alq}$, ciano, $-\text{COOH}$, $-\text{COOalq}$, $-\text{CONR}_{37}\text{R}_{38}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NR}_{39}\text{R}_{40}$, alquilsulfanila, alquilsulfinila, alquil-
- 10 sulfonila, alquilsulfanilalquila, alquilsulfinilalquila, alquilsulfonilalquila, hidroxialquila ou $-\text{alq}-\text{NR}_{37}\text{R}_{38}$; ou um radical heteroaromático escolhido dos anéis de benzofurila, benzotiazolila, benzotienila, benzoxazolila, cromanila, 2,3-diidrobenzofurila, 2,3-diidrobenzotienila, pirimidinila, furila, imidazolila, isocromanila, isoquinolila, pirrolila, piridila, quinolila, 1,2,3,4-tetraidroisoquinolila, tiazolila e tienila, sendo possível que estes radicais heteroaromáticos sejam
- 15 não substituídos ou substituídos por um halogênio, alquila, alcóxi, hidroxila, trifluorometila, trifluorometóxi, ciano, $-\text{COOH}$, $-\text{COOalq}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NR}_{39}\text{R}_{40}$, $-\text{CONR}_{37}\text{R}_{38}$, $-\text{alq}-\text{NR}_{39}\text{R}_{40}$, alquilsulfanila, alquilsulfinila, alquilsulfonila, alquilsulfanilalquila, alquilsulfinilalquila, alquilsulfonilalquila ou hidroxialquila,
- 20 R_{34} representa um radical $-\text{alq}-\text{SO}_2-\text{R}_{41}$, um radical $-\text{alq}-\text{SO}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}_{41}$, um radical Het_2 substituído por $-\text{SO}_2-\text{R}_{41}$ ou um radical fenila substituído por $-\text{SO}_2-\text{R}_{41}$ ou $-\text{alq}-\text{SO}_2-\text{R}_{41}$,
- R_{35} representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila,
- R_{36} representa um radical fenilalquila, Het_2 ou Ar_2 ,
- 25 R_{37} e R_{38} , que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila se não R_{37} e R_{38} formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo mono- ou bicíclico saturado tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e
- 30 opcionalmente sendo substituído por uma ou mais alquila,
- R_{39} e R_{40} , que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila, $-\text{COOalq}$, cicloalquila, alquilocicloal-

quila, -alq-O-alq ou hidroxialquila se não R_{39} e R_{40} formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo saturado ou insaturado e mono- ou bicíclico tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por um ou mais alquila, -COalq, -COOalq, -CO-NHalq, -CS-NHalq, oxo, hidroxialquila, -alq-O-alq ou -CO-NH₂,

R_{41} representa um radical alquila, Ar_2 ou Het_2 ,

Ar_2 representa um radical fenila, naftila ou indenila, estes radicais opcionalmente sendo substituídos por um ou mais halogênio, alquila, alcóxi, ciano, -CO-alq, -COOH, -COOalq, -CONR₄₂R₄₃, -CO-NH-NR₄₄R₄₅, alquilsulfanila, alquilsulfinila, alquilsulfonila, -alq-NR₄₄R₄₅, -NR₄₄R₄₅, alquiltioalquila, formila, hidroxila, hidroxialquila, Het_2 , -O-alq-NH-cicloalquila, OCF₃, CF₃, -NH-CO-alq, -SO₂NH₂, -HN-COCH₃, -NH-COOalq ou Het_2 se não em dois átomos de carbono adjacentes por um dioximetileno,

Het_2 representa um heterociclo saturado ou insaturado e mono- ou bicíclico tendo 3 a 10 membros no anel e compreendendo um ou mais heteroátomos escolhidos de oxigênio, enxofre e nitrogênio opcionalmente substituídos por um ou mais alquila, alcóxi, vinila, halogênio, alcóxicarbonila, oxo, hidroxila, OCF₃ ou CF₃, os heterociclos nitrogenosos opcionalmente estando em sua forma N-oxidada,

R_{42} e R_{43} , que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila se não R_{42} e R_{43} formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo mono- ou bicíclico saturado tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por um ou mais radicais alquila,

R_{44} e R_{45} , que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila, -COOalq, cicloalquila, alquilocicloalquila, -alq-O-alq ou hidroxialquila se não R_{44} e R_{45} formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo saturado ou insaturado e mono- ou bicíclico tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmen-

te compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por um ou mais radicais alquila, $-\text{COalq}$, $-\text{COOalq}$, $-\text{CO-NHalq}$, $-\text{CS-NHalq}$, oxo, hidroxialquila, $-\text{alq-O-alq}$ ou $-\text{CO-NH}_2$, ou C:

5 R representa um radical CHR_{46} ,

R_{46} representa um radical $-\text{N}(\text{R}_{47})\text{R}_{48}$, $-\text{N}(\text{R}_{47})-\text{CO}-\text{R}_{48}$ ou $-\text{N}(\text{R}_{47})-\text{SO}_2\text{R}_{49}$,

R_3 e R_4 , que são idênticos ou diferentes, representam um radical aromático escolhido de fenila, naftila e indenila, estes radicais aromáticos sendo não substituídos ou substituídos por um ou mais radicais halogênio, alquila, alcóxi, formila, hidroxila, trifluorometila, trifluorometóxi, $-\text{CO-alq}$, ciano, $-\text{COOH}$, $-\text{COOalq}$, $-\text{CONR}_{50}\text{R}_{51}$, $-\text{CO-NH-NR}_{52}\text{R}_{53}$, alquilsulfanila, alquilsulfinila, alquilsulfonila, alquilsulfanilalquila, alquilsulfinilalquila, alquilsulfonilalquila, hidroxialquila ou $-\text{alq-NR}_7\text{R}_8$; ou um radical heteroaromático escolhido dos anéis de benzofurila, benzotiazolila, benzotienila, benzoxazolila, cromanila, 2,3-diidrobenzofurila, 2,3-diidrobenzotienila, furila, imidazolila, isocromanila, isoquinolila, pirrolila, piridila, pirimidila, quinolila, 1,2,3,4-tetraidroisoquinolila, tiazolila e tienila, sendo possível que estes radicais heteroaromáticos sejam não substituídos ou substituídos por um radical halogênio, alquila, alcóxi, hidroxila, trifluorometila, trifluorometóxi, ciano, $-\text{COOH}$, $-\text{COOalq}$, $-\text{CO-NH-NR}_{52}\text{R}_{53}$, $-\text{CONR}_{50}\text{R}_{51}$, $-\text{alq-NR}_{52}\text{R}_{53}$, alquilsulfanila, alquilsulfinila, alquilsulfonila, alquilsulfanilalquila, alquilsulfinilalquila, alquilsulfonilalquila ou hidroxialquila,

25 R_{47} representa um radical $-\text{C}(\text{R}_{54})(\text{R}_{55})-\text{Het}_3$, $-\text{Het}_3$, $-\text{C}(\text{R}_{54})(\text{R}_{55})-\text{AR}_3$, AR_3 , cicloalquila ou norbornila,

R_{48} representa um átomo de hidrogênio ou um radical hidroxialquila, radical $-\text{alq-COOalq}$, radical $-\text{alq-CONR}_{50}\text{R}_{51}$, radical $-\text{alq-NR}_{50}\text{R}_{51}$, radical alcóxi, radical AR_3 , radical Het_3 , radical $-\text{CH}_2\text{AR}_3$, radical $-\text{CH}_2\text{Het}_3$ ou radical alquila opcionalmente substituído com um ou mais halogênio,

30 R_{49} representa um radical hidroxialquila, radical $-\text{alq-COOalq}$, radical $-\text{alq-CONR}_{50}\text{R}_{51}$, radical $-\text{alq-NR}_{50}\text{R}_{51}$, radical alcóxi, radical AR_3 , radical Het_3 , radical $-\text{CH}_2\text{AR}_3$, radical $-\text{CH}_2\text{Het}_3$ ou radical alquila opcionalmen-

te substituído com um ou mais halogênio,

R_{50} e R_{51} , que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila se não R_{50} e R_{51} formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo mono- ou bicíclico saturado tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por uma ou mais alquila,

R_{52} e R_{53} , que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila, $-\text{COOalq}$, cicloalquila, alquilcicloalquila, $-\text{alq-O-alq}$ ou hidroxialquila se não R_{52} e R_{53} formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo saturado ou insaturado e mono- ou bicíclico tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por um ou mais alquila, $-\text{COalq}$, $-\text{COOalq}$, $-\text{CO-NHalq}$, $-\text{CS-NHalq}$, oxo, hidroxialquila, $-\text{alq-O-alq}$ ou $-\text{CO-NH}_2$,

R_{54} representa um átomo de hidrogênio ou um radical hidroxialquila, radical $-\text{alq-COOalq}$, radical $-\text{alq-CONR}_{50}\text{R}_{51}$, radical $-\text{alq-NR}_{50}\text{R}_{51}$, radical alcoxialquila, radical AR_3 , radical Het_3 , radical $-\text{CH}_2\text{AR}_3$, radical $-\text{CH}_2\text{Het}_3$ ou radical alquila opcionalmente substituído com um ou mais halogênio,

R_{55} representa um átomo de hidrogênio ou um radical hidroxialquila, radical $-\text{alq-COOalq}$, radical $-\text{alq-CONR}_{50}\text{R}_{51}$, radical $-\text{alq-NR}_{50}\text{R}_{51}$, radical alcoxialquila ou radical alquila opcionalmente substituído com um ou mais halogênio,

se não R_{54} e R_{55} formam, juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, um anel mono- ou bicíclico saturado tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compreendendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por uma ou mais alquila,

AR_3 representa um radical fenila, naftila ou indenila, estes vários radicais opcionalmente sendo substituídos por um ou mais halogênio, alquila, alcóxi, $-\text{CO-alq}$, ciano, $-\text{COOH}$, $-\text{COOalq}$, $-\text{CONR}_{56}\text{R}_{57}$, $-\text{CO-NH-NR}_{58}\text{R}_{59}$,

alquilsulfanila, alquilsulfinila, alquilsulfonila, -alq-NR₅₈R₅₉, -NR₅₈R₅₉, alquiltioalquila, formila, CF₃, OCF₃, Het₃, -O-alq-NH-cicloalquila, SO₂NH₂, hidroxila, hidroxialquila, -NHCOalq ou -NHCOOalq ou em 2 átomos de carbono adjacentes por dioximetileno,

- 5 Het₃ representa um heterociclo saturado ou insaturado e mono- ou bicíclico tendo 3 a 10 membros no anel e compreendendo um ou mais heteroátomos escolhidos de oxigênio, enxofre e nitrogênio opcionalmente substituídos por um ou mais alquila, alcóxi, halogênio, alcoxicarbonila, oxo ou hidroxila, os heterociclos nitrogenosos opcionalmente estando em sua
10 forma N-oxidada,

- R₅₆ e R₅₇, que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila se não R₅₆ e R₅₇ formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo mono- ou bicíclico saturado tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compre-
15 endendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por uma ou mais alquila,

- R₅₈ e R₅₉, que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila se não R₅₈ e R₅₉ formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um heterociclo mono-
20 ou bicíclico saturado tendo 3 a 10 membros no anel opcionalmente compre- endendo um outro heteroátomo escolhido de oxigênio, enxofre e nitrogênio e opcionalmente sendo substituído por uma ou mais alquila,

 alq representa um radical alquila ou alquilenos, e

- os radicais alquila, alquilenos e alcóxi caracterizam cadeias retas
25 ou ramificadas e compreendem 1 a 6 átomos de carbono, os radicais cicloalquila compreendem 3 a 10 átomos de carbono e os radicais heterocicloalquila e heterociclenila compreendem 3 a 10 átomos de carbono, ou

 um isômero óptico do dito composto ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

- 30 19. Composição de acordo com a reivindicação 17, em que o antagonista de CB1 é selecionado do grupo consistindo em:

(RS)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil] azeti-

- dina,
 (R)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil] azetidi-
 na,
 (S)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil] azetidi-
 5 na,
 (RS)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(pirid-3-il)(metilsulfonil)-metil]azetidina,
 (R)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(pirid-3-il)(metilsulfonil)-metil]azetidina,
 (S)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(pirid-3-il)(metilsulfonil)-metil]azetidina,
 (RS)-1-[bis(3-fluorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil] azeti-
 10 dina,
 (R)-1-[bis(3-fluorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil] azetidi-
 na,
 (S)-1-[bis(3-fluorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil] azetidi-
 na,
 15 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-(RS)-{[3-(azetidin-1-il)fenil]-(metilsulfonil)-
 metil}azetidina,
 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-(R)-{[3-(azetidin-1-il)fenil]-(metilsulfonil)-
 metil}azetidina,
 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-(S)-{[3-(azetidin-1-il)fenil]-(metilsulfonil)-
 20 metil}azetidina,
 (RS)-1-[3-({1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}(metil-sulfonil)metil)fenil] pir-
 rolidina,
 (R)-1-[3-({1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}(metil-sulfonil)metil)fenil] pirro-
 lidina,
 25 (S)-1-[3-({1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}(metil-sulfonil)metil)fenil] pirro-
 lidina,
 (RS)-N-[3-({1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}(metil-sulfonil)metil)fenil]-N-
 metilamina,
 (R)-N-[3-({1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}(metil-sulfonil)metil)fenil]-N-
 30 metilamina,
 (S)-N-[3-({1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}(metil-sulfonil)metil)fenil]-N-
 metilamina,

- (RS)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-(metilsulfonil) metil]azetidina,
- (R)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-(metilsulfonil) metil]azetidina,
- 5 (S)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-(metilsulfonil)metil] azetidina,
- 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-(fenilsulfonil-metil)azetidina,
- (RS)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metil-sulfonil)metil]-3-metilazetidina,
- 10 (R)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)metil-sulfonilmetil]-3-metilazetidina,
- (S)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metil-sulfonil)metil]-3-metilazetidina,
- (RS)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-
- 15 cicloexilacetamida,
- (R)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-cicloexilacetamida,
- (S)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-cicloexilacetamida,
- 20 (RS)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-isobutilacetamida,
- (R)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-isobutilacetamida,
- (S)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-
- 25 isobutilacetamida,
- (RS)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-ciclopropilmetilacetamida,
- (R)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-isopropilacetamida,
- 30 (S)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-ciclopropilmetilacetamida,
- (RS)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-

- isopropilacetamida,
 (R)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidina-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-isopropilacetamida,
 (S)-2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidina-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-isopropilacetamida,
- 5 (R)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[1-(3,5-difluorofenil)-1-(metilsulfonil)etil]azetidina, e-
 (R)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[1-(3,5-difluorofenil)-1-(metilsulfonil)etil] azetidina,
- 10 (S)-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[1-(3,5-difluorofenil)-1-(metilsulfonil)etil] azetidina,
 (RS)-1-[bis(4-fluorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil] azetidina,
 (R)-1-[bis(4-fluorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil] azetidina,
- 15 (S)-1-[bis(4-fluorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil] azetidina,
 (RS)-{1-[(3-piridil)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil]} azetidina,
- 20 (SS)-{1-[(3-piridil)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil]} azetidina,
 (RR)-{1-[(3-piridil)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil]} azetidina,
 (SR)-{1-[(3-piridil)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil]} azetidina,
- 25 (RS)-{1-[(4-piridil)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil]} azetidina,
 (SS)-{1-[(4-piridil)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil]} azetidina,
- 30 (RR)-{1-[(4-piridil)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil]} azetidina,
 (SR)-{1-[(4-piridil)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)metil]}

- azetidina,
 (RS)-5-((4-clorofenil){3-[(3,5-difluorofenil)(metil-sulfonil)metil]azetidin-1-il}
 metil)pirimidina,
 (SR)-5-((4-clorofenil){3-[(3,5-difluorofenil)(metil-sulfonil)metil]azetidin-1-il}
 5 metil)pirimidina,
 (RR)-5-((4-clorofenil){3-[(3,5-difluorofenil)(metil-sulfonil)metil]azetidin-1-il}
 metil)pirimidina,
 (SS)-5-((4-clorofenil){3-[(3,5-difluorofenil)(metil-sulfonil)metil]azetidin-1-il} me-
 til)pirimidina,
 10 (SS)-{1-[(2-cloropirid-5-il)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsul-
 fonil)metil]azetidina,
 (RR)-{1-[(2-cloropirid-5-il)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsul-
 fonil)metil]azetidina,
 (RS)-{1-[(2-cloropirid-5-il)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsul-
 15 fonil)metil]azetidina,
 (SR)-{1-[(2-cloropirid-5-il)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsul-
 fonil)metil]azetidina,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}tien-2-ilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-4-metoxifenil-sulfonamida,
 20 N-[4-(N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}sulfamoil)-fenil]acetamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-4-metilfenil-sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-3,4-dimetoxifenil-sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-3-fluorofenil-sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-3,4-diclorofenil-sulfonamida,
 25 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-3-cianofenil-sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2,5-dimetoxifenil-sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-3-trifluorometil-fenilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}naft-2-ilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}naft-1-ilsulfonamida,
 30 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-3,4-difluorofenil-sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-1-metil-1*H*-imidazol-4-ilsulfonamida,
 N-[4-(N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}sulfamoil)-2-clorofenil] acetami-

- da,
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}pirid-3-il-sulfonamida,
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-4-fluorofenil-sulfonamida,
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}quinol-8-il-sulfonamida,
- 5 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}fenil-sulfonamida,
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}(fenilmetil)-sulfonamida,
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-3,5-difluorofenil-sulfonamida,
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}pirid-2-il-sulfonamida,
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-(3-flúor-5-pirrolidin-1-ilfenil) sulfona-
- 10 mida,
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-metil-4-flúor-fenilsulfonamida,
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-metilquinol-8-ilsulfonamida,
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-metilfenil-sulfonamida,
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-metil(fenilmetil)-sulfonamida,
- 15 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-3-sulfamoilfenil-sulfonamida,
- 2-benzenossulfonil-N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}acetamida,
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(tolueno-4-sulfonil)acetamida,
- (3-cloro-4-(metilsulfonil)tiofeno-2-carbóxi){1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il} amida,
- 20 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-3-(2-feniletileno-sulfonil) propionamida,
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-4-(metilsulfonil)-benzamida,
- (5-(metilsulfonil)tiofeno-2-carbóxi)-{1-[bis(4-clorofenil)-metil]azetidin-3-il} amida,
- 25 (5-(metilsulfonil)-3-metil-4-viniltiofeno-2-carbóxi){1-[bis(4-clorofenil)metil] aze-
- tidin-3-il}amida,
- (RS)-N-{1-[[4-clorofenil](piridin-3-il)metil]azetidin-3-il}-3,5-difluorobenzenos-
- sulfonamida,
- (RS)-N-{1-[[4-clorofenil](pirimidin-5-il)metil]azetidin-3-il}-3,5-difluorobenze-
- 30 nossulfonamida,
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(6-cloropirid-2-il)metilsulfonamida,
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(6-etilpirid-2-il)metilsulfonamida,

- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(quinol-6-il)metilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(quinol-5-il)metilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(isoquinol-5-il)metilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(pirid-3-il)metilsulfonamida,
 5 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(1-oxidopirid-3-il)metilsulfonamida,
 N-((1R,2S,4S)biciclo[2.2.1]hept-2-il)-N-{1-[bis(4-clorofenil)-metil]azetidin-3-il}metilsulfonamida,
 N-((1R,2R,4S)biciclo[2.2.1]hept-2-il)-N-{1-[bis(4-clorofenil)-metil]azetidin-3-il}metilsulfonamida,
 10 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-diflúor-fenil)metilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(tiazol-2-il)-metilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3-metoxifenil)-metilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3-(hidroxifenil)-metilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3-(hidróxi-metil)fenil) metilsulfona-
 15 mida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(metilsulfonil)-3-aminobenzoato de etila
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(1-isobutil-piperid-4-il)metilsulfona-
 mida,
 20 N-benzil-N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}amina
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-diflúor-benzil)amina,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorobenzil)metilsulfonami-
 da,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(pirid-3-il-metil)metilsulfonamida,
 25 N-{1-[bis(4-fluorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfona-
 mida,
 (RS)-N-{1-[(4-clorofenil)(pirid-3-il)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil) me-
 tilsulfonamida,
 (R)-N-{1-[(4-clorofenil)(pirid-3-il)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil) metil-
 30 sulfonamida,
 (S)-N-{1-[(4-clorofenil)(pirid-3-il)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil) metil-
 sulfonamida,

(RS)-N-{1-[(4-clorofenil)(pirid-4-il)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil) metilsulfonamida,

(R)-N-{1-[(4-clorofenil)(pirid-4-il)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil) metilsulfonamida,

5 (S)-N-{1-[(4-clorofenil)(pirid-4-il)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil) metilsulfonamida,

(RS)-N-{1-[(4-clorofenil)(pirimidin-5-il)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil) metilsulfonamida,

(R)-N-{1-[(4-clorofenil)(pirimidin-5-il)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)
10 metilsulfonamida,

(S)-N-{1-[(4-clorofenil)(pirimidin-5-il)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil) metilsulfonamida, e

N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluor-fenil)benzilsulfonamida,
ou um isômero óptico ou um sal farmaceuticamente aceitável

15 deste.

20. Composição de acordo com a reivindicação 17, em que o antagonista de CB1 é selecionado do grupo consistindo em:

N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(pirid-3-il)-metilsulfonamida, e

N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluor-fenil)metilsulfonamida

20 ou um isômero óptico ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

21. Composição de acordo com a reivindicação 17, em que o dito agente antipsicótico é selecionado do grupo consistindo em: olanzapina, clozapina, haloperidol e decanoato de haloperidol, succinato de loxapina,
25 cloridreto de molindona, pimozida e risperidona.

RESUMO

Patente de Invenção: "USO DE UM ANTAGONISTA DE CB1 PARA TRATAR EFEITOS COLATERAIS E SINTOMAS NEGATIVOS DE ESQUIZOFRENIA".

- A presente invenção refere-se e reivindica um método de tratar
- 5 déficits de cognição em um paciente que sofre de esquizofrenia administrando-se ao dito paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um antagonista do receptor de CB1 como descrito aqui. Em um outro aspecto, esta invenção também refere-se e reivindica uma combinação de um ou mais antagonistas do receptor de CB1 e de um ou mais agentes antipsicóticos
- 10 úteis no tratamento de distúrbios psiquiátricos. A combinação desta invenção fornece resultados sinérgicos em que a combinação melhora os sintomas positivos e negativos de esquizofrenia, enquanto reduz ganho de peso e cataplexia induzida por fármacos antipsicóticos.

- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}(fenilmetil)-sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-3,5-difluorofenil-sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}pirid-2-ilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-(3-flúor-5-pirrolidin-1-ilfenil) sulfona-
 5 mida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-metil-4-fluorofenilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-metilquinol-8-ilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-metilfenil-sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-metil(fenilmetil)-sulfonamida,
 10 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-3-sulfamoilfenil-sulfonamida,
 2-benzenossulfonil-N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}acetamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(tolueno-4-sulfonil)acetamida,
 (3-cloro-4-(metilsulfonil)tiofeno-2-carbóxi){1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-
 il}amida,
 15 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-3-(2-feniletileno-sulfonil)propionamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-4-(metilsulfonil)benzamida,
 (5-(metilsulfonil)tiofeno-2-carbóxi)-{1-[bis(4-clorofenil)-metil]azetidin-3-il}amida,
 (5-(metilsulfonil)-3-metil-4-viniltiofeno-2-carbóxi){1-[bis(4-clorofenil)metil] aze-
 tidin-3-il}amida,
 20 (RS)-N-{1-[[4-clorofenil](piridin-3-il)metil]azetidin-3-il}-3,5-difluorobenzenos-
 sulfonamida,
 (RS)-N-{1-[[4-clorofenil](pirimidin-5-il)metil]azetidin-3-il}-3,5-difluorobenzenos-
 sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(6-cloropirid-2-il)metilsulfonamida,
 25 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(6-etilpirid-2-il)metilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(quinol-6-il)metilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(quinol-5-il)metilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(isoquinol-5-il)metilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(pirid-3-il)metilsulfonamida,
 30 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(1-oxidopirid-3-il)metilsulfonamida,
 N-((1R,2S,4S)biciclo[2.2.1]hept-2-il)-N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}
 metilsulfonamida,

- N-((1R,2R,4S)biciclo[2.2.1]hept-2-il)-N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il} metilsulfonamida,
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)metilsulfonamida,
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(tiazol-2-il)metilsulfonamida,
- 5 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3-metoxifenil)-metilsulfonamida,
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3-(hidroxifenil)-metilsulfonamida,
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3-(hidroximetil)fenil) metilsulfonamida,
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(metilsulfonil)-3-aminobenzoato de
- 10 etila
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(1-isobutilpiperid-4-il)metilsulfonamida,
- N-benzil-N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}amina
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorobenzil)amina,
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorobenzil) metilsulfonamida,
- 15 da,
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(pirid-3-ilmetil)metilsulfonamida,
- N-{1-[bis(4-fluorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)metilsulfonamida,
- (RS)-N-{1-[(4-clorofenil)(pirid-3-il)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil) metilsulfonamida,
- 20 (R)-N-{1-[(4-clorofenil)(pirid-3-il)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil) metilsulfonamida, ~
- (S)-N-{1-[(4-clorofenil)(pirid-3-il)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil) metilsulfonamida,
- (RS)-N-{1-[(4-clorofenil)(pirid-4-il)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil) metilsulfonamida,
- 25 tilsulfonamida,
- (R)-N-{1-[(4-clorofenil)(pirid-4-il)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil) metilsulfonamida,
- (S)-N-{1-[(4-clorofenil)(pirid-4-il)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil) metilsulfonamida,
- 30 (RS)-N-{1-[(4-clorofenil)(pirimidin-5-il)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil) metilsulfonamida,
- (R)-N-{1-[(4-clorofenil)(pirimidin-5-il)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)

metilsulfonamida,

(S)-N-{1-[(4-clorofenil)(pirimidin-5-il)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)

metilsulfonamida,

N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil) benzilsulfonami-

5 da,

seus isômeros ópticos e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Os compostos da fórmula (I) podem ser preparados usando qualquer um dos métodos conhecidos na técnica particularmente pelos procedimentos como descritos na Patente U. S. Nº 6.355.631.

Neste aspecto da invenção, déficits de cognição associados com uma variedade de distúrbios, particularmente, distúrbios do sistema nervoso central (CNS) podem ser tratados com os compostos desta invenção. Exemplos de distúrbios do CNS incluem sem nenhuma limitação, esquizofrenia, 15 distúrbios de humor, distúrbios de déficit de atenção, distúrbios de estresse pós traumático, todos os tipos de depressão, particularmente distúrbios depressivos maiores, distúrbios bipolar e distúrbios obsessivos compulsivos.

Em um outro aspecto desta invenção é fornecido uma combinação de um ou mais antagonistas do receptor de CB1 e de um ou mais agentes antipsicóticos úteis no tratamento de distúrbios psiquiátricos. A combinação 20 desta invenção fornece resultados sinérgicos em que a combinação melhora sintomas positivos e negativos de esquizofrenia, ganho de peso e catalepsia.

Exemplos de agentes antipsicóticos que são considerados serem usados na combinação desta invenção incluem todos os fármacos antipsicóticos conhecidos. Exemplos específicos que podem ser enumerados sem nenhuma limitação incluem os seguintes olanzapina (ZYPREXA®), clozapina (CLOZARIL®), haloperidol e decanoato de haloperidol (HALDOL®, HALPERON®), succinato de loxapina (LOXITANE®), cloridreto de molindona (MOBAN®), pimozida (ORAP®) e risperidona (RISPERDAL®).

Existem muitos modos para mostrar que os compostos da presente invenção são úteis no tratamento de várias doenças como descrito

aqui, tal como em modelos de animal. Por exemplo, o teste de reconhecimento de objeto é um modelo animal comumente usado para testar a eficácia dos compostos no tratamento de doenças que envolvem diminuição da capacidade de cognição variável. Vide, por exemplo Ennaceur *et al.*, Behav. Brain Res., 1988, 31, 47-59. O teste é fundamentado na atividade exploratória espontânea do animal e tem as características de memória episódica em seres humanos. Este teste de memória é sensível ao envelhecimento (Scali *et al.*, Eur. J. Pharmacol., 1997, 325, 173-180) e a disfunções colinérgicas (Bartolini *et al.*, Pharm. Biochem. Behav. 1996, 53(2), 277-283) e é fundamentado nas diferenças na exploração de dois objetos de forma razoavelmente similar -- um familiar, o outro novo.

Similarmente, um desempenho de memória de trabalho em um modelo de placa perfurada para ratos foi usado para medir vários déficits de cognição. A tarefa da placa perfurada é um ensaio bem-conhecido e amplamente usado para medir a memória de trabalho e referência em roedores. Este modelo utiliza uma placa com 8 furos, cada um com isca com uma recompensa com alimento, assim tomando vantagem da propensão natural do roedor para procurar por alimento. Em uma versão modificada, ele agora foi capaz para avaliar as melhoras no desempenho de memória de trabalho sem o uso de agentes amnésicos. Ratos Sprague Dawley machos são deixados encontrar e consumir 4 das 8 recompensas e depois removidos para a gaiola durante 2 minutos. Eles depois são devolvidos e deixados encontrar e consumir as 4 recompensas remanescentes. Quaisquer retornos aos furos já visitado são considerados erros de memória de trabalho. Os antagonistas de CB1 desta invenção são descobertos diminuir os erros de déficit de memória significativamente.

Os canabinóides podem imitar sintomas psicóticos em pessoas normais e podem precipitar a reincidência psicótica em pessoas vulneráveis. Entretanto, estudos clínicos recentes sugerem que os antagonistas de CB1 podem não ser suficientes como uma monoterapia para melhorar sintomas positivos em pacientes com esquizofrenia. Assim, foi considerado agora que uma co-administração de um antagonista de CB1 com um antipsicótico deve

produzir um efeito tipo antipsicótico, para reverter ou diminuir a eficácia de um antipsicótico co-administrado, e para potenciar a eficácia do antipsicótico de uma dose baixa de antipsicótico.

5 Assim, em um aspecto do tratamento de pacientes afetados por esquizofrenia usando fármacos antipsicóticos envolvem efeitos colaterais tais como sedação e indisposição. Por exemplo, a fenciclidina (PCP) e comportamento hiperlocomotor induzido por anfetamina são medidas úteis de potencial antipsicótico como uma reversão significativa de que a atividade exagerada pode indicar potencial antipsicótico. PCP e anfetamina são co-
10 nhecidos afetar NMDA e sistemas dopaminérgicos que são desregulados na esquizofrenia. A locomoção espontânea conforme afetada por um composto de teste também é medida para impedir o impacto de efeitos colaterais possíveis, tais como sedação e indisposição, que podem similarmente produzir uma resposta locomotora diminuída por si só.

15 Foi descoberto agora que o antagonista de CB1 em uma dose adequada não mostra nenhum efeito na locomoção espontânea quando administrado a um paciente que sofre de esquizofrenia. Ao contrário, o antipsicótico convencional haloperidol na dose adequada mostra uma diminuição significativa na locomoção espontânea devido à sua natureza sedativa. Também foi descoberto que o antagonista de CB1 desta invenção não reverte a
20 hiperlocomoção induzida por um antipsicótico tal como PCP em um modelo de rato, sugerindo que os antagonistas de CB1 desta invenção nestas doses, não seria prognosticado para melhorar sintomas positivos (alucinações, ilusões). Além disso, os antagonistas de CB1 desta invenção co-administrados com doses diferentes de antipsicóticos tais como haloperidol ou olanzapina produziram resultados comparáveis aos efeitos dos antipsicóticos sozinhos. Assim, o co-tratamento de um ou mais antagonistas de CB1 desta invenção com um antipsicótico não seria prognosticado para diminuir ou au-
25 mentar a eficácia do antipsicótico em pacientes.

30 Os antagonistas de CB1 desta invenção em combinação com um antipsicótico também são úteis em melhorar sintomas negativos de esquizofrenia. Embora a hipótese neurobiológica mais duradoura da esquizo-

frenia seja a hipótese de dopamina (DA) firmando que os sintomas psicóticos do distúrbio resultam de hiperatividade de DA mesolímbica (Abi-Dargham A, Gil R, Krystal J, *et al* (1998): Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort. *Am J Psychiatry* 155: 761-7; Kapur S, Remington G (2001): Dopamine D(2) receptors and their role in atypical antipsychotic action: still necessary and may even be sufficient. *Biol Psychiatry* 50: 873-83; Weiner I, Joel D (2002) Dopamine in schizophrenia: Dysfunctional information processing in basal ganglia-thalamocortical split circuits. Em: Di Chiara G (ed) *Handbook of Experimental Pharmacology*, vol. 154/II, Dopamine in the CNS II. Springer-Verlag, Berlin, pp 417-472), nos anos recentes o papel crescente foi dado à alteração de transmissão glutamatérgica, particularmente no receptor de NMDA (Goff DC, Coyle JT (2001): The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158:1367-77; Javitt DC (1987): Negative schizophrenic symptomatology and the PCP (phencyclidine) model of schizophrenia. *Hillside J Clin Psychiatry* 9: 12-35; Javitt DC (2002): Glycine modulators in schizophrenia. *Curr Opin Investig Drugs* 3: 1067-72; Jentsch JD, Roth RH (1999): The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 20: 201-25). Uma razão principal para ambas as hipóteses deriva-se de descobertas de que a administração de antagonistas do receptor tanto de anfetamina quanto de NMDA tais como PCP e MK-801 induzem psicose em seres humanos saudáveis e exacerbam sintomas nos pacientes. Com base no acima, dois tipos de modelos farmacológicos de animal expandiram para estudar esquizofrenia – modelos com base em anfetamina considerados moldar a anormalidade de DA, e modelos com base em antagonista de NMDAR considerados moldar a patologia glutamatérgica modelo. Porque nos seres humanos, a anfetamina induz apenas sintomas positivos ao passo que os antagonistas de NMDAR induzem também sintomas negativos e cognitivos do distúrbio, a anfetamina é considerada moldar sintomas positivos ao passo que o último é considerado moldar sintomas negativos/cognitivos. Esta diferenciação é sustentada pelos efeitos

- dos fármacos antipsicóticos (APDs) estabelecidos e putativos em anormalidades induzidas por anfetamina vs NMDAR: tipicamente, o primeiro é antagonizado tanto por APDs típicos quanto atípicos ao passo que o último é antagonizado por APDs atípicos mas não típicos. Além disso, as anormalidades do antagonista de NMDAR são sensíveis aos compostos que realçam a função de NMDAR por intermédio do sítio de glicina B que mostraram ser benéficos contra sintomas negativos (Halberstadt AL (1995): The phencyclidine-glutamate model of schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 18: 237-49; Javitt DC, Zukin SR (1991): Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 148: 1301-8; Heresco-Levy U (2003): Glutamatergic neurotransmission modulation and the mechanisms of antipsychotic atypicality. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27: 1113-23; Heresco-Levy U, Javitt DC (2004): Comparative effects of glycine and -cycloserine on persistent negative symptoms in schizophrenia: a retrospective analysis. *Schizophrenia Research* 66: 89-96; Javitt DC, Coyle JT (2004): Decoding schizophrenia. *Sci Am* 290: 48-55; Krystal JH, D'Souza DC, Mathalon D, Perry E, Belger A, Hoffman R (2003): NMDA receptor antagonist effects, cortical glutamatergic function, and schizophrenia: toward a paradigm shift in medication development. *Psychopharmacology (Berl)* 169: 215-33).
- 20 A inibição latente (LI) é o processo por meio do qual a pré-exposição a um estímulo retarda o condicionamento para este estímulo quando ele é subsequente unido com reforço, e ela foi usada extensivamente para moldar diminuições da capacidade cognitiva na esquizofrenia. Até agora, LI é o único modelo em que antagonistas de anfetamina e NMDAR produzem anormalidades diferentes, de fato, opostas, comportamentais, permitindo assim uma melhor triagem de fármacos potenciais, porque os compostos benéficos para sintomas positivos e para sintomas negativos, produzem efeitos opostos no modelo. Brevemente, a anfetamina interrompe a LI em ratos e seres humanos normais, e esta é comparada por LI interrompida em pacientes agudos com esquizofrenia. A interrupção de LI induzida por anfetamina é revertida tanto por APDs típicos quanto atípicos. Ao contrário, MK-801 produz LI anormalmente persistente (LI presente sob con-

dições que a interrompem em ratos normais) em ratos, e esta é comparada por LI excessiva em pacientes com esquizofrenia com sintomas predominantemente negativos. Compatível com a farmacologia de modelos antagonistas de NMDAR assim como com aquela de sintomas negativos, a LI persistente induzida por MK-801 é revertida por APDs atípicos mas não típicos assim como por compostos glicinérgicos. Como observado acima, tratamentos que possuem a capacidade para reverter anormalidades de LI induzida por anfetamina e MK-801, devem produzir ações diferentes e de fato opostas no fenômeno de LI. Fármacos eficazes no modelo de anfetamina, restauram a LI interrompida ao passo que fármacos eficazes no modelo de MK-801 interrompem LI. A LI persistente assim pode permitir uma identificação correta de fármacos que são eficazes em reverter efeitos de NMDAR e assim presumivelmente no tratamento de sintomas negativos (Gray JA, Feldon J, Rawlins JNP, Hemsley DR, Smith AD (1991): The neuropsychology of schizophrenia. Behav Brain Sci 14: 1-20; Moser PC, Hitchcock JM, Lister S, Moran PM (2000): The pharmacology of latent inhibition as an animal model of schizophrenia. Brain Res Rev 33: 275-307; Gaisler-Salomon I, Weiner I (2003): Systemic administration of MK-801 produces an abnormally persistent inhibition which is reversed by clozapine but not haloperidol. Psychopharmacology (Berl) 166: 333-42; Weiner I (2003): The "two-headed" latent inhibition model of schizophrenia: modeling positive and negative symptoms and their treatment. Psychopharmacology, 169: 257-297).

Assim como observado acima, uma medida de sintomas negativos de esquizofrenia é medindo-se a LI, que é medida em um procedimento de resposta emocional condicionada motivada por sede (CER) comparando-se a supressão da ação de beber a um tônus previamente unido com um choque na pata em ratos que receberam exposição não reforçada ao tônus antes do condicionamento (pré-exposto) e em ratos para quem o tônus é novo (não pré-exposto). Os antagonistas de CB1 desta invenção reverteram a inibição latente persistente induzida por MK801 em níveis de dosagem adequados.

Um outro efeito colateral importante de vários fármacos psicóti-